

# МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

## MEDICAL PERSPECTIVES

2014 Том XIX № 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](mailto:medpers@dma.dp.ua)

[www.medpers.dsma.dp.ua](http://www.medpers.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 27.03.2014р.)

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

Журнал зареєстровано в міжнародних  
наукометричних базах даних:  
РИНЦ (Russian Science Citation Index),  
ВИНИТИ, Index Copernicus,  
Ulrich's Periodicals Directory,  
в каталогах наукових міжнародних журналів:  
CiteFactor Academic Scientific Journals,  
Medical Journals Links

Підписано до друку 24.03.2014р.  
Формат 60x84/8. Друк офсетний.  
Папір офсетний.

Умовн. друк. арк. 9,6.  
Зам. № 62. Тираж 500 примірників.

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

#### Головний редактор

**Г.В. ДЗЯК**

#### Науковий редактор

**Т.О. ПЕРЦЕВА**

**Е.М. Білецька** (відповідальний редактор),  
**О.О. Гудар'ян, К.Д. Дука, В.М. Лехан**  
(куратор розділу "Профілактична медицина"),  
**О.Є. Лоскутов, 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),  
**В.П. Стусь** (Дніпропетровськ),  
**І.М. Трахтенберг** (Київ), **Ю.І. Фещенко** (Київ),  
**Тоні Хью Меррі** (Великобританія),  
**М.Г. Шандала** (Москва),  
**Л.Р. Шостакович-Корецька** (Дніпропетровськ),  
**Х.-В. Шпрингорум** (Німеччина),  
**К. Штайнбрюк** (Німеччина),  
**Л.М. Юр'єва** (Дніпропетровськ)

**Літературні редактори** 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

2014 Том XIX № 1

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

Виходить 4 рази на рік  
Заснований у 1996 році

## ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

- Алексеева Т.А., Горобець С.В., Горобець О.Ю., Дем'яненко І.В., Лазаренко О.М.** Магнітна силова мікроскопія атеросклеротичних бляшок
- Демченко О.М.** Психо-емоційний статус щурів за умов дисфункції щитовидної залози
- Родинський О.Г., Зінов'єва О.Г., Романенко Л.А.** Моносинаптичні відповіді вентральних корінців спинного мозку в умовах експериментального цукрового діабету

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

- Перцева Т.О., Кіреєва Т.В., Братусь О.В., Штепа О.О., Ювко О.В.** Особливості резистентності основних збудників інфекцій дихальних шляхів у Дніпропетровському регіоні
- Кушнір Ю.С.** Гемодинаміка, функціональний стан ендотелію судин, нирок та тромбоцитів залежно від індексу маси тіла при хронічній серцевій недостатності зі збереженою систолічною функцією
- Костиюкевич О.М., Міщенко О.Ю., Клименко С.В.** Оцінка значення показників периферичної крові для диференційної діагностики та прогнозування тромботичних ускладнень справжньої поліцитемії і вторинних еритроцитозів
- Перцева Т.О., Борисова І.С.** Пневмонія у хворих на фоні онкологічних захворювань крові
- Лоскутов А.Е., Васильченко Е.В.** Ошибки и осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава с использованием цементных технологий
- Турлюн Т.С.** Изменение функционального состояния эндотелия под влиянием проводимой антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и высоким кардиоваскулярным риском
- Огоренко В.В.** Клинические особенности депрессивных расстройств у больных с онкопатологией головного мозга
- Аль Насір Ейяд, Харапонова О.Б., Ал Нукарі Абдулкарім, Демченко О.М., Дроздов О.Л.** Стан катехоламінергічних систем мозку при формуванні сиднокарбового психозу
- Бугрім Т.В.** Сучасні підходи до діагностики остеопорозу та ішемічної хвороби серця в жінок у післяменопаузальному періоді в умовах первинної медико-санітарної допомоги
- Козачковський О.Є., Височина І.Л.** Прогностичне значення пілоектазій у дітей раннього віку з сечовим синдромом
- Філіппов Ю.А., Тютюнник В.М.** Рак желудка с переходом на пищевод. Диагностика, лечение и предупреждение специальными методами

## THEORETICAL MEDICINE

- 4 **Alexeeva T.A., Gorobets S.V., Gorobets O.Yu., Demianenko I.V., Lazarenko O.M.** Magnetic force microscopy of atherosclerotic plaque
- 10 **Demchenko E.M.** Psycho-emotional state of rats under thyroid dysfunction
- 16 **Rodinsky A.G., Zinov'yeva E.G., Romanenko L.A.** Monosynaptic responses of ventral roots of spinal cord in experimental diabetes mellitus

## CLINICAL MEDICINE

- 22 **Pertseva T.O., Kireyeva T.V., Bratus O.V., Shtepa O.O., Yuvko O.V.** Features of resistance of major pathogens of respiratory tract infections in Dnipropetrovsk region
- 29 **Kushnir Yu.S.** Hemodynamics, functional state of endothelium and renal function, platelets depending on the body mass index in patients with chronic heart failure and preserved systolic function
- 37 **Kostiukevych O.M., Mishcheniuk O.Y., Klymenko S.V.** Assessing significance of peripheral blood indicators for differential diagnosis and prognosis of thrombotic complications in polycythemia vera and secondary erythrocytosis
- 45 **Pertseva T.A., Borisova I.S.** Pneumonia in patients on the background of blood cancer
- 50 **Loskutov O.E., Vasil'chenko E.V.** Errors and complications in hip arthroplasty using cement technology
- 56 **Turlyun T.S.** Change in endothelial function state under the influence of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk
- 63 **Ogorenko V.V.** Clinical features of depressive disorders of patients with brain tumors
- 69 **Al Nasir Eiad, Kharaponova H.B., Alnukari Abdul Karim, Demchenko H.N., Drozdov A.L.** State of catecholaminergic systems of the brain in forming of sydnocarb psychosis
- 77 **Bugrim T.V.** Modern approaches to diagnostics of osteoporosis and ischemia in women after menopause under conditions of primary medical and sanitary aid
- 82 **Kozachkovsky A.E., Vysochina I.L.** The prognostic value of pyloectasis in infants with urinary syndrome
- 86 **Filippov Yu.O., Tyutyunnik V.M.** Stomach cancer involving esophagus. Diagnosis, treatment and prevention by specific methods

# МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2014 Том XIX № 1

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

Виходить 4 рази на рік  
Заснований у 1996 році

**Гударьян А.А., Идашкина Н.Г., Ширинкин С.В.**  
Сравнительная эффективность использования резорбируемых мембран из полимолочной кислоты и коллагена при регенерации костных дефектов у больных перимплантитом

**Колесник К.А., Денга Э.М.** Биофизические параметры ротовой жидкости и клеток буккального эпителия у детей с заболеваниями щитовидной железы в процессе ортодонтического лечения зубочелюстных аномалий

**Лоскутова Т.О.** Ефективність прогнозування прееклампсії у вагітних

## ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

**Грищенко С.В., Грищенко И.И., Охотникова М.В., Мустафина А.А., Кудимов П.В., Мустафин Т.А.** Анализ состояния окружающей среды техногенного региона и ее опасности для здоровья населения

**Пельо І.М., Благая А.В.** Наукове обґрунтування гранично допустимої концентрації флуопіколід у воді

**Гребняк М.П., Щудро С.А., Якимова К.О.** Ідентифікація чинників ризику інформаційно-комп'ютерних технологій навчання

## СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

**Коваленко Т.Ю.** Аналіз досвіду правового регулювання у сфері державного управління санаторно-курортним забезпеченням дітей у Російській Федерації

**Кириченко А.Г.** Визначення якості життя в осіб з обмеженими можливостями

**Льулка Ю.П., Дукельський О.О., Максименко О.П., Кузнецова М.А.** Про необхідність організації диспансерного нагляду осіб молодого віку, які мають малі аномалії розвитку серця

## НАШІ ЮВІЛЯРИ

Доктор медичних наук  
**Євгенія Михайлівна Дитятковська**  
(до ювілею від дня народження)

## РЕЦЕНЗІЇ

**Шматков Г.Г.** Рецензія на підручник «Основи екології»: підручник для студентів вищих навчальних закладів / [В.Г. Бардов, В.І. Федоренко, Е.М. Білецька та ін.]; за ред. В.Г. Бардова, В.І. Федоренко. – Вінниця: Нова Книга, 2013. – 424 с.

**91 Gudaryan A.A., Idashkina N.G., Shirinkin S.V.**  
Comparative effectiveness of using resorbable membranes of polylactic acid and collagen in regeneration of bone defects in patients with periimplantitis

**96 Kolesnik K.A., Denga E.M.** Biophysical parameters of the oral fluid and cells of the buccal epithelium in children with diseases of the thyroid gland in the course of orthodontic treatment of maxillo dental anomalies

**101 Loskutova T.O.** Effectiveness of preeclampsia prognosis in pregnancy

## PREVENTIVE MEDICINE

**107 Grishenko S.V., Grishenko I.I., Ohotnikova M.V., Mustafina A.O., Kudimov P.V., Mustafin T.A.** Analysis of environment state in technogenic region and its threat to public health

**112 Pelo I.M., Blagaia A.V.** Scientific substantiation of maximum allowable concentration of fluopicolide in water

**121 Hrebniak M.P., Shchudro S.A., Yakimova K.O.** Identification of risk factors of computer information technologies in education

## SOCIAL MEDICINE

**129 Kovalenko T.Yu.** Analysis of experience of legal regulation in the sphere of public administration of sanatorium providing of children in the Russian Federation

**135 Kyrychenko A.G.** Definition of quality of life in people with disabilities

**142 Lyulka Y.P., Dukelsky O.O., Maksimenko O.P., Kuznetsova M.A.** About the need of organization of clinical examination of young people with small developmental heart abnormalities

## OUR HEROES OF THE DAY

**148 Doctor of medical sciences**  
**Yevgenia Mykhailivna Dytyatkovska**  
(to jubilee)

## REVIEWS

**150 Shmatkov H.H.** Review on the textbook "Fundamentals of ecology": textbook for students of higher educational institutions / [V.G. Bardov, V.I. Fedorenko, E.M. Biletska et al.]; under edition of V.G. Bardov, V.I. Fedorenko. – Vinnytsya: Nova Knyha, 2013. – 424 p.

УДК 616-004.6:543.456

**Т.А. Алексєєва<sup>2</sup>,  
С.В. Горобець<sup>1</sup>,  
О.Ю. Горобець<sup>1</sup>,  
І.В. Дем'яненко<sup>1</sup>,  
О.М. Лазаренко<sup>3</sup>**

## МАГНІТНА СИЛОВА МІКРОСКОПІЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ БЛЯШОК

*Національний технічний інститут України «Київський політехнічний інститут»<sup>1</sup>  
пр. Перемоги, 37, Київ, 03056, Україна*

*Інститут металофізики ім. Г.В. Курдюмова НАН України<sup>2</sup>  
бул. Академіка Вернадського, 36, Київ, 03680, Україна*

*Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»<sup>3</sup>  
вул. Верхня, 5, Київ, 01133, Україна*

*National technical institute of Ukraine "Kiev polytechnic institute"<sup>1</sup>,  
Pobedy str., 37, Kiev, 03056, Ukraine  
pitbm@ukr.net*

*Institute of metallophysics named after G.V. Kurdumov NAS of Ukraine<sup>2</sup>  
Academic Vernadsky str., 36, Kiev, 03680, Ukraine  
o\_lazarenko@ukr.net*

*State Scientific Institution "Scientific-Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine"<sup>3</sup>  
Verchnya str., 5, Kiev, 01133, Ukraine  
o\_lazarenko@ukr.net*

**Ключові слова:** атеросклеротична бляшка, магнітна силова мікроскопія, біогенний магнетит, магнітна фаза  
**Key words:** atherosclerotic plaque, magnetic force microscopy, biogenic magnetite, magnetic phase

**Реферат.** Магнитная силовая микроскопия атеросклеротических бляшек. Алексеева Т.А., Горобец С.В., Горобец О.Ю., Демьяненко И.В., Лазаренко О.Н. В работе методами сканирующей зондовой микроскопии, а именно атомно-силовой и магнитно-силовой микроскопии, было проведено исследование фрагментов срезов атеросклеротических бляшек разной природы. Фрагменты атеросклеротического сосуда с элементами незрелой бляшки были получены при проведении операции шунтирования клубковой артерии аллопротезом. В результате исследования было выявлено наличие магнитоупорядоченной фазы эндогенного происхождения во фрагменте массивной бляшки смешанного строения. Данная фаза представляет собой биогенные магнитные наночастицы и их кластеры с характерными размерами 200 - 400 нм.

**Abstract.** Magnetic force microscopy of atherosclerotic plaque. Alexeeva T.A., Gorobets S.V., Gorobets O.Yu., Demianenko I.V., Lazarenko O.M. In this work by methods of scanning probe microscopy, namely by atomic force microscopy and magnetic force microscopy the fragments of atherosclerotic plaque section of different nature were investigated. The fragments of atherosclerotic vessels with elements of immature plaque were taken during the coiled artery bypass surgery by alloprosthesis. As the result of investigation we found magnetically ordered phase of endogenous origin in the fragment of solid plaque of mixed structure. This phase is presents biogenic magnetic nanoparticles and their clusters with average size characteristic of 200-400 nm.

Залізо є одним з найважливіших компонентів у біохімічних процесах в організмі людини, особливо в процесі утворення вільних радикалів, оскільки вони можуть існувати у декількох валентностях та зв'язувати до 6 лігандів [9]. Також потрібно відзначити роль заліза у ферментативних реакціях, оскільки більша половина ферментів є залізовмісними, від гемоглобіну до цитохромів [9]. Тому порушення роботи залізовмісних білків та зміна концентрації заліза в організмі в цілому призводять до ряду захво-

рювань, наприклад, до нейродегенеративних захворювань (захворювання Альцгеймера, Паркінсона, Хантінктона та епілепсія) [17], онкологічних (меланома, рак молочної залози, яєчника, яєчка, саркома, менінгіома, гліобластома, астроцитоз, гліома, при метастазуванні пухлин) [13] та захворювань серцево-судинної системи (інфаркт міокарда) [15]. Останнім часом до цього переліку віднесли ще й розвиток атеросклерозу [8].

Атеросклероз — це хронічне захворювання артерій еластичного та м'язово-еластичного типу, яке виникає в результаті порушення ліпідного обміну, внаслідок чого відбувається відкладення холестерину та деяких фракцій ліпопротеїдів в інтимі судин. Основною причиною виникнення атеросклерозу вважають зміну концентрації заліза або феритину у сироватці крові [10]. Така зміна може виникати внаслідок оксидного стресу, тобто надмірного утворення реактивних форм кисню, зокрема супероксидних радикалів [8]. Наявність супероксидних радикалів запускає в організмі ряд реакцій, пов'язаних з імунним відгуком, наприклад, реакцію дисмутації супероксиду, яка каталізується супероксиддисмутазою, та реакцію Фентона [18]. Дослідження, проведені за допомогою ЕПР в роботі [11], виявили рівень заліза в атеросклеротичній тканині більший у 17 разів за рівень у здоровій тканині [4]. При цьому процес накопичення заліза та цинку відбувається в місцях кальцинування атеросклеротичної бляшки [4].

Відомо такі форми заліза в організмі людини: у складі залізовмісних білків, у плазмі крові (0,1%) та у вигляді біогенних магнітних наночастинок, які представляють собою нанорозмірні кристали магнетиту або магеміту [12]. Так, у нормальних тканинах головного мозку, серця, печінки та селезінки знайдено біогенні магнітні наночастинок [7]. Підвищену кількість таких наночастинок (порівняно з нормальними тканинами) виявлено, наприклад, у пухлинних тканинах [14] та при низці нейродегенеративних захворювань [3]. При цьому в роботі [5] показано, що в організмі людини є гомологи всіх основних білків, які відповідають за біомінералізацію внутрішньоклітинних наночастинок магнетиту у магнітотаксисних бактерій. Тому виникає питання: в якій формі накопичується надлишок заліза у тканинах, уражених атеросклерозом?

Основними інструментальними методами дослідження атеросклерозу є ультразвукове дослідження судин [19], комп'ютерна томографія-ангіографія (КТ АГ) [10], магнітна резонансна томографія-ангіографія (МРТ АГ), мас-спектрометрія з індуктивно-зв'язаною плазмою (ІЗП-МС), електронний парамагнітний резонанс (ЕПР) [8].

Але ці методи не дають змогу виявити наноструктурну локалізацію біогенних магнітних наночастинок у тканині та відрізнити їх від інших

форм заліза в організмі [8]. Ефективним методом визначення локалізації магнітних наночастинок та їх кластерів є скануюча зондова мікроскопія, а саме метод магнітно-силової мікроскопії [1].

Метою цієї роботи є дослідження атеросклеротичної тканини методами скануючої зондової мікроскопії для перевірки гіпотези про можливу наявність заліза у формі магнітних наночастинок ендogenous походження.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

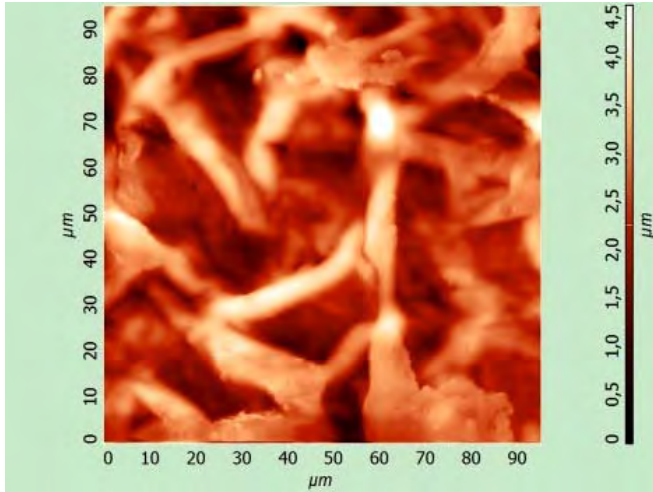
У цій роботі за допомогою скануючого-зондового мікроскопу SOLVER PRO-M [2, 6] досліджено фрагменти атеросклеротичної тканини: 1) масивна бляшка змішаної будови (тобто наявні атеросклеротичні зміни, кристали холестерину та кальцію, частини стінки судини, заміщені сполучною тканиною); 2) атероматозно-фіброзна кальцинована бляшка; 3) склероз судини. Ці фрагменти бляшок були надані Державною науковою установою «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» Державного управління справами.

Під час дослідження використовувалась двопробірна методика, яка складалась з мікроскопії двох видів: атомно-силової мікроскопії (АСМ) напівконтактним методом та магнітно-силової мікроскопії (МСМ) [2, 6]. Використовувався режим сканування – напівконтактний та магнітний, тип зонду – магнітний кобальтовий (NSG01/Co), а відстань від зонда до поверхні клітини – 450 нм.

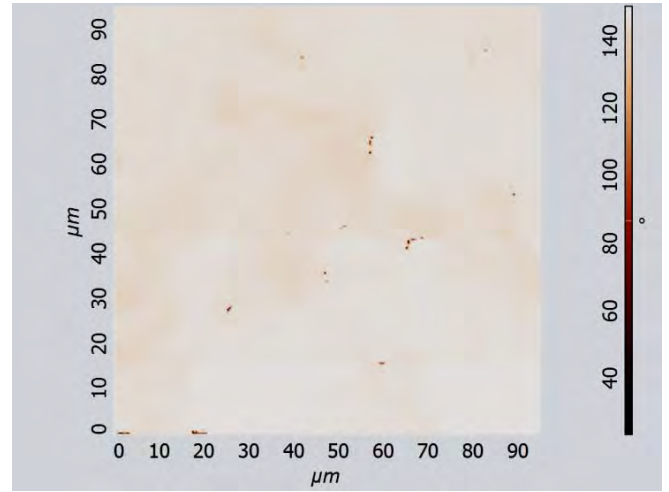
Зразки атеросклеротичної судини з елементами незрілої бляшки були отримані при проведенні операції з шунтування клубової артерії алопротезом. Вилучені судини були одразу внесені до 10% розчину формаліну для проведення подальшої дегідратації у батареї спиртів при підвищенні їх концентрації. Після цього зразки судин заливали парафіном та готували зрізи товщиною 5 мкм. Отримані зрізи після видалення парафіну були вивчені за допомогою оптичної мікроскопії з відповідними забарвленнями (гематоксилином та еозинном, за ван Гізеном) для встановлення ступеня атеросклеротичного процесу. Друга серія зразків тих самих зрізів була досліджена за допомогою АСМ і МСМ без попереднього фарбування.

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

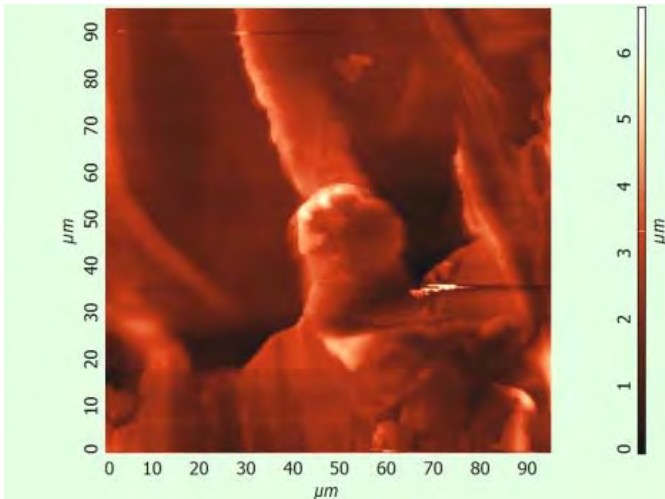
На рисунку 1 представлено АСМ та МСМ зображення різних ділянок зрізів масивної бляшки змішаної будови.



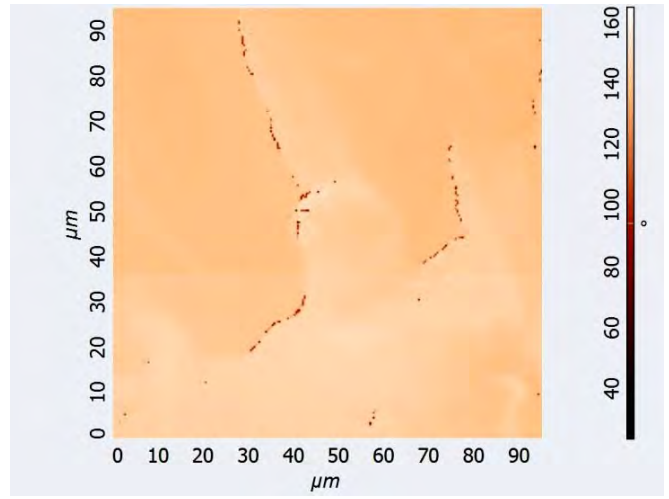
**а**



**б**



**в**



**г**

**Рис. 1. Зображення різних ділянок бляшки змішаної будови:  
а, в – АСМ зображення, б, г – МСМ зображення**

На рисунку 2 представлено АСМ та МСМ зображення різних ділянок атероматозно-фіброзної кальцинованої бляшки.

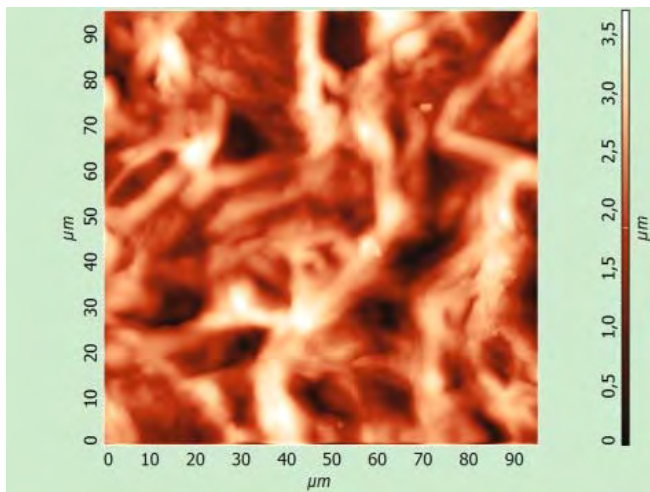
На рисунку 3 представлено АСМ та МСМ зображення фрагментів склерозу судини.

Проаналізувавши отримані МСМ зображення атеросклеротичної бляшки першого зразку, можна зробити висновок, що певні його ділянки (рис. 1б та 1г) містять магнітопорядковану фазу ендogenous походження. Ця фаза представляє собою біогенні магнітні наночастинки та їх кластери.

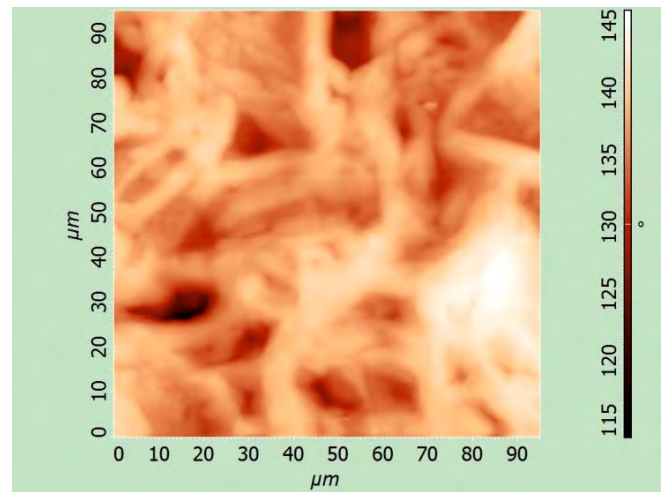
При аналізі отриманих МСМ зображень другого (рис. 2б, 2г) та третього (рис. 3б, 3г та 3е) зразків біогенних магнітних наночастинок не виявлено.

Кількість біогенних магнітних наночастинок є різною, залежно від ділянки бляшки. Найбільша їх кількість спостерігається в ділянці кальцинування або на ділянках із залишками тканини судин. Біогенні магнітні наночастинки розташовані у вигляді ланцюгів (від декількох до десятків частинок або їх кластерів).

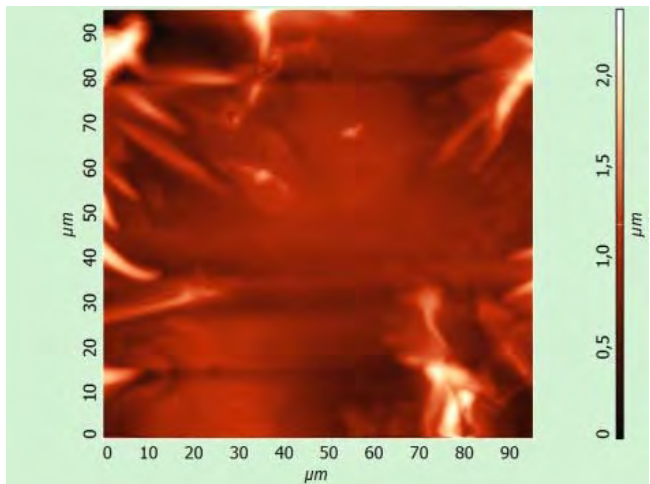




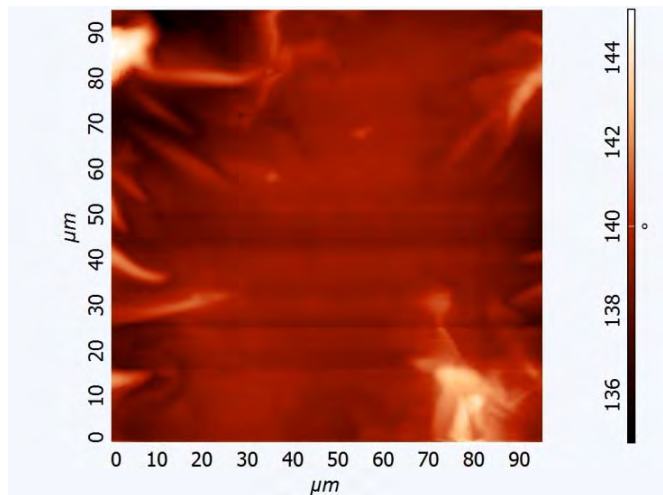
а



б



в



г

Рис. 2. Зображення різних ділянок атероматозно-фіброзної кальцинованої бляшки:  
а, в – АСМ зображення, б, г – МСМ зображення

Відомо [16], що низка симбіонтів людини мають у своєму складі біогенні магнітотчливі включення, які представляють собою аморфні або кристалічні магнітні наночастинки. Наприклад, такі включення виявлені в *Lactobacillus plantarum* VKM В-2209, *Escherichia coli* VKM В-126, *Staphylococcus sp.* strain МА [16]. Симбіонти з магнітотчливими включеннями можуть розвиватися в кальцинованій атеросклеротичній бляшці [16]. Тому важливо визначити, чи відбувається біосинтез біогенних магнітних наночастинок, виявлених у складі такої бляшки

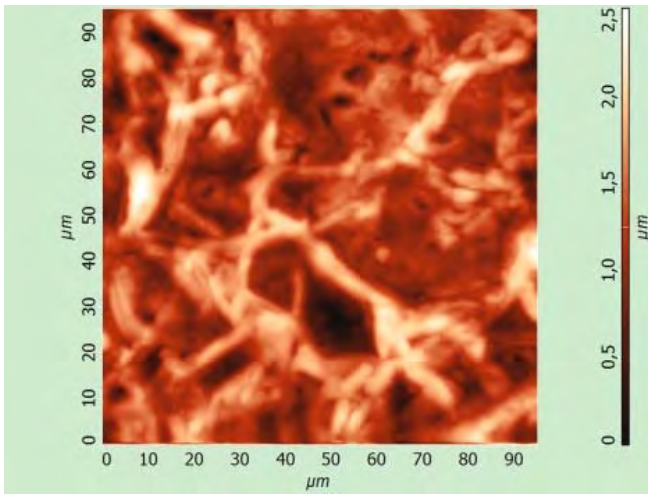
(рис. 1), виключно під генетичним контролем в організмі людини, чи і в його симбіонтах також.

#### ПІДСУМОК

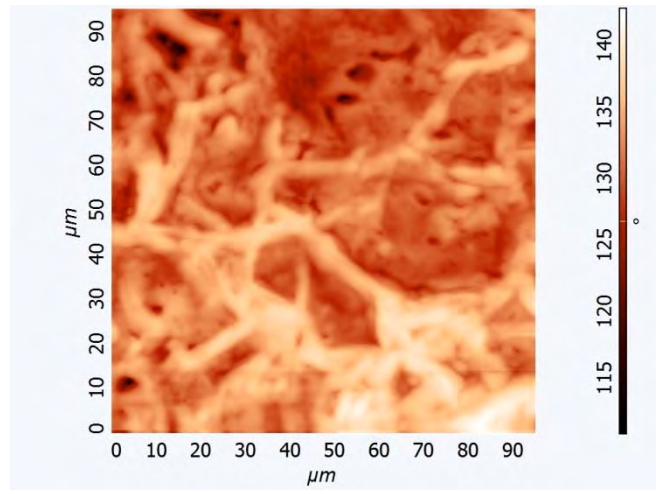
У роботі методами магнітної силової мікроскопії виявлено, що в зразках зрізів атеросклеротичної бляшки змішаної будови є наноструктури ендogenous походження у вигляді магнітовпорядкованих кластерів наночастинок з характерними розмірами окремого кластеру порядку 200-400 нм. Найбільша кількість магнітовпорядкованих структур спостерігаються в зонах кальцинування, які характеризуються виникненням

анаеробних умов. Це узгоджується із результатами робіт, що експресія генів, відповідальних за біомінералізацію внутрішньоклітинних біоген-

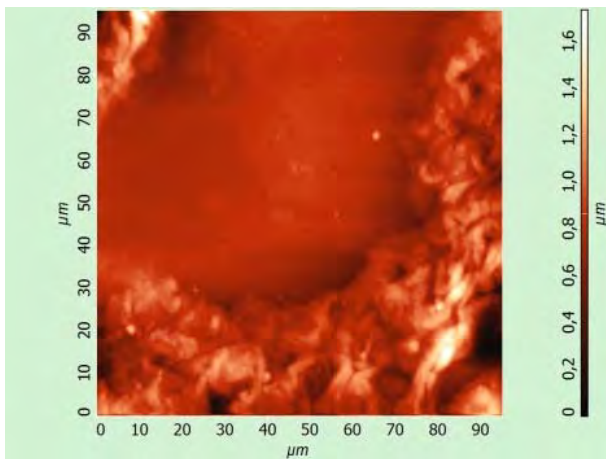
них магнітних наночастинок, збільшується в анаеробних та мікроаеробних умовах і пригнічується в аеробних.



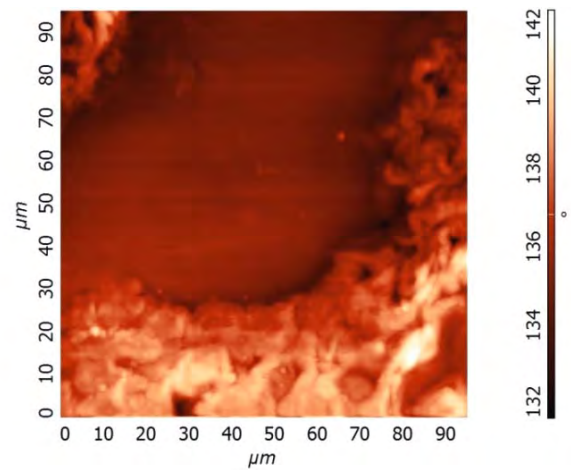
**а**



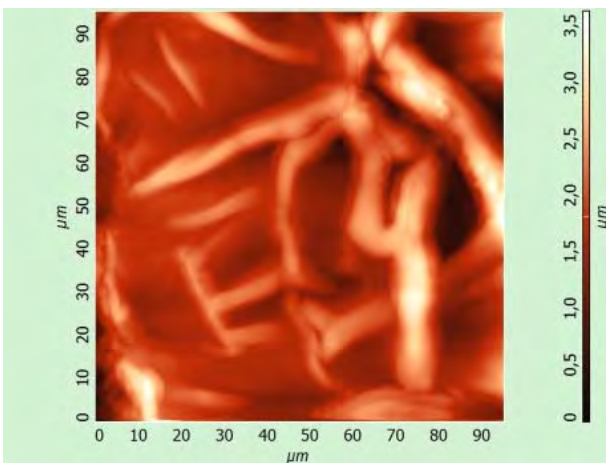
**б**



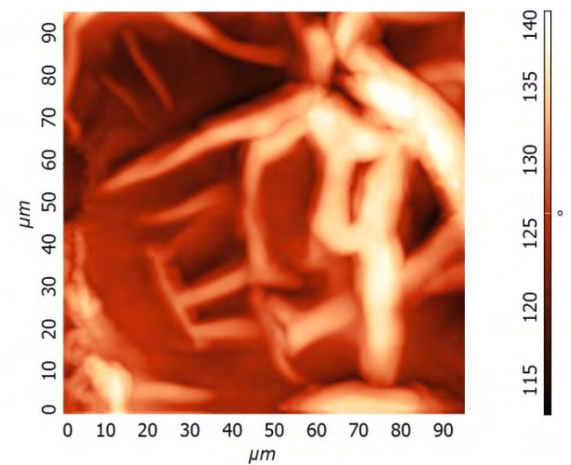
**в**



**г**



**д**



**е**

**Рис. 3. Зображення фрагментів склерозу судини:  
а, б, в – АСМ зображення; г, д, е – МСМ зображення**



## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Магніточутливі наноструктури ендogenous походження в клітинах карциноми Ерліха / В.Ф. Чехун, С.В. Горобець, О.Ю. Горобець, І.В. Дем'яненко // *Наноструктурное материаловедение*. – 2011. – № 2. – С.102-109.
2. Пат. 78508 Україна, МПК (2013.01) B82Y 35/00. Спосіб визначення місця локалізації магнітної фази в околі біомембрани клітин/ С.В. Горобець, О.Ю. Горобець, І.В. Дем'яненко. – № u2012 09374; заявл. 31.07.12, опубл. 25.03.13, Бюл. № 6.
3. Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques / M.A. Lovell, J.D. Robertson, W.J. Teesdale [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 1998. – Vol. 158. – P. 47-52.
4. Douglas B. Kell Towards a unifying, systems biology understanding of large-scale cellular death and destruction caused by poorly liganded iron: Parkinson's, Huntington's, Alzheimer's, prions, bactericides, chemical toxicology and others as examples / B. Douglas // *Arch. Toxicol.* – 2010. – Vol. 84. – P. 825–889
5. Gorobets S.V. Functions of biogenic magnetic nanoparticles in organisms / S.V.Gorobets, O.Yu. Gorobets // *Functional Materials*. – 2012. – Vol. 19, N 1. – P. 18-26.
6. Gorobets S.V. Self-organization of magnetite nanoparticles in providing *Saccharomyces cerevisiae* yeasts with magnetic properties / S.V. Gorobets, O.Yu. Gorobets, I.V Demianenko // *J. Magnetism Magnetic Materials*. – 2013. – P. 53-57.
7. Grassi-Schultheiss P.P. Analysis of magnetic material in the human heart, spleen and liver/ P.P. Grassi-Schultheiss, F. Heller, J. Dobson // *BioMetals*. – 1997. – N 10. – P. 351-355.
8. In Vivo MRI Atherosclerotic Plaque Characterization Using Magnetic Susceptibility Distinguishes Symptom-Producing Plaques / V. Subha Raman, W. Marshall Winner III, Tam Tran [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2008. – N 1. – P. 49-57.
9. Iron and thrombosis / M. Franchini, G. Targher, M. Montagnana, G. Lippi // *Ann. Hematol.* – 2008. – Vol. 87. – P.167-173.
10. Iron Status Is Associated with Carotid Atherosclerotic Plaques in Middle-Aged Adults / N. Ahluwalia, A. Genoux, J. Ferrieres [et al.] // *J. Nutr.* – 2010. – Vol. 140. – P. 812-816.
11. Involvement of inducible nitric oxide synthase in hydroxyl radical-mediated lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetes / K. Stadler, M.G. Bonini, S. Dallas [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 45. – P. 866-874.
12. Kirschvink J.L. Ferromagnetic crystals (magnetite?) in human tissue / J.L. Kirschvink // *J. Exp. Biol.* – 1981. – Vol. 92. – P. 333-335.
13. Kobayashi A. Studies of Inorganic Crystals in Biological Tissue: Magnetite in Human Tumor / A. Kobayashi, N. Yamamoto, J. Kirschvink // Reprinted from *J. Japan Society of Powder and Powder Metallurgy*. – 1997. – N 44. – P. 94.
14. Magnetic iron compounds in the human brain: a comparison of tumor and hippocampus tissue / F. Brem, A.M. Hirt, M. Winklhofer, K. Frei [et al.] // *J. Res. Soc. Interface*. – 2006. – N 3. – P. 833-841.
15. Moos T. The metabolism of neuronal iron and its pathogenic role in neurological disease: review / T. Moos, E.H. Morgan // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2004. – P. 1012-1014.
16. New magnet-sensitive structures in bacterial and archaeal cells / M. Vainshtein, N. Suzina, E. Kudryashova, E. Ariskina // *Biology Cell*. – 2002. – Vol. 94. – P. 29-35.
17. Preliminary evaluation of nanoscale biogenic magnetite in Alzheimer's disease brain tissue / D. Hautot, Q.A. Pankhurst, N. Khan, J. Dobson // *Proc. Biol. Sci.* – 2003. – Vol. 270, N 7. – P. 62-64.
18. Short-term hyperglycemia increases arterial superoxide production and iron dysregulation in atherosclerotic monkeys / P.A. Rowe, K. Kavanagh, L. Zhang, H. James Harwood Jr. [et al.] // *Metabolism*. – 2011. – Vol. 60, N 8. – P. 1070-1080.
19. Soloperto G. Progress in atherosclerotic plaque imaging/ G. Soloperto, S. Casciaro // *World J. Radiol.* – 2012. – Vol. 4, N 8. – P. 353-371.

## REFERENCES

1. Chekchun VF, Gorobets SV, Gorobets OYu, Demianenko IV. [Magnet-sensitive nanostructures of endogenous origin in the cells of Erhli's carcinoma]. *Nanostrukturnoe materialovedenie*. 2011;2:102–9. Ukrainian.
2. Gorobets SV, Gorobets OYu, Demianenko IV. [Means of defining place of localization of magnet phase in biomembrane cells structures. – N u2012 09374; statement 31.07.12, published 25.03.13 Bulletin N 6. Patent on the model 78508 B82Y 35/00 2013.01]. Ukrainian.
3. Lovell MA, Robertson JD, Teesdale WJ. Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *J Neurol. Sci.* 1998;158:47–52.
4. Douglas B. Kell Towards a unifying, systems biology understanding of large-scale cellular death and destruction caused by poorly liganded iron: Parkinson's, Huntington's, Alzheimer's, prions, bactericides, chemical toxicology and others as examples. *Arch Toxicol.* 2010;84:825–89.
5. Gorobets SV, Gorobets Oyu. Functions of biogenic magnetic nanoparticles in organisms. *Functional Materials*. 2012;1(19):18–26.
6. Gorobets SV, Gorobets OYu, Demianenko IV. Self-organization of magnetite nanoparticles in providing *Saccharomyces cerevisiae* yeasts with magnetic properties. // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2013:53–57.
7. Grassi-Schultheiss PP, Heller F, Dobson J. Analysis of magnetic material in the human heart, spleen and liver. *BioMetals*. 1997;10:351–5.

8. Subha V Raman, Marshall W Winner III, Tam Tran. In Vivo MRI Atherosclerotic Plaque Characterization Using Magnetic Susceptibility Distinguishes Symptom-Producing Plaques. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1:49–57.
9. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Iron and thrombosis. *Ann Hematol*. 2008;87:167–73.
10. Ahluwalia N, Genoux A, Ferrieres J, Perret B, Carayol M, Drouet L, Ruidavets J-B. Iron Status Is Associated with Carotid Atherosclerotic Plaques in Middle-Aged Adults. *J. Nutr*. 2010;140:812–6.
11. Stadler K, Bonini MG, Dallas S, Jiang JJ, Mason RP, Kadiiska MB. Involvement of inducible nitric oxide synthase in hydroxyl radical-mediated lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2008;45:866–74.
12. Kirschvink JL. Ferromagnetic crystals (magnetite?) in human tissue. *J Exp Biol*. 1981;92:333–5.
13. Kobayashi A, Yamamoto N, Kirschvink J. Studies of Inorganic Crystals in Biological Tissue: Magnetite in Human Tumor. Reprinted from *Journal of the Japan Society of Powder and Powder Metallurgy*. 1997;44:94.
14. Brem F, Hirt AM, Winklhofer M, Frei K, Yonekawa Y, Wieser H-G, Dobson J. Magnetic iron compounds in the human brain: a comparison of tumor and hippocampus tissue. *JR. Soc. Interface*. 2006;3:833–41.
15. Moos T, Morgan EH. The metabolism of neuronal iron and its pathogenic role in neurological disease: review. *Ann. NY Acad. Sci*. 2004:1012–4.
16. Vainshtein M, Suzina N, Kudryashova E, Ariskina E. New magnet-sensitive structures in bacterial and archaeal cells. *Biology of the Cell*. 2002;94:29–35.
17. Hautot D, Pankhurst QA, Khan N, Dobson J. Preliminary evaluation of nanoscale biogenic magnetite in Alzheimer's disease brain tissue. *Proc. Biol Sci.* – 2003;7(270):62–64.
18. Rowe PA, Kavanagh K, Zhang L, James H, Harwood Jr, Wagner JD. Short-term hyperglycemia increases arterial superoxide production and iron dysregulation in atherosclerotic monkeys. *Metabolism*. 2011;60(8):1070–80.
19. Soloperto G, Casciaro S. Progress in atherosclerotic plaque imaging. *World J Radiol*. 2012;4(8):353–71.

Стаття надійшла до редакції  
05.07.2013



УДК 616.44-008.6:616.891-092.9

*О.М. Демченко*

### ПСИХО-ЕМОЦІЙНИЙ СТАТУС ЩУРІВ ЗА УМОВ ДИСФУНКЦІЇ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра фізіології  
(зав. – д. мед. н., проф. О.Г. Родинський)  
Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: demchenko-em@rambler.ru*

**Ключові слова:** психо-емоційний стан, експериментальний гіпер-гіпотиреоз, спонтанна поведінкова активність, тривожність, анкіолітичний ефект, гамааміномасляна кислота (ГАМК)

**Key words:** *psycho-emotional state, experimental hyper- and hypothyroidism, spontaneous behavioral activity, anxiety, anxiolytic effect, gamma-aminobutyric acid (GABA)*

**Реферат.** Психо-емоціональний статус крыс при дисфункции щитовидной железы. Демченко Е.М. Исследовалась спонтанная поведенческая активность белых крыс и концентрация глутамата, глицина и ГАМК в неокортексе в условиях экспериментального гипер- и гипотиреоза. Было установлено, что избыток тиреоидных гормонов сопровождался эмоциональным дефицитом и анксиолитическим эффектом по показателям уменьшения продолжительности груминга на 37%, увеличению количества переходов и времени пребывания в освещенных рукавах приподнятого крестообразного лабиринта (26% и 35%). Такие изменения поведения происходили на фоне увеличения концентрации ГАМК в неокортексе животных с экспериментальным гипертиреозом на 52% ( $p < 0,05$ ). Возможно, психо-емоциональный статус организма модулируется тиреоидными гормонами через ГАМК-эргическую медиаторную систему неокортекса.

**Abstract. Psycho-emotional state of rats under thyroid dysfunction. Demchenko E.M.** *Spontaneous behavioral activity of white rats and concentration of glutamate, glycine and gamma-aminobutyric acid in the neocortex in experimental hyper- and hypothyroidism was investigated. It was found that an excess of thyroid hormones was accompanied by emotional and anxiolytic effects in terms of reducing duration of grooming by 37% and increasing number of transitions and the time spent in the illuminated cross-shaped maze arms (26 % and 35%). Such behavior changes occurred against a background of increasing concentrations of GABA by 52 % ( $p < 0,05$ ) in the cortex of animals with experimental hyperthyroidism. Perhaps, the psycho-emotional state of the organism is modulated by thyroid hormones through the GABA - ergic system of neocortex.*

Вищі функції мозку забезпечуються та контролюються нейро-гуморальною регуляторною системою. Порушення гормонального балансу організму супроводжуються розладами вищої нервової діяльності. Одними з таких біологічно-активних речовин, що беруть безпосередню участь у підтриманні нейрометаболічного гомеостазу при формуванні психічного статусу, емоцій, пам'яті і поведінки, є тиреоїдні гормони (ТГ). Тому тиреоїдна патологія, що на сьогодні є однією з найпоширеніших ендокринних дисфункцій, супроводжується значною гамою порушень діяльності ЦНС – від підвищеної збудливості і стеничних реакцій до стану депресій та психозів [9,17,20]. Окрім того, призначення однієї замісної гормональної фармако-терапії не усуває психічний симптомокомплекс захворювань щитовидної залози, особливо щодо когнітивної функції [3,7,13]. Тому з'ясування фізіологічних, нейрохімічних механізмів впливу ТГ на інтегративну поведінкову діяльність, що було метою нашого дослідження, є актуальним на шляху пошуку засобів корекції психо-емоційного статусу організму за умов тиреодисфункцій.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Дослідження були проведені на лабораторних щурах лінії Wistar масою 140-180 гр. Експерименти були проведені відповідно до існуючих міжнародних вимог і норм гуманного ставлення до тварин (Конвенція Ради Європи, 1986 р., Закон України від 21.02.2006 р., № 3447 – IV). Поведінкова діяльність тварин за умов вільного переміщення відбувається за участю вищих нервових центрів і має інтегративний характер. Дослідження спонтанної поведінкової активності проводили за методом «відкритого поля» [1]. Майданчик розміром 80×80 см був розбитий на 16 квадратів і 9 отворів – „нірок”. Тварину розташовували в центрі поля і спостерігали за нею 3 хв. За цей час рахували кількість пересічених горизонтальних квадратів (горизонтальна рухливість), число обстежуваних „нірок” (дослідницька активність), величину стійок на задніх лапах (вертикальна рухливість), тривалість грумінгу та кількість болюсів дефекацій (емоційна активність) [2,5].

Метод піднесеного хрестоподібного лабіринту дозволяє дослідити спонтанну поведінку тварин у більш стресовій ситуації, ніж «відкрите поле» [19]. Майданчик з 4 рукавами знаходиться на висоті 1 м від підлоги. За 3 хв. перебування у лабіринті, де 2 рукави закриті бортиками, а 2 – без них, тобто відкриті, в поведінці тварин фіксуються такі показники: кількість переходів з одного в інший, протилежного значення, рукав лабіринту, тривалість перебування в одному з відсіків, число звішувань з відкритих відсіків. Ці показники дають можливість більш точно і диференційовано оцінити емоційну активність щурів, зокрема тривожність, острах. Така методика тестує наявність анксиогенного та анксиолітичного компонента поведінки [14].

Визначення концентрації гліцину, ГАМК, глутамату в гомогенаті неокортекса проводили хроматографічним методом, заснованим на поділі гліцину, ГАМК та глутамату в системі н-бутанол: оцтова кислота: вода в тонкому шарі сорбента з наступним кількісним визначенням по реакції з аллоксаном [19]. На стартову лінію пластини «сілуфол» наносили 0,2 мл тканинного екстракту і хроматографували в системі н-бутанол: оцтова кислота: вода у співвідношенні 8:2:1. Потім пластину висушували і проявляли 1% розчином аллоксану в ДМФА при 100°C. Плями, відповідні ГАМК, гліцину, глутамату вирізали й елюювали в 3 мл ДМФА протягом 3 годин. Потім проби центрифугували при 2500 об/хв протягом 30 хв. (при температурі 15°C), після чого їх спектрофотометрували при довжині хвилі 540 нм. Вміст ГАМК, гліцину і глутамату розраховували за калібрувальною кривою з перерахунком на навіску тканини і виражали в мкмоль/г тканини.

Гіпертиреоїдний стан моделювали шляхом введення з їжею подрібнених до порошку таблеток L-тироксину („Berlin-Chemie AJ”, Німеччина) впродовж двох тижнів у дозах, які поступово підвищували, що пов'язано з інактивністю екзогенного тироксину [8,12]. На початку експерименту доза препарату була вищою за добову продукцію тироксину (3-5 мкг/тварину) і становила 10 мкг/добу. Щодобово концентрацію тироксину підвищували на 10 мкг порівняно з

попередньою. Гіпотиреоїдний стан створювали введенням з їжею мерказолілу в дозі 10 мг/кг впродовж двох тижнів [4,6,18]. Вірогідність створених моделей підтверджували визначенням у кінці експерименту концентрацій тироксину (T<sub>4</sub>) та тиреотропного гормону в плазмі крові піддослідних щурів та оцінкою клінічного статусу тварин: маса тіла, ЧСС, рухливість, збудливість, емоційність.

Результати досліджень оброблені за допомогою параметричних методів статистики з використанням t-критерію Стьюдента для малих вибірок [11]. Зміни показників вважали вірогідними при p<0,05.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Дослідження спонтанної поведінкової активності молодих щурів у «відкритому полі» показало, що як зменшений, так і збільшений рівень ТГ викликали однонаправлену характеристику змін – емоційний дефіцит (табл.1). Так, при гіпертиреозі тривалість грумінгу зменшувалась на 37% відносно контролю (табл.1). Враховуючи, що послідовні реакції грумінгу – це прояв позитивних емоцій, а редукований грумінг, наприклад, вмивання лише мордочки – негативних, то можна говорити про загальну емоційну загальмованість.

Таблиця 1

**Показники поведінкової активності щурів у тесті «відкрите поле» за умов дисфункції щитовидної залози (M±m)**

Група тварин	Пересічені квадрати	Обстежені „нірки”	Вертикальні підйоми	Грумінг (с)
Контроль (n = 19)	15,79±2,13	4,11±0,45	3,53±0,42	14,53±1,19
Гіпертиреоз (n = 16)	18,00±1,74	3,81±0,40	4,00±0,54	9,19±1,06*
Контроль (n = 22)	10,50±1,73	2,73±0,44	2,14±0,45	18,91±2,33
Гіпотиреоз (n = 24)	9,54±1,63	2,46±0,44	2,46±0,56	8,42±2,73*

Примітка: \* - вірогідність різниць відносно контролю при p < 0,05.

Інші види вродженої поведінки – горизонтальна і вертикальна рухливість, дослідницький інстинкт – не змінювалися. Такі результати, на перший погляд, розходяться з «класичним» уявленням про активуючий ефект ТГ на ЦНС шляхом модуляції норадрен-глутаматергічних медіаторних систем [21,23]. Можливо, у міру розвитку експериментального гіпертиреозу на визначеному періоді включається захисний регуляторний механізм гальмівного характеру. Можна припустити, що ТГ, інгібуючи зворотній захват ГАМК, пролонгують дію цього гальмівного медіатора, тобто потенціюють ефекти гальмування ЦНС [16]. У науковій літературі представлено немало доказів залучення ТГ через ГАМК-ергічний механізм у патофізіологію депресії [22]. Зокрема, в експериментах *in vivo* та *in vitro* на щурах та мишах показано вплив ТГ на ферменти, відповідальні за синтез і деградацію ГАМК, вивільнення цього медіатора і його зворотній захват, експресію ГАМК-рецепторів генами і їх постсинаптичну функцію [10].

Більше того, за останні роки висунуто концепцію про те, що основна дія ТГ на ЦНС опосередковується через гальмівну ГАМК-ер-

гічну синаптичну передачу. Але все ж суперечливість даних, що існує на сьогодні з цього питання, достатньо велика і потребує з'ясування. Зокрема, кількість сполучних сайтів в ГАМКа рецепторах, за одними даними, зменшується при гіпотиреозі та збільшується при гіпертиреозі, а за іншими – навпаки [10].

У світлі цих уявлень регуляція функціональної активності ГАМК-ергічних рецепторів може залучатися в розвиток тривоги за умов тиреодисфункцій [16]. Інгібування ТГ захвату ГАМК є регуляторним механізмом, посередництвом якого викликане T<sub>3</sub> та T<sub>4</sub> збудження ЦНС може бути обмежене [16].

Більш розширене дослідження емоційного стану тварин у піднесеному хрестоподібному лабіринті виявило суттєві зміни поведінки (табл. 2).

Звертаючись до даних таблиці, можна відзначити, що у тварин з надлишком ТГ відносно контролю збільшувалися кількість переходів у освітлені рукави лабіринту на 26,5% та тривалість знаходження у них ще в більшому ступені – на 35,4%. Одночасно з цим зменшувався час перебування у темних відсіках на 15% (p>0,05), хоча такі зміни мали характер

тенденції. Окрім цього зменшувалась кількість звисань з платформи на 24%. Такий перерозподіл окремих компонентів вродженої поведінки вказує на присутність анксиолітичного ефекту, зменшення тривожності. Вірогідність такого припущення доповнюється і змінами спонтанної поведінкової активності тварин у «відкритому полі» за умов гіпертиреоїдного стану, зокрема, ослаблення емоційності (табл.1). У групі щурів «гіпотиреоз», навпаки, спостерігалось підви-

щення тривожності. На це вказувало збільшення кількості переходів у затемнені місця лабіринту на 69,3%, звисань на 50% та вставань на лапки на 63,8% ( $p < 0,05$ ) (табл.2). Таку ж направленість мали зміни й інших параметрів, зокрема, збільшення часу перебування у темних та зменшення тривалості знаходження у світлих частинах лабіринту, хоча достовірність різниць відносно контролю не підтвердилася.

Таблиця 2

**Показники поведінкової активності щурів у тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту за умов дисфункції щитовидної залози ( $M \pm m$ )**

Група щурів	Тривалість знаходження у світлих рукавах (с)	Тривалість знаходження у темних рукавах (с)	Кількість переходів у світлі рукави	Кількість переходів у темні рукави	Кількість звисань	Кількість підйомів
Гіпертиреоз (n=18)	87,75 ± 8,21*	9,02 ± 8,42	2,0 ± 0,11*	2,0 ± 0,12	3,42 ± 0,26*	3,67 ± 0,21
Гіпотиреоз (n=18)	58,83 ± 5,38	113,33 ± 9,64	2,17 ± 0,14	3,25 ± 0,15*	6,75 ± 0,25*	6,83 ± 0,30*
Контроль (n=18)	64,83 ± 5,02	106,08 ± 5,21	1,58 ± 0,12	1,92 ± 0,18	4,5 ± 0,27	4,17 ± 0,29

Примітка: \* - достовірність різниць відносно контролю при  $p < 0,05$ .

Можливо гальмування емоційної активності, зменшення тривожності за умов тиреотоксикозу пов'язані з активацією ГАМК-ергічної системи мозку. Визначення рівня окремих нейромедіаторних амінокислот у неокортексі, результати якого представлені в табл.3, виявило таке. Порушення тиреоїдного балансу організму не впливали на концентрацію глутамату: вміст цього збуджуючого медіатора як у групі «гіпертиреоз», так і в групі «гіпотиреоз» залишався на рівні контролю (табл.3). Однонаправленість змін характеризувала і рівень іншого, гальмівного,

нейротрансміттера – гліцину. Концентрація цієї амінокислоти збільшувалася в неокортексі щурів з експериментальним гіпер- та гіпотиреозом на 18% і 17% відносно інтактних тварин ( $p < 0,05$ ) (табл.3). І лише концентрація ГАМК змінювалася в протилежному напрямку відповідно до рівня ТГ. Гіпертиреоїдний стан супроводжувався підвищенням вмісту ГАМК на 51,7%, а, відповідно, на фоні гіпотиреозу цей ефект не виявлявся. У щурів з дефіцитом ТГ кількість ГАМК у корі великих півкуль суттєво не відрізнялась від контролю.

Таблиця 3

**Концентрація нейромедіаторних амінокислот у неокортексі щурів ( $M \pm m$ )**

Група тварин	ГАМК мкмоль/г тканини	Глутамат мкмоль/г тканини	Гліцин мкмоль/г тканини
Гіпертиреоз (n=6)	10,04 ± 1,24*	129,52 ± 10,21	18,92 ± 0,76*
Гіпотиреоз (n=6)	7,24 ± 0,78	122,30 ± 10,82	18,78 ± 0,68*
Контроль (n=6)	6,62 ± 0,62	136,42 ± 11,34	16,00 ± 0,84

Примітка: \* - достовірність різниць відносно контролю при  $p < 0,05$ .

**ВИСНОВКИ**

1. Стан гіпертиреозу розвивається у фазно – початковий період, що відзначається збуджую-

чим впливом на діяльність ЦНС, вочевидь, змінюється гальмуванням.



2. Експериментальний гіпертиреоз супроводжується емоційним дефіцитом та анкіолітичним ефектом.

3. Гальмівний вплив на спонтанну поведінку щурів при гіпертиреодисфункції супроводжувався зростанням вмісту ГАМК в неокортексі на 52%.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М.: Высшая школа, 1991. – С. 175 – 188, 119–122.
2. Влияние однократного иммобилизационного стресса на метаболизм ГАМК и поведение беременных и небеременных крыс в раннем постстрессовом периоде / Л.К. Трофимова, И.А. Суворова, М.В. Маслова [и др.] // *Нейрохимия*. – 2009. – Т. 26, № 3. – С. 213–119.
3. Влияние терапии ацетатом глатирамера (копаксоном) на структуру и функцию щитовидной железы и больных рассеяным склерозом / Л.В. Петрова, А.Н. Бойко, Т.Т. Батышева [и др.] // *Журн. неврологии и психиатрии*. – 2010. – №12. – С. 41–45.
4. Гаспарян Э.И. Некоторые морфогистохимические изменения в головном мозге при экспериментальном гипотиреозе / Э.И. Гаспарян // *Лаб. дело*. – 1980. – № 9. – С. 981 – 983.
5. Герштейн Л.М. Некоторые морфохимические особенности гиппокампа крыс, различающихся по двигательной активности в «открытом поле» / Л.М. Герштейн, А.В. Сергутина // *Нейрофизиология*. – 2003. – Т. 20, №3. – С. 213–219.
6. Гоцко М.А. Активність пероксидної оксидації ліпідів тканини яєчок при експериментальному гіпотиреозі / М.А. Гоцко, О.В. Сафонова, О.П. Кіхтяк // *Ендокринологія*. – 2002. – Т. 7, № 4. – С. 64 – 66.
7. Дамулин И.В. Неврологические нарушения при гипотиреозе / И.В. Дамулин, Г.О. Оразмурадов // *Журн. неврологии и психиатрии*. – 2011. – № 3. – С. 82–86.
8. Заместительная и супрессивная терапия тиреоидными гормонами при заболеваниях щитовидной железы / Н.Д. Тронько, В.А. Олейник, В.В. Корпачев [и др.] // *Ендокринологія*. – 2001. – Т. 6, № 2. – С. 235 – 244.
9. Иванова Г.П. Особенности астении у больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом / Г.П. Иванова, Л.Н. Горобец // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* – 2009. – № 7. – С. 9–14.
10. Иноятова Ф.Х. ГАМК-рецепторные системы мозга при дисфункции щитовидной железы / Ф.Х. Иноятова, А.К. Тонких, Д.Г. Якубова // *Проблемы эндокринологии*. – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 28–30.
11. Кокунин В.А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов / В.А. Кокунин // *Укр. биохим. журнал* – 1975. – Т. 47, № 6. – С. 776 – 791.
12. Кравченко В.М. Вплив тиреостатиків на функціональний стан печінки щурів з експериментальним гіпертиреозом / В.М. Кравченко // *Проблеми ендокринної патології*. – 2004. – № 2. – С.96 – 99.
13. Нейроэндокринные взаимодействия при патологии щитовидной железы / Н.Н. Клименко, А.И. Девев, О.В. Протасова [и др.] // *Физиология человека*. – 2009. – Т. 35, №4. – С. 76–81.
14. Повышение уровня тревожности у крыс вызванное социальным стрессом перенаселения не сопровождается изменениями нитергической системы в мозге / Ю.В. Моисеева, Н.М. Коничева, М.Г. Айрапетянц [и др.] // *Нейрохимия*. – 2009. – Т. 26, № 1. – С. 64–71.
15. Прохорова М.И. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / М.И. Прохорова. – Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1982. – 250 с.
16. Сапронов Н.С. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и мозг / Н.С. Сапронов, Ю.О. Федотова. – СПб.: Лань, 2002. – 184 с.
17. Содержание тиреоидных гормонов при геморагическом инсульте / А.В. Елфимов, Н.Н. Спириин, А.Д. Ноздрачев [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. – 2009. – Т. 55, №4. – С. 15-19.
18. Тучак О.І. Стан пероксидно-оксидаційних процесів в організмі при експериментальному гіпотиреозі та при корекції "Йодидом-100" / О.І. Тучак, І.В. Ємельяненко // *Експерим. та клініч. фізіологія. і біохімія*. – 2007. – Т. 40, № 4. – С. 7 – 9.
19. Уровень моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс с экспериментальным тревожно-депрессивным состоянием, вызванным введением ингибитора дипептидилпептидазы IV в раннем постнатальном периоде / Е.Ю. Кушнарева, Н.А. Крупина, Н.Н. Хлебникова [и др.] // *Нейрохимия*. – 2012. – Т. 29, № 2. – С. 139 – 144.
20. Шестаков В.В. Клинические особенности мигрени и параметры тригеминальных соматосенсорных вызванных потенциалов у пациентов с разным уровнем тиреотропного гормона / В.В. Шестаков, Л.Л. Старикова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова* – 2010. – № 12. – С. 77–81.
21. Blier P. Potential mechanisms of action depression and anxiety / P. Blier, Szabo // *J. Clin. S.T. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 66, Suppl. 8. – P. 30–40.
22. Brain GABA-receptor systems in functional thyroid disorders / R. Ortiz-Butzon, J. Pacheco-Rosado, A. Heraa-Ynder-Jarcia [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2003. – Vol. 44. – P. 111–116.
23. In teraction of the beta adrenergic receptors antagonist bucindolol with serotonergic receptors / S.W. Watts, Y.D.Fink, P.I. Silver [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 29–36.

## REFERENCES

1. Buresh Ja, Bureshova O, Hjuston D. [Methods and basic experiments on study of brain and behavior]. *Vyshhaja shkola*, 1991;175–88, 119–22. Russian.
2. Trofimova LK, Suvorova IA, Maslova MV. [Impact of a single immobilization stress on metabolism of GABA and behavior of pregnant and non-pregnant rats in the early post-stress period]. *Nejrohimija*. 2009;26(3):213–19. Russian.
3. Petrova LV, Bojko AN, Baty`sheva TT. [Impact of acetate glatiramer (kopakson) therapy on the structure and function of thyroid gland and on patients with disseminated sclerosis]. *Zhurn. nevrologii i psichiatrii*. 2010;12:41–45. Russian.
4. Gasparian EI. [Some morpho-histochemical changes in the brain in experimental hypothyroidosis]. *Lab. delo*. 1980;9:981–3. Russian.
5. Gershtejn LM, Sergutina AV. [Some morphochemical features of rats' hippocam, differing in motor activity in "openfield"]. *Nejrofiziologija*. 2003;20(3):213–9. Russian.
6. Gotcko MA, Safonova OV, Kikhtjak OP. [Activity of peroxide lipids oxidation of testicular tissues in experimental hypo- and hyperthyroidosis]. *Endokrynologija*. 2002;7(4):64–66. Ukrainian.
7. Damulin IV, Orazmuradov GO. [Neurologic changes in hypothyroidosis]. *Journal Nevrologii i psichiatrii*. 2011;3:82–86. Russian.
8. Tron`ko ND, Olejnik VA, Korpachev VV. [Substitutive and suppressor therapy with thyroid hormones in diseases of thyroid gland]. *Endokrinologija*. 2001;6(2):235–44. Russian.
9. Ivanova GP, Gorobets LN. [Peculiarities of asthenia in patients with chronic autoimmune thyroiditis]. *Journal Nevrologii i psichiatrii*. 2009;7:9–14. Russian.
10. Inojatova FK, Tonkikh AK, Jakubova DG. [GABA – receptor systems of the brain in dysfunction of thyroid gland]. *Problemy endokrinol*. 2009;55(5):28–30. Russian.
11. Kokunin VA. [Statistical processing of data in a small number of experiences]. *Ukr. biohim. journal*. 1975;47(6):776–91. Russian.
12. Kravchenko VM. [Impact of thyreostatics on the functional state of liver of rats in experimental hyperthyroidosis]. *Problemy endokrynnoi patol*. 2004;2:96–99. Ukrainian.
13. Climenko NN, Deev AI, Protasova OV. [Neuroendocrine interactions in pathology of thyroid gland]. *Fiziologija cheloveka*. 2009;35(4):76–81. Russian.
14. Moiseeva JuV, Konicheva NM, Ajrapetjanc MG. [Increase of anxiety level in rats caused by social stress of overpopulation not followed by changes of nitrergic system in the brain]. *Nejrohimija*. 2009;26(1):64–71. Russian.
15. Prohorova MI. [Methods of biochemical researches (lipid and energetic exchange)]. *Izd-vo Leningrad*. 1982;250. Russian.
16. Saprionov NS, Fedotova JuO. [Hormones of hypothalamo-hypophyseal-thyroid system and brain]. *SPb.: Lan`*, 2002;184. Russian.
17. Elfimov AV, Spirin NN, Nozdrachev AD. [Content of thyroid hormones in hemorrhagic insult]. *Problemy farmakologii*. 2007;55(4):15–19. Russian.
18. Tuchak OI, Jemeljanenko IV. [State of peroxide-oxidative processes in the organism in experimental hypothyroidosis and in correction with "Iodidum-100"]. *Eksperimental'na ta klinichna fiziologija i biohimija*. 2007;40(4):7–9. Ukrainian.
19. Kushnareva EI, Krupina NA, Khlebnikova NN. [Level of monoamines and their metabolites in the structures of rats' brain with experimental anxiety-depressive state, caused by introduction of inhibitor of dipeptidilpeptidase IV in early postnatal period]. *Nejrohimija*. 2012;29(2):139–44. Russian.
20. Shestakov VV, Starikova LL. [Clinical features of migraine and parameters of trigeminal somatosensor evoked potentials in patients with different level of thyrotropic hormone]. *Journal Nevrologii i psichiatrii*. 2010;12:77–81. Russian.
21. Blier P, Szabo ST. Potential mechanisms of action depression and anxiety. *J. Clin. Psychiatry*. 2007; 66(8):30–40.
22. Ortiz-Butzon R, Pacheco-Rosado J, Heras-Ynder-Jarcia A. Brain GABA-receptor systems in functional thyroid disorders. *Neuropharmacology*. 2003;44:111–6.
23. Watts SW, Fink YD, Silver PI. In teraction of the beta adrenergic receptors antagonist bucindolol with serotonergic receptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2000;35:29–36.

Стаття надійшла до редакції  
26.12.2013



УДК 616.379-008.64-092.9:612.833

**О.Г. Родинський\***,  
**О.Г. Зінов'єва\***,  
**Л.А. Романенко\*\***

**МОНОСИНАПТИЧНІ ВІДПОВІДІ  
ВЕНТРАЛЬНИХ КОРІНЦІВ СПИННОГО  
МОЗКУ В УМОВАХ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО  
ДІАБЕТУ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра фізіології\*

(зав. – д. мед. н., проф. О.Г. Родинський)

кафедра гістології\*\*

(зав. – д. мед. н., проф. І.В. Твердохліб)

вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна

SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"

department of physiology\*

department of histology\*\*

Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

e-mail: zinovveael@mail.ru

**Ключові слова:** цукровий діабет, моносинаптичні реакції вентрального корінця, спинний мозок

**Key words:** diabetes mellitus, monosynaptic reactions of ventral root, spinal cord

**Реферат.** Моносинаптические ответы вентральных корешков спинного мозга в условиях экспериментального сахарного диабета. Родинский А.Г., Зино́вьева Е.Г., Романенко Л.А. У интактных крыс и крыс с экспериментальным сахарным диабетом (СД) анализировали порог, хронаксию, латентный период, длительность и амплитуду моносинаптических разрядов вентрального корешка, а также периоды рефрактерности в ответ на его парную стимуляцию. Выявлено повышение порога возбудимости в 2 раза ( $p < 0,01$ ), увеличение общей длительности ПД на 25% ( $p < 0,001$ ), латентного периода на 32% ( $p < 0,05$ ), а также снижение амплитуды на 11% ( $p > 0,05$ ). В ответ на парную стимуляцию получено значительное повышение амплитуды ПД в группе с экспериментальным СД в промежутке 2-5 мс между импульсами. Сделан вывод о том, что в условиях СД происходит снижение возбудимости и проводимости в структурах спинного мозга на уровне  $L_5$ , а также просматривается тенденция к увеличению способности к суммации возбуждения.

**Abstract.** Monosynaptic responses of ventral roots of spinal cord in experimental diabetes mellitus. Rodinsky A.G., Zinov'yeva E.G., Romanenko L.A. In intact rats and rats with experimental diabetes mellitus (DM) threshold, chronaxia, latent period, duration and amplitude of monosynaptic discharges of ventral root, as well as refractory periods in response to its paired stimulation were analyzed. There as found out increase in the threshold of excitability by 2 times ( $p < 0,01$ ), increases in the total duration of action potential by 25% ( $p < 0,001$ ), and latent period by 32% ( $p < 0,05$ ) and decrease in its amplitude by 11% ( $p > 0,05$ ). In the response to paired stimulation there was obtained a significant increase in the amplitude of action potential under experimental DM in the interval of 2-5 ms between stimulation. There was made a conclusion that in DM a decrease in excitability and conductivity of the spinal cord structures at the level of  $L_5$ , occurred and a tendency to increase of ability to summation of excitation was seen.

Стан аферентних провідників спинного мозку (СМ) є одним з критичних факторів розвитку діабетичної невропатії, а особливо стан його підвищеної активності за умов гіперглікемії [1]. Існують також свідчення того, що вже на ранніх строках розвитку цукрового діабету (ЦД) до патологічного процесу залучаються не тільки сенсорні, але й моторні волокна [14], однак зазначені зміни можуть компенсуватися за рахунок реіннерваційного спраутингу [5]. Дослідники здебільшого приділяють увагу функціонуванню окремих структур нейронів, залишаючи поза увагою цілісну функцію, яка, насамперед, безпосередньо характеризує провідність та генерацію

збудження у СМ. Також недостатньо з'ясованими залишаються механізми функціонування нейронів вентральних рогів СМ за умов гіперглікемії, а також стан синаптичної передачі, а отже – безпосередній стан центральної ланки рефлексорної дуги моносинаптичного рефлексу.

У зв'язку з цим, завданням нашого дослідження було з'ясування функціонального стану моносинаптичних розрядів вентральних корінців (МР ВК) СМ за умов експериментального ЦД.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Дослідження були проведені на 23 молодих статевозрілих самцях білих щурів лінії Вістар вагою 180-240 г, яких було розподілено на дві

групи: інтактні тварини (n=12) та тварини з експериментальним ЦД (n=11). Моделювання ЦД проводили одноразовим інтраперитонеальним введенням аллоксану моногідрату (Sigma, США) у дозі 170 мг/кг маси щура після добової харчової депривації при збереженому доступі до води, детальніше методику відтворення ЦД було описано в наших попередніх дослідженнях [1]. На 30-у добу тварин брали в гострий експеримент. Під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг інтраперитонеально) проводили ламінектомію, після цього проводили розтин твердої мозкової оболонки, перерізуку СМ на рівні Th<sub>12</sub> - L<sub>1</sub> та виділяли дорсальні та вентральні корінці сегмента L<sub>5</sub>, які перетинали біля виходу з хребта, після цього заливали спинний мозок теплою вазеліновою олією. Через 3 години починали відведення біоелектричної активності СМ. Для цього подразнюючі електроди розташовували на центральних відрізках дорсальних корінців СМ, відведення проводили від центральних відрізків вентрального корінця. Для подразнення використовували прямокутні імпульси силою від 1 до 5 порогів (П). Для аналізу динаміки збудливості застосовували подразники зростаючої інтенсивності (від 1,1 до 2 П). Динаміку фаз рефрактерності оцінювали за допомогою парних стимулів (міжстимульний інтервал від 2 до 20 мс) [6].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою визначення середнього (M), помилки середнього (m), показників наочності (%). Вірогідність даних оцінювали за допомогою розрахунку критерію Стьюдента та критерію Манна-Уїтні. Дані вважали достовірними при p<0,05.

Всі досліді з тваринами проводили з урахуванням норм біомедичної етики. Евтаназію після закінчення експерименту здійснювали за допомогою введення летальної дози тіопенталу натрію.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показники інтактної групи тварин приймали за 100%, а дані групи тварин з експериментальним ЦД розраховували за відношенням до інтактних.

При дослідженні порогу збудження вентрального корінця у тварин інтактної групи було встановлено, що він становив 18,25±2,88 мВ, тоді як у тварин з ЦД цей показник суттєво збільшувався та становив 202,73±15,54 % (p<0,01, рис.1).

Хронаксія тварин інтактної групи становила 93,33±4,18 мкс, у тварин з ЦД цей показник змінювався незначно та становив 102,17±5,38 % (p>0,05, рис. 1).

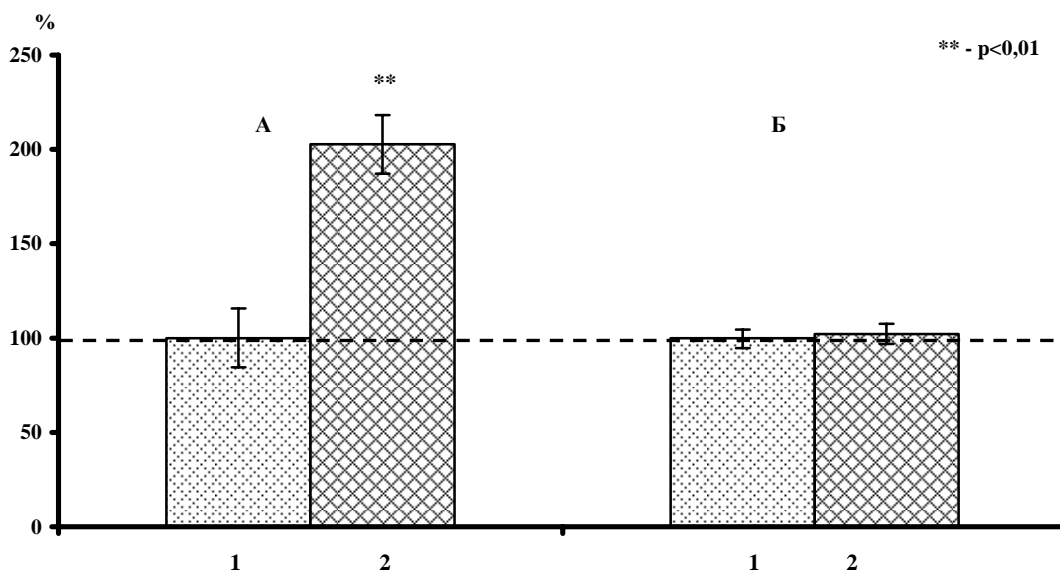


Рис. 1. Середні значення порогу (А) та хронаксії (Б) МР ВК в інтактних тварин (1) і тварин з ЦД (2)

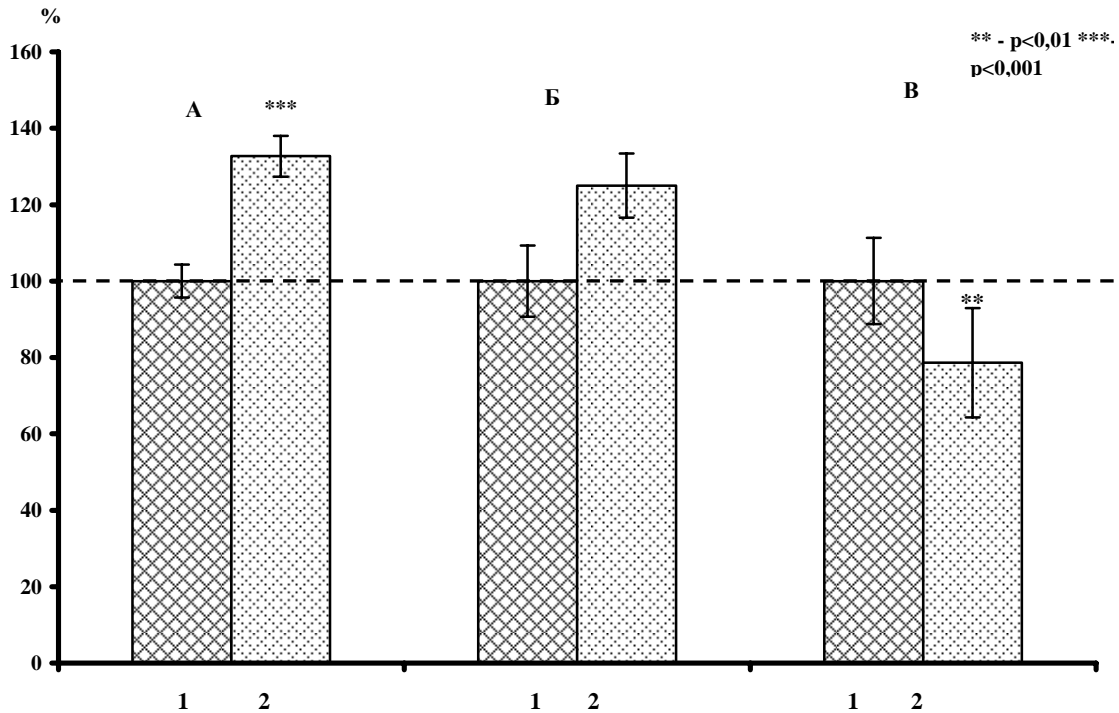
Виявлене нами підвищення порогу виникнення МР ВК може бути наслідком зниження збудливості безпосередньо в дорсальнокорінцевому апараті, про що свідчать наші попередні дослідження потенціалу дорсальної поверхні,

зокрема такого його компоненту, як аферентний пік [1]. Також, оскільки за умов гіперглікемії порушується функціонування клітинних мембран внаслідок вільнорадикального пошкодження та за рахунок зниження енергоутворення в клітинах,

внаслідок якого відбувається порушення активності  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Атф-ази [2, 3, 4], може виникати зниження мембранного потенціалу спокою і призводити до вищевказаних змін порогу. Відсутність достовірних змін хронаксії не виключає можливості ураження мембранних каналів, оскільки такі дані також демонструють зміни збудливості вентральних корінців СМ. Тож цей параметр потребує більш детального вивчення,

зокрема дослідження стану  $\text{Na}^+$ -каналів цієї ділянки.

При аналізі параметрів МР ВК виявлено, що латентний період його виникнення становив  $1,068 \pm 0,046$  мс, тривалість МР ВК –  $1,72 \pm 0,16$  мс, амплітуда –  $2,76 \pm 0,31$  мВ. У тварин з ЦД (рис. 2.) ці показники відповідно становили  $132,68 \pm 5,36\%$  ( $p < 0,001$ ),  $125,0 \pm 8,37\%$  ( $p < 0,05$ ),  $78,62 \pm 14,28\%$  ( $p < 0,01$ ).



**Рис. 2.** Середні значення латентного періоду (А), тривалості (Б), амплітуди (В) МР ВК в інтактних тварин (1) і тварин з ЦД (2)

Оскільки амплітуда МР ВК є основним показником залучення в рефлекторну відповідь певної кількості мотонейронів, можна припустити, що в умовах гіперглікемії відбувається порушення функціонування трансмембранних білків, які відповідальні за формування потенціалу дії чи зміни функцій синапсів (порушення синтезу, викиду чи рецепції медіатора), але це лише припущення, яке не має підтвердження в літературі, оскільки цей напрямок дослідження взагалі висвітлювався в сучасних наукових працях.

Оскільки є очевидним те, що гіперглікемія не може вибірково уражати лише провідниковий та аферентний апарат, тож виявлені нами зміни збудливості та провідності можуть бути наслідком гіперглікемічного каскаду перетворень, що перебігає за поліоловим шляхом з накопиченням

осмотично активного сорбітолу та фруктози, що, в свою чергу, призводить до набряку клітин, порушення проведення нервового імпульсу [3, 11, 13]. Накопичення вільних радикалів і продуктів глікозилювання під час цих перетворень на фоні зниженої активності антиоксидантних систем організму призводить до ушкодження клітинних мембран та може бути основою розвитку діабетичної невропатії не лише периферичних, але й центральних структур нервової системи [8, 15].

В експериментах на ізольованих сегментах СМ дослідниками було виявлено зменшення діаметру моторних аксонів, яке прогресувало в дистальному напрямку, як наслідок порушення аксотранспорту нейрофіламентів [7, 9].

Аналіз динаміки збудливості при нанесенні стимулів зростаючої інтенсивності виявив деяке



підвищення відповідей у тварин з ЦД (рис. 3). Причиною такого підвищення, на нашу думку, може бути підвищення порогу збудження, через це може збільшуватися кількість збуджених

нейронів вентрального рогу СМ, які мають більш високий поріг збудження, таким чином і амплітуда МР ВК у відповідь на таку стимуляцію може зростати.

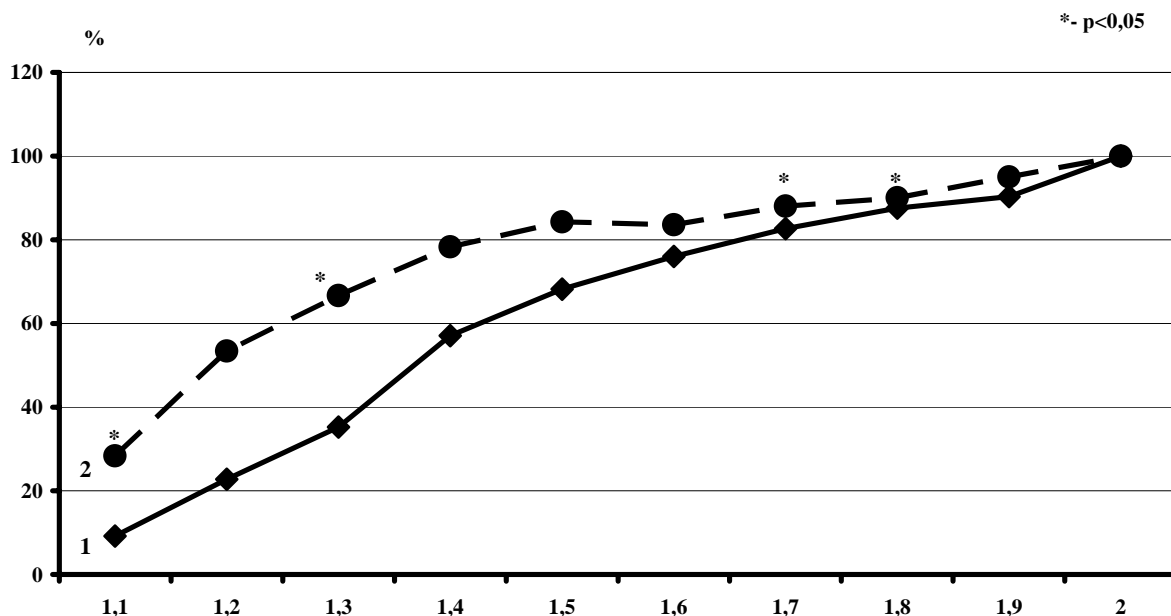


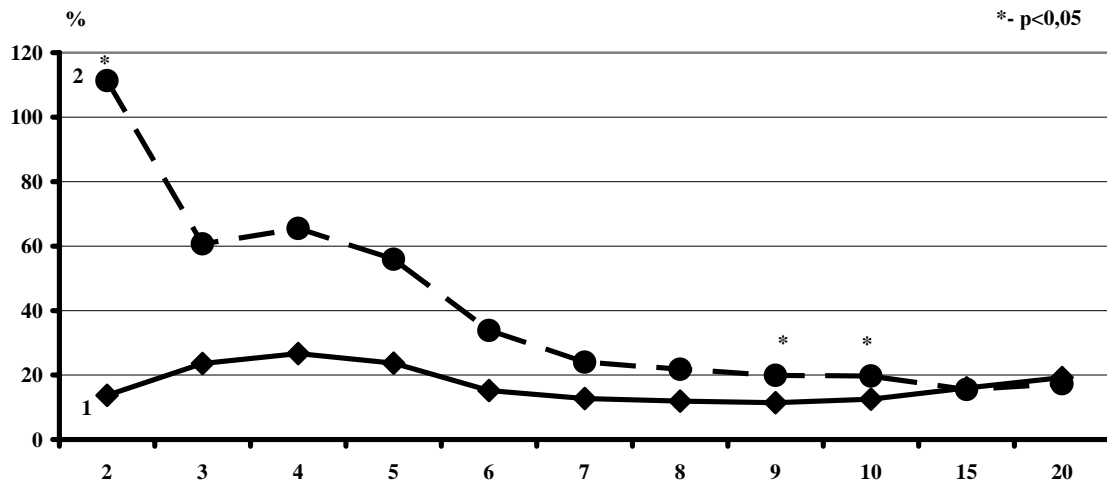
Рис. 3. Динаміка збудливості ВК при нанесенні стимулів зростаючої інтенсивності в інтактних тварин (1) і тварин з ЦД (2)

При дослідженні динаміки фаз рефрактерності на всіх часових проміжках (з 2-ї по 20 мс) спостерігалось пригнічення амплітуди МР ВК в інтактних тварин та у тварин з експериментальним ЦД, але лише на деяких інтервалах дані мали достовірний характер (рис. 4). Таке пригнічення амплітуди МР ВК було найбільш виражене в інтактних тварин на 9 мс, а у тварин з ЦД – на 15 мс, після чого починалось його поступове відновлення. Слід зазначити, що тварини з ЦД реагували на другий стимул дещо парадоксально – значним підвищенням на перших проміжках, що може бути наслідком того, що за умов ЦД можуть подовжуватися періоди відносної рефрактерності, а отже й короткі проміжки між стимулами можуть потрапляти на період супернормальної збудливості. Також можливо, що внаслідок підвищення порогу збудження у рефлекторну відповідь може втягуватися більша кількість нейронів з більш високим порогом збудження (оскільки в цій серії дослідів використовувався стимул силою 2 пороги), що простежується в дослідженнях цієї серії та може бути причиною того, що при ЦД амплітуда другого потенціалу перевищує амплі-

туду першого. Пояснити такі явища, вочевидь, можна тим, що за умов ЦД подовжується тривалість потенціалів дії не лише периферичних нервових структур, але й центральних [12], а це, в свою чергу, викликає зміни тривалості періодів абсолютної та відносної рефрактерності. До таких змін можуть призводити метаболічні перетворення, за яких порушується активність  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Атф-ази [3], яка є одним з ключових елементів у створенні умов для виникнення потенціалу дії.

Також дослідники [10] з'ясували, що у тварин з експериментальним ЦД відбувається пригнічення спінального гальмування, яке сприяє збільшенню сегментарної моторної еферентації, що також може призводити до підвищення відповідей на парну стимуляцію.

Виявлені нами зміни підкреслюють той факт, що дослідження МР ВК, дослідження стану самих мотонейронів, їх синапсів, каналів, мембран залишається одним з найактуальніших питань моторної невропатії за умов ЦД, оскільки є всі передумови для ствердження того факту, що гіперглікемія вносить суттєві зміни у функціонування рефлекторної дуги СМ.



**Рис. 4.** Динаміка фаз рефрактерності МР ВК при нанесенні парних стимулів у інтактних тварин (1) і тварин з ЦД (2)

**ПІДСУМОК**

Нами виявлено, що за умов експериментального ЦД відбуваються зміни у функціонуванні моторного апарату СМ, що проявляється у підвищенні порогу виникнення МР ВК у відповідь на стимуляцію дорсального корінця СМ, яка свідчить про зниження збудливості цієї ділянки. Відбувається пригнічення процесів

провідності, що підтверджується подовженням тривалості МР ВК вентрального корінця та його латентного періоду. Гіперглікемія викликає зміни в динаміці фаз рефрактерності, що призводить до подовження фази супернормальної збудливості і, як наслідок, підвищення амплітуди ПД у відповідь на парну стимуляцію.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Активність інтернейронних пулів спинного мозку за умов експериментального цукрового діабету / О.Г. Родинський, О.Г. Зінов'єва, О.В. Мозгунов, О.С. Трушенко // Фізіол. журнал. – 2013. – № 5. – С. 50-55.
2. Занозина О.В. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности / О.В. Занозина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // Современные технологии в медицине. – 2010. – №3. – С.104-112.
3. Калинин А.П. Диабетическая нейропатия / А.П. Калинин, И.Г. Рудакова, С.В. Котов // Альманах клинич. медицины. – 2001. – № 4. – С. 95-107.
4. Метаболическая коррекция неврологических осложнений сахарного диабета / С.А. Румянцева, В.А. Ступин, Е.В. Силина [и др.] // Фармакотерапия. - 2010. – № 4. – С. 77-83.
5. Неретин В.Я. Клинико-электрофизиологическое изучение состояния нервно-мышечной системы у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов / В.Я. Неретин, С.В. Котов, Л.В. Петина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1997. – № 2. – С.34-38.
6. Родинський О.Г. Збудження та гальмування в моносинаптичних рефлекторних дугах білих щурів за

- умов спінальної суперрефлексії / О.Г. Родинський // Фізіол. журнал. – 2006. – Т. 52, № 1. – С. 94-100.
7. Bomers K Redistribution of axoplasm in the motor root in experimental diabetes / K. Bomers, H. Braendgaard, A. Flyvbjerg // Acta Neuropathol. - 1996. - Vol. 92, N 1. – P. 98-101.
8. Cameron N.E. The aetiology of neuropathy in experimental diabetes / N.E. Cameron // Brit. J. Diabetes Vascular Disease. – 2003. – Vol. 3, N 2. – P. 98-105.
9. Fink D.J. Alterations in retrograde axonal transport in streptozocin-induced diabetic rats / D.J. Fink, D. Purkiss, M. Mata // Diabetes. – 1987. – Vol. 36, N 9. – P. 996-1000.
10. Functional alteration of inhibitory influences on spinal motor output in painful diabetic neuropathy in rats / M. Tanabe, S. Shimizu, K. Takabayashi [et al.] // Neurosci. Lett. – 2005. – Vol. 389, N 3. – P. 152-6.
11. Goh S.Y. The Role of Advanced Glycation End Products in Progression and Complications of Diabetes / S.Y. Goh, M.E. Cooper // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, N 4. – P. 1143-1152.
12. Neurophysiological changes in the central and peripheral nervous system of streptozotocin-diabetic rats. Course of development and effects of insulin treatment / G-J. Biessels, N.A. Cristino, G-J. Rutten [et al.] // Brain. – 1999. – Vol. 122, N 12. – P.757-768.

13. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy // A.M. Vincent, J.W. Russell, P. Low, E.L. Feldman // *Endocrine Reviews*.-2004.-Vol. 25, №4.-P. 612–628.

14. Sima A.A. Proximal motor neuropathy in the BB-Wistar rat / A.A. Sima, P. Thibert // *Diabetes*. – 1982. – Vol.31, N 9. – P. 784-788.

15. Wright R.A. Vascular and metabolic factors in the pathogenesis of experimental diabetic neuropathy in mature rats / R.A. Wright, H. Nukada // *Brain*. – 1994. – Vol. 117, N 6. – P. 1395-407.

## REFERENCES

1. Rodyns'kyj OG, Zinov'jeva OG, Mozgunov OV, Trushenko OS. [Activity of interneuron pools of the spinal cord in experimental diabetes mellitus]. *Physiological journal*. 2013;5:50-55. Ukrainian.

2. Zanozina OV, Borovkov NN, Shherbatjuk TG. [Free-radical oxidation of type 2 diabetes mellitus: sources of formation, components, pathogenetic mechanisms of toxicity]. *Modern Techniques in Medicine*. 2010;3:104-112. Russian.

3. Kalinin AP, Rudakova IG, Kotov SV. [Diabetic neuropathy]. *Almanac of clinical medicine*. 2001;4:95-107. Russian.

4. Rumjanceva SA, Stupin VA, Silina EV. [Metabolic treatment of neurological complications of diabetes mellitus]. *Pharmacotherapy*. 2010;4:77-83. Russian.

5. Neretin VJ, Kotov CB, Petina LB. [Clinical and electrophysiological study of the state of the neuromuscular system in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus]. *The Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1997;2:34-38. Russian.

6. Rodinskij OG. [Excitation and inhibition in the monosynaptic reflex arcs of white rats under spinal superreflexion]. *Physiological journal*. 2006;52(1):94-100. Ukrainian.

7. Bomers K., Braendgaard H., Flyvbjerg A., Sidenius P. Redistribution of axoplasm in the motor root in experimental diabetes. *Acta Neuropathol*. 1996;92(1):98-101.

8. Cameron N.E. The aetiology of neuropathy in experimental diabetes. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2003;3(2):98-105

9. Fink DJ, Purkiss D, Mata M. Alterations in retrograde axonal transport in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 1987;36(9):996-1000.

10. Tanabe M, Shimizu S, Takabayashi K et al. Functional alteration of inhibitory influences on spinal motor output in painful diabetic neuropathy in rats. *Neurosci. Lett*. 2005;389(3):152-6.

11. Goh SY, Cooper ME. The Role of Advanced Glycation End Products in Progression and Complications of Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008;93(4):1143–1152.

12. Biessels G-J, Cristino NA, Rutten G-J et al. Neurophysiological changes in the central and peripheral nervous system of streptozotocin-diabetic rats. Course of development and effects of insulin treatment. *Brain*. 1999;122(12):757–768.

13. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews*. 2004;25(4):612–628.

14. Sima AA, Thibert P. Proximal motor neuropathy in the BB-Wistar rat. *Diabetes*. 1982;31(9):784-788.

15. Wright RA, Nukada H. Vascular and metabolic factors in the pathogenesis of experimental diabetic neuropathy in mature rats. *Brain*. 1994;117(6):1395-407.

Стаття надійшла до редакції  
15.01.2014



УДК 616.24-022.7-076:615.015.8:615.33(477.63)

**Т.О. Перцева<sup>1</sup>,  
Т.В. Кіреєва<sup>1</sup>,  
О.В. Братусь<sup>2</sup>,  
О.О. Штепа<sup>1</sup>,  
О.В. Ювко<sup>2</sup>**

## **ОСОБЛИВОСТІ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОСНОВНИХ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ДНІПРОПЕТРОВСЬКОМУ РЕГІОНІ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»<sup>1</sup>  
кафедра факультетської терапії та ендокринології  
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О. Перцева)

вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
Діагностичний центр ТОВ «Аптеки медичної академії»<sup>2</sup>  
(зав. – к. біол. н. О.В. Братусь)

пл. Жовтнева, 4, Дніпропетровськ, Україна, 49044

SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"<sup>1</sup>

Department of Faculty Therapy and Endocrinology

Dzerzhinsky str. 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

e-mail: olgashtepa@yahoo.com

Diagnostic center LLC "Pharmacies of medical academy"<sup>2</sup>

Zhovtneva sq., 4, Dnipropetrovsk, Ukraine, 49027

e-mail: elenabratus@ama.dp.ua

**Ключові слова:** резистентність, антибактеріальні препарати, інфекційні агенти, інфекції дихальних шляхів, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*

**Key words:** resistance, antibacterial drugs, infectious agents, respiratory tract infections, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*

**Реферат.** Особенности резистентности основных возбудителей инфекций дыхательных путей в Днепропетровском регионе. Перцева Т.А., Киреева Т.В., Братусь О.В., Штепа О.О., Ювко О.В. По данным проведенного нами ретроспективного анализа, за четырехлетний период можно констатировать достаточно низкий уровень резистентности ведущих респираторных патогенов (*Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) к основным классам антибактериальных препаратов ( $\beta$ -лактамам, макролидам, линкозамидам, фторхинолонам), за исключением установленной резистентности *Streptococcus pneumoniae* к препаратам пенициллинового ряда (19% тестированных штаммов были устойчивы к оксациллину). Мультирезистентность *Streptococcus pneumoniae* в Днепропетровском регионе составила 4,3%. Прогнозируемый на основании мировых данных рост резистентности бактерий требует сдерживания нерационального использования антибиотиков и постоянного мониторинга за резистентностью в каждом регионе и в стране в целом для сохранения арсенала клинически эффективных антибактериальных средств.

**Abstract.** Features of resistance of major pathogens of respiratory tract infections in Dnipropetrovsk region.

Pertseva T.O., Kireyeva T.V., Bratus O.V., Shtepa O.O., Yuvko O.V. According to the retrospective analysis of data obtained for the period of the last four years, the resistance level of major infectious agents (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) to the most of commonly used classes of antibacterial agents ( $\beta$ -lactams, macrolides, lincosamides, fluoroquinolones) was rather low, except for the established resistance level of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (19% of tested strains were resistant to oxacillin). Multiply resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains in Dnipropetrovsk region was 4,3%. Prognosed by world-wide trials growth of bacterial resistance levels requires decrease of the irrational antibiotics using and constant monitoring of resistance in each region and in the country as a whole to preserve the potential of clinical effective antibacterial agents.

Інфекції дихальних шляхів були та залишаються однією з основних причин захворюваності і смертності серед людей. Первісна надія, що ера антибіотиків вирішить всі існуючі проблеми, була змінена на більш реалістичний погляд, що, хоча антибактеріальні препарати представляють собою великий терапевтичний прорив, вони ще не вирішують всіх проблем, пов'язаних з інфекційними процесами [14].

Резистентність до антибактеріальних препаратів стає однією з найбільш серйозних загроз для здоров'я людини. Інфекції, що викликаються резистентними мікроорганізмами, дедалі збільшують свою чисельність, впливаючи на клінічну ефективність антибактеріальних препаратів та нівелюючи нашу здатність боротися з інфекційними захворюваннями [2, 6].

Інфекційні захворювання нижніх дихальних шляхів, і насамперед, негоспітальні пневмонії (НП) та інфекційні загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) – поширена і важлива клінічна проблема [3, 4, 5].

До основних респіраторних бактеріальних патогенів, що стають причинами виникнення негоспітальних інфекційних захворювань дихальних шляхів, відносять *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) та *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) [1, 2, 3].

Враховуючи глобальну спрямованість проблеми зростання резистентності *S. pneumoniae* та *H. influenzae* до антимікробних препаратів, у світі проводяться багатоцентрові дослідження, метою яких є створення програм моніторингу резистентності [1, 2, 6, 7, 8, 9, 12, 15].

У зв'язку з цим метою нашої роботи було отримання даних щодо епідеміологічної ситуації та стану резистентності в Дніпропетровському регіоні шляхом ретроспективного аналізу протоколів ідентифікації та визначення чутливості до

антибактеріальних препаратів основних респіраторних патогенів *S. pneumoniae* та *H. influenzae*.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилося на базі лабораторії діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» міста Дніпропетровська, у дослідження включалися пацієнти з інфекційними захворюваннями ЛОР-органів та негоспітальними інфекціями дихальних шляхів, які перебували на стаціонарному лікуванні міських та обласних клінічних лікарень Дніпропетровська або зверталися в лабораторію самостійно за направленням лікаря.

При проведенні ретроспективного аналізу було відібрано 143 протоколи з виявленими *S. pneumoniae* та *H. influenzae* у пацієнтів з діагнозами НП, ХОЗЛ, бронхіту, синуситу, отиту.

Пацієнти були розділені на дві групи залежно від верифікованого мікроорганізму. До першої групи увійшло 47 пацієнтів, у яких було виділено *S. pneumoniae*, до другої – 96 пацієнтів, у яких було ідентифіковано *H. influenzae*. (табл. 1).

Таблиця 1

#### Кількісне розподілення нозологічних форм (абс.,%)

Діагноз	<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>	
	кількість	відсотки	кількість	відсотки
НП	18	38,3	39	40,6
ХОЗЛ	17	36,2	41	42,7
Бронхіт	5	10,6	12	12,5
Синусит	5	10,6	4	4,2
Отит	2	4,3	0	0

Як досліджуваний матеріал при мікробіологічній діагностиці використовувалися: харкотиння, лаважна рідина, аспірат з синуса, аспірат із середнього вуха. Види досліджуваного матеріалу представлені на рисунку 1. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів проводилося диско-дифузійним методом.

Забір матеріалу проводився згідно із затвердженими методиками. Доставка матеріалу в лабораторію здійснювалася протягом 1,5 - 2 годин з моменту забору з дотриманням загальноприйнятих правил транспортування.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою «Microsoft Office Excel» та «Statistica

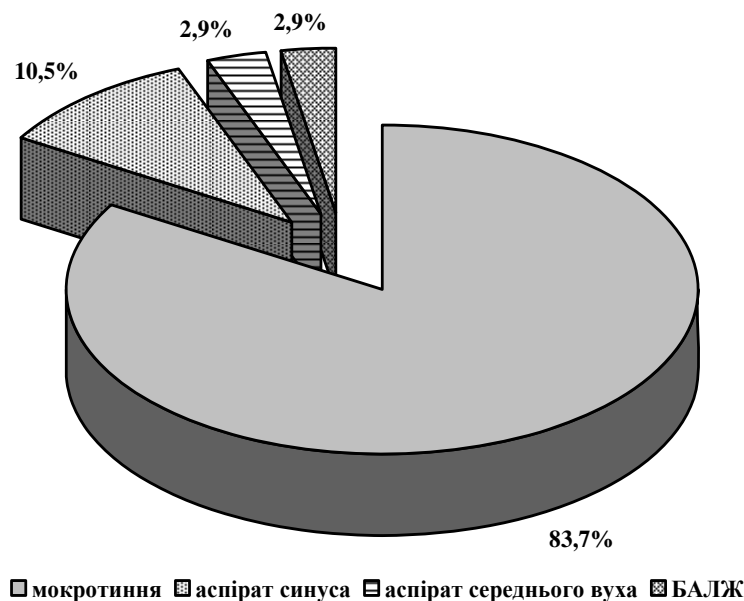
6» з використанням непараметричних методів статистики.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних свідчить, що в більшості випадків *S. pneumoniae* та *H. influenzae* виявлялись у хворих з інфекціями нижніх дихальних шляхів – 85,1% у першій групі та 95,8% у другій групі, при цьому кількість пацієнтів з НП та інфекційним загостренням ХОЗЛ у двох групах була майже однаковою.

На інфекції ЛОР-органів у першій та другій групі припадає 14,9% та 4,2% відповідно випадків ідентифікацій *S. pneumoniae* та *H. influenzae*.





**Рис. 1. Види досліджуваного матеріалу**

Поєднання двох етіологічно вагомих збудників *S. pneumoniae* та *H. influenzae* спостерігалось у 8% пацієнтів зі 143 осіб, що були включені в дослідження. Поєднання мікроорганізмів визначалося частіше у пацієнтів з діагнозом синуситу, що було виявлено в 3 випадках.

За результатами визначення чутливості до антибактеріальних препаратів рівень резистентності штамів *S. pneumoniae* в умовах Дніпропетровського регіону відзначився достатньою варіабельністю отриманих результатів, які представлені в таблиці 2.

При аналізі даних звертає на себе увагу досить висока резистентність до препаратів пеніцилінового ряду, що досягає 19%. Це перші препарати, що були розроблені для боротьби з інфекційними агентами, які належать до широкого класу β-лактамних антибіотиків і на цей час вони залишаються препаратами вибору при проведенні емпіричної антибактеріальної терапії. Саме провідна роль β-лактамних антибіотиків у лікуванні більшості інфекцій впливає на стрімке зростання рівня їх резистентності. Схожа ситуація спостерігається також і в багатьох інших країнах Європи (рис. 2).

*Таблиця 2*

**Дані моніторингу резистентності *S. pneumoniae* у Дніпропетровському регіоні (2010 – 2013рр.) (%)**

АБП	Чутливі штами	Резистентні штами
Пеніциліни	81	19
Макроліди	95,7	4,3
Лінкозаміди	98	2
Фторхінолони	100	0

Наведені дані демонструють високі рівні резистентності в таких сусідніх до нас країнах, як Румунія та Болгарія, аналогічні результати мали місце в Іспанії та Литві. В усіх інших

країнах резистентність була, навпаки, нижчою та не перевищувала 10% бар'єру. У Франції, Мальті та Хорватії резистентних штамів взагалі не було виявлено, однак для них був характерний

високий рівень помірно-чутливих штамів *S. pneumoniae* [10], як і в інших країнах Європи, що окреслює тенденцію до зростання кількості

резистентних мікроорганізмів. Ці дані підтверджуються і багатоцентровими дослідженнями, проведеними у світі (табл. 3).

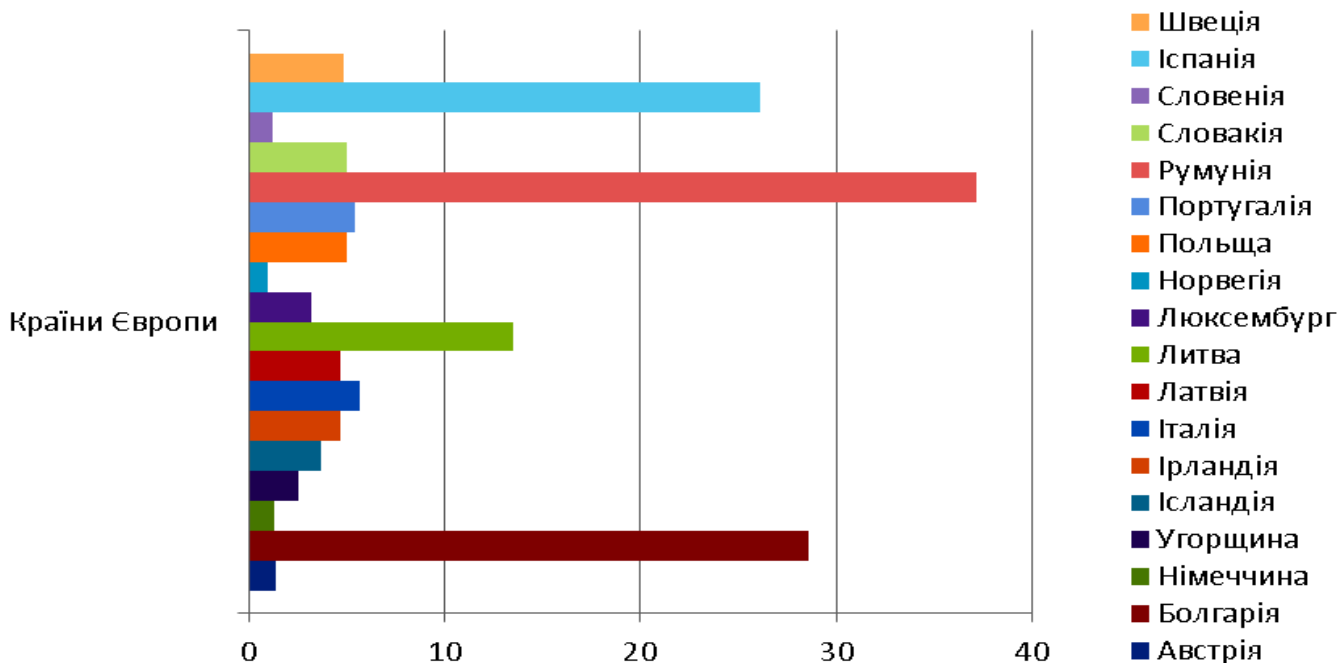


Рис. 2. Резистентність *S. pneumoniae* до пеніциліну за даними звіту European Antimicrobial Resistance Surveillance Network за 2012 рік

Однак слід відзначити деяку різницю між отриманими результатами у нашому регіоні та даними закордонних досліджень. Так резистентність *S. pneumoniae* до пеніциліну в Дніпропетровському регіоні становила 19%, що, в середньому, було вище за результати, отримані в міжнародному дослідженні SOAR 2007 – 2009р. на 6,4%. Однак кількість чутливих штамів по нашому регіону виявилась на 18,5% більше і була сформована переважно за рахунок відсутності помірно-чутливих.

При проведенні багатоцентрових досліджень (табл. 3) для визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів використовуються спеціальні тест-системи (Е-тести). Вони характеризуються більшою точністю і конкретністю результатів порівняно з диско-дифузійним методом.

Як бачимо, за отриманими результатами резистентність штамів *S. pneumoniae* до макролідів та лінкозамідів у Дніпропетровському регіоні знаходиться на низькому рівні. Тоді як в Європі, США та на Близькому Сході резистентність до макролідів коливається від 15,6% до 30% (таб. 3),

у таких країнах, як Китай, Гонконг, Корея, Тайвань та В'єтнам резистентність до еритроміцину сягала 70% [11, 13]. Однак при високих рівнях резистентності у країнах Азіатського регіону, в Індії резистентність до макролідів становила всього 1,3% [11].

Суттєве значення для нашого регіону має відсутність штамів *S. pneumoniae*, резистентних до антибактеріальних препаратів фторхінолонового ряду (усі штами були чутливими у 100% випадків), що збігається з даними, отриманими в Росії. Тоді як за світовими даними резистентність *S. pneumoniae* до фторхінолонів коливається близько 3%, відзначається збільшення помірно-чутливих штамів, що вказує на можливість подальшого зростання рівня їх резистентності. Серед країн Азіатського регіону найбільш висока резистентність *S. pneumoniae* до фторхінолонів відзначалася в Гонконгу – 13,3% [13].

При аналізі даних резистентності *H. influenzae* до антибактеріальних препаратів, отриманих у нашому дослідженні, слід зазначити, що резистентність у нашому регіоні була на достатньо низькому рівні (табл. 4).

Таблиця 3

**Дані багатоцентрових досліджень резистентності *S. pneumoniae* (%)**

Дослідження	Пеніциліни			Макроліди			Лінкозаміди			Фторхінолони		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
SOAR 2004-2005 (Туреччина)	67,8	24,6	7,6	83,1	1,3	15,6	87,7	1	11,3	72,1	25,2	2,7
SOAR 2004-2006 (OAE)	57	38	5	69	1	30	77	1	22	64	33	3
SOAR 2007-2009 (9 країн Близького Сходу та Африки)	61,5	32,9	5,6	76,4	3,4	20,2	84,7	1,6	13,7	76,8	19,4	3,8
ПеГАС 1 (Росія)	90,3	7,8	1,9	91,8	0,1	8,1	97,1	0,1	2,8	99,7	0,3	0
ПеГАС 2 (Росія)	91,9	6,9	1,2	93,4	0,2	6,4	96,4	0	3,6	100	0	0
ПРОТЕКТ (США)	61,2	12,5	26,3	68,8	0,2	31	NA	NA	NA	99,1	0,1	0,8
Alexander project (Європа, США)	68,3	13,5	18,2	75,3	0,1	24,6	86	0,1	13,9	92,7	6,2	1,1

Примітки: 1. S – чутливі; 2. I – помірно-чутливі; 3. R – резистентні; 4. SOAR - Survey Of Antibiotic Resistance (міжнародне дослідження); 5. ПеГАС – багатоцентрове дослідження резистентності Пневмококів, Гемофіл і Групи А Стрептококів; 6. ПРОТЕКТ – the Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin в 25 країнах світу; 7. NA – не визначався.

За даними ретроспективного аналізу, в нашому регіоні резистентність *H. influenzae* до амінопеніцилінів становила 5,2% та була подібна до даних, отриманих у Росії. Порівняно з нашими результатами у дослідженні SOAR 2007-2009 на Близькому Сході та у країнах Африки

резистентність штамів *H. influenzae* до амінопеніцилінів була вищою майже в два рази. Значно вищі рівні резистентності до амінопеніцилінів відзначалися у дослідженнях, проведених в Америці (табл. 5).

Таблиця 4

**Дані моніторингу резистентності *H. Influenzae*  
у Дніпропетровському регіоні (2010 – 2013рр.) (%)**

АБП	Чутливі штами	Резистентні штами
Амінопеніциліни	94,8	5,2
Захищені амінопеніциліни	100	0
Фторхінолони	100	0

Сприятливість ситуації щодо резистентності штамів *H. influenzae* до захищених амінопеніцилінів та фторхінолонів у Дніпропетровському регіоні зумовлюється їх чутливістю у 100% випадків.

До теперішнього часу багатоцентрові міжнародні дослідження вже реєстрували випадки виявлення резистентності штамів *H. influenzae* до амоксицилін клавуланату, що становили близько 0,5%. До фторхінолонів штами *H. influenzae* збе-

рігають чутливість, однак рівень помірно-чутливих штамів досягає 4% [3, 9, 10, 11, 13].

Прогресування тяжкості захворювання, виникнення ускладнень у результаті неефективності антибактеріальної терапії також щільно пов'язано з резистентністю мікроорганізмів до двох і більше антибактеріальних препаратів. За ретроспективними даними, в умовах Дніпропетровського регіону була встановлена мультирезистентність штамів *S. pneumoniae* на рівні 4,3%.

Дані багатоцентрових досліджень резистентності *H. influenzae* (%)

Дослідження	Ампіцилін			Амоксицилін / клавуланат			Ципрофлоксацин		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
SOAR 2004-2005 (Туреччина)	90,8	4,5	4,7	99,5	0	0,5	99,2	0,8	0
SOAR 2004-2006 (OAE)	81,4	2,9	15,7	100	0	0	100	0	0
SOAR 2007-2009 (9 країн Близького Сходу та Африки)	87	2,2	10,8	99,7	0	0,3	96	4	0
ПеГАС I (Росія)	95,1	0	4,9	99,5	0	0,5	100	0	0
PROTEKT (США)	61	5,5	33,5	99,9	0	0,1	100	0	0
Alexander project 1998-2000	83,2	0	16,8	99,6	NA	NA	99,9	NA	NA

Примітки: 1. S – чутливі; 2. I – помірно-чутливі; 3. R – резистентні; 4. SOAR - Survey Of Antibiotic Resistance (міжнародне дослідження); 5. ПеГАС – багатоцентрове дослідження резистентності Пневмококів, Гемофіл і Групи А Стрептококів; 6. PROTEKT – the Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin в 25 країнах світу; 7. NA – не визначався.

Порівняно з даними, отриманими в нашому регіоні, рівень мультирезистентних штамів *S. pneumoniae* був вищим майже в 3 рази в дослідженнях ПеГАС I та ПеГАС II, проведених в Росії. У ПеГАС I, у 1999 – 2003рр., цей показник становив 11,8%, а у ПеГАС II, у 2004 – 2005рр. – 9,6% [1].

Проведені дослідження протягом чотирьох років характеризують сприятливу ситуацію відносно рівня резистентності штамів *S. pneumoniae* та *H. influenzae* у Дніпропетровському регіоні. Дотримуючись правил призначення антибактеріальної терапії по затвердженим протоколам у нашій країні, ми маємо можливість зберегти низькі рівні резистентності основних респіраторних патогенів до більшості класів антибактеріальних препаратів, що використовуються в медичній практиці.

#### ВИСНОВКИ

1. Резистентність *S. pneumoniae* та *H. influenzae* у Дніпропетровському регіоні знаходиться на достатньо низькому рівні порівняно зі світовими

даними, однак до препаратів пеніцилінового ряду резистентність штамів *S. pneumoniae* становила 19%. Резистентними одразу до декількох антибактеріальних препаратів штами *S. pneumoniae* були у 4,3% випадків.

2. *S. pneumoniae* та *H. influenzae* були чутливими до фторхінолонів у 100% випадків, також було зафіксовано 100% чутливість *H. influenzae* до захищених амінопеніцилінів.

3. Зниження темпу зростання рівня резистентності потребує створення структури постійного моніторингу в рамках усієї країни та кожного регіону окремо, що забезпечить можливість коригування затверджених протоколів антибактеріальної терапії.

4. Донесення інформації щодо важливості раціонального використання антибактеріальної терапії в суспільстві створює передумови для стабілізації зростання рівня резистентності, зумовлюючи можливість збереження клінічної ефективності антибактеріальних препаратів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антибиотикорезистентность Streptococcus pneumoniae в России в 1999 – 2005гг: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I ПеГАС-II / Р.С. Козлов, О.В. Сивая, К.В. Шпынев [и др.] // Клинич. микробиология. Антимикробная химиотерапия. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 33–47.

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

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

4. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) Частина 2 / Ю.І. Фещенко, О.А. Голубовська К.А. [та ін.] // Укр. пульмонолог. журнал. – 2013. – № 1. – С.5–17.

5. Перцева Т.О. Анамнестичні та клінікофункціональні особливості перебігу хронічного

обструктивного захворювання легень у залежності від характеру й ступеня мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів / Т.О. Перцева, Л.І. Конопкіна // Укр. пульмонолог. журнал. – 2009. – № 2. – С. 26–30.

6. Стречунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С. Стречунский, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.

7. A survey of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Turkey, 2004–2005 / S. Burcin, T. Ferda, U. Sercan [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – Vol. 60. – P. 587–593.

8. Adolf W. Karchmer. Increased Antibiotic Resistance in Respiratory Tract Pathogens: PROTEKT US—An Update / W. Adolf // *Clin. Infect. Diseases.* – 2004. – Vol. 39. – P. 142–150.

9. And the Alexander Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents / Michael R. Jacobs [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2003. – Vol. 52. – P. 229–246.

10. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2012 / European Centre for Disease Prevention and Control. – 2013. – 205 p.

11. ANSORP Study Group. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study / Kim S.H., Song J.H., Chung D.R. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – P. 1418–1426.

12. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolates in the United Arab Emirates: 2004–2006 / Abiola Senok, Mansour Al-Zarouni [et al.] // *J. Infect. Developing Countries.* – 2007. – Vol. 1, N 3. – P. 296–302.

13. Relationship between Antibiotic Resistance in *Streptococcus pneumoniae* and That in *Haemophilus influenzae*: Evidence for Common Selective Pressure / Mark E. Jones [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46, N 9. – P. 3106.

14. Robert C. The Continuing Challenge of Lower Respiratory Tract Infections / Robert C. Moellering Jr. // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34. – P. 1–3.

15. Survey of Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* Isolates to 26 Antimicrobial Agents: a Prospective U.S. Study / C. Thornsberry, P. T. Ogilvie, H. P. Holley jr., D. F. Sahn. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1999. – N 11. – P. 2612–2623.

## REFERENCES

1. Kozlov RS, Sivaya OV, Shpynev KV. [Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Russia in 1999–2005: results of multicenter prospective studies PeGAS-I PeGAS-II]. *Klinicheskaya mikrobiologiya. Antimikrobnaya khimioterapiya.* 2006;8(1):33–47. Russian.

2. Dzyublik YaO. [Antibiotic resistance of pathogens of respiratory tract infections: a review of SOAR research results and prospects of microbiological monitoring in Ukraine]. *Ukr. pul'monol. zhurn.* 2010;4:33–35. Ukrainian.

3. Dzyublik YaO. [Clinical aspects of antimicrobial agents of community acquired respiratory tract infections]. *Ukr. pul'monol. zhurn.* 2010;3:53–56. Ukrainian.

4. Feshchenko YuI, Golubovs'ka KA. [Community acquired pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy (project of clinical guidelines) Part 2]. *Ukrains'kiy pul' monologichniy zhurnal.* 2013;1:5–17. Ukrainian.

5. Pertseva TO, Konopkina LI. [Anamnestic and clinical and functional features of chronic obstructive pulmonary disease, depending on the nature and extent of microbial load of the lower respiratory tract]. *Ukr. pul'monol.zhurn.* 2009;2:26–30. Ukrainian.

6. Strachunskiy LS, Belousova YuB, Kozlova SN. [Practical guidance on anti-infective chemotherapy]. *Smolensk: MAKMAH; 2007:464.* Russian.

7. Burcin S, Ferda T, Sercan U. A survey of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Turkey, 2004–2005. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2007;60:587–93.

8. Adolf W. Karchmer. Increased Antibiotic Resistance in Respiratory Tract Pathogens: PROTEKT US—An Update. *Clinical Infectious Diseases.* 2004;39:142–50.

9. Michael R. Jacobs and the Alexander Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2003;52:229–46.

10. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2012. *European Centre for Disease Prevention and Control.* 2013:205.

11. Kim SH, Song JH, Chung DR. ANSORP Study Group. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012;56:1418–26.

12. Abiola Senok, Mansour Al-Zarouni. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolates in the United Arab Emirates: 2004–2006. *J. Infect. Developing Countries.* 2007;1(3):296–302.

13. Mark E Jones. Relationship between Antibiotic Resistance in *Streptococcus pneumoniae* and That in *Haemophilus influenzae*: Evidence for Common Selective Pressure *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46(9):3106.

14. Robert C. Moellering Jr. The Continuing Challenge of Lower Respiratory Tract Infections. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1–3.

15. Thornsberry C, Ogilvie PT, Holley HP, Sahn DF. Survey of Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* Isolates to 26 Antimicrobial Agents: a Prospective U.S. Study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1999;11:2612–23.

Стаття надійшла до редакції  
30.01.2014





**Ю.С. Кушнір**

## **ГЕМОДИНАМІКА, ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН, НИРОК ТА ТРОМБОЦИТІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра госпітальної терапії № 1 та профпатології  
(зав. – д. мед. н., проф. О.В. Курята)  
пл. Жовтнева, 14, Дніпропетровськ, 49005, Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Chair of Hospital therapy №1 and occupational disease  
Oktubrskaya Sq., 14, Dnipropetrovsk, 49005, Ukraine  
e-mail: 101182mir@mail.ru*

**Ключові слова:** *хронічна серцева недостатність, гемодинаміка, ендотелій, тромбоцити, індекс маси тіла*  
**Key words:** *chronic heart failure, hemodynamics, endothelium, platelets, body mass index*

**Реферат.** Гемодинаміка, функціональне состояние ендотелія судів, почек и тромбоцитів в зависимости от індекса маси тіла при хронічній серцевій недостатності з збереженою систолічною функцією. Кушнір Ю.С. Целью роботи було оцінити состояние гемодинаміки, функції ендотелія, почек и тромбоцитів у больних с хронічною серцевою недостатністю (ХСН) з збереженою систолічною функцією в зависимости от індекса маси тіла (ІМТ). Обстежено 42 больних с ХСН II-III функціонального класу (NYHA) з збереженою систолічною функцією левого желудочка (фракція выброса більше 45%) в віці від 51 до 75 років (середній вік – 67,8±1,2 років). Пациентам проводилась ехокардіографія, визначалися функція ендотелія, рівень креатиніну, мікроальбумінурії. Швидкість клубочкової фільтрації и ІМТ розраховувалися по формулам. Для оцінки морфофункціонального стану тромбоцитів проводили електронну мікроскопію. Встановлено, що підвищення індекса маси тіла у пациентов с ХСН з збереженою систолічною функцією обуславлює структурно-функціональні зміни міокарда, а також веде до функціональним змінам со стороны ендотелія судів и почек. Виявлен підвищений ризик тромбоемболізації у данної категорії пациентов с підвищеним ІМТ и ожиренням.

**Abstract.** Hemodynamics, functional state of endothelium and renal function, platelets depending on the body mass index in patients with chronic heart failure and preserved systolic function. Kushnir Yu. The aim of the study was to evaluate hemodynamics, endothelium function of kidneys and platelets depending on the body mass index (BMI) in patients with chronic heart failure (CHF) and preserved systolic function. 42 patients (mean age - 76,69±0,83 years) with CHF II-III FC NYHA with preserved systolic function (LVEF>45%) were enrolled. Echocardiography was performed, endothelial function, serum creatinine levels and microalbuminuria were determined in patients. BMI and glomerular filtration rate were calculated by formulas. The morphological and functional status of platelets was estimated by electronic microscopy. It was defined that increased BMI in patients with CHF and preserved systolic function determines the structural and functional changes of the myocardium and leads to the endothelial and renal functional changes. An increased risk of thrombogenesis was established in patients with overweight and obesity.

Серцева недостатність є найбільш поширеним та прогностично несприятливим ускладненням захворювань серцево-судинної системи. Згідно з літературними даними, поширення хронічної серцевої недостатності (ХСН) серед осіб старше 65 років сягає 6-17% [7,9] і залишається головним чинником смертності в цій віковій групі. На сьогодні приблизно 47% госпіталізованих хворих похилого віку мають збережену систолічну функцію, але при цьому спостерігається висока смертність порівняно з хворими без серцевої недостатності в популяції [13].

У зв'язку з недостатньою ефективністю та відсутністю єдиного протоколу лікування ХСН з фракцією викиду (ФВ) >45% певну зацікавленість становлять нові мішені – ендотелій, нирки, тромбоцити, маса тіла – їх участь у прогресуванні захворювання та можливість корекції.

Відомо, що індекс маси тіла (ІМТ) є важливим прогностичним фактором виживання пацієнтів з серцево-судинною патологією [10,14].

Крім цього, у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування є дані стосовно особливостей лікування

ХСН у хворих з низькою масою тіла, але зовсім не відображено при надлишковій масі тіла та ожирінні [15].

За літературними даними вважається, що ожиріння є незалежним фактором ризику в розвитку ХСН, проте його роль в її прогресуванні недостатньо вивчена [14]. Крім цього, серцева недостатність є провідною причиною смертності у хворих з різко вираженим ожирінням [10]. Але результати досліджень не є однозначними. Багато досліджень свідчать про те, що хворі з надлишковою масою тіла та ожирінням мають нижчу смертність, ніж хворі з нормальною масою тіла. У літературі це отримало назву «парадокс ожиріння» [12].

Таким чином, у протоколі відсутня стратегія лікування хворих з ХСН при ІМТ вище 25, а роль ІМТ у прогресуванні ХСН є суперечливою та недостатньо вивченою, що й зумовило вибір напрямку дослідження.

Мета роботи – оцінити стан показників гемодинаміки, функціональний стан ендотелію судин, нирок та тромбоцитів у хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою систолічною функцією залежно від індексу маси тіла.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 42 хворих з ХСН II-III функціонального класу (ФК) (згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA)) [15] зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ЛШ) (ФВ більше 45%, середня  $M \pm m$  –  $59,6 \pm 0,6\%$ ) у віці від 51 до 75 років (середній вік –  $67,8 \pm 1,2$  року). Чоловіки склали 69,0% (29 осіб), жінки – 31,0% (13 осіб). У всіх хворих діагностовано ішемічну хворобу серця (ІХС). Артеріальну гіпертензію (АГ) – у 39 хворих (92,9%), із них у 26 хворих (65,0%) – II стадії, у 14 (35,0%) – III стадії. 12 пацієнтів (28,6%) мали в анамнезі (більше півроку) інфаркт міокарда, 2 (4,8%) – порушення мозкового кровообігу.

При проведенні клініко-діагностичних та лікувальних заходів спиралися на Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.06 р., рекомендації Української асоціації кардіологів та Європейського товариства кардіологів [6, 9, 15]. ХСН визначали при наявності об'єктивних та суб'єктивних ознак, притаманних цьому клінічному синдрому, проводили збір анамнестичних даних, фізикальне обстеження та стандартні лабораторно-інструментальні дослідження.

Найпоширенішими скаргами серед хворих з ХСН були загальна слабкість у 30 (71,4%) осіб, задишка у 27 (64,3%), набряки кінцівок у 22 (52,4%), болі в ділянці серця у 15 (35,7%) хворих.

Критеріями включення були наявність ХСН II-III функціонального класу, зумовлена ІХС; ФВ  $\geq 45\%$ ; інформована згода хворого.

Критерії виключення: гостра серцева недостатність, інфаркт міокарда та порушення мозкового кровообігу в анамнезі до 6 місяців, гострі порушення ритму, які зумовлюють порушення гемодинаміки, фракція викиду менше 45%, ХСН I, IV функціонального класу, ожиріння III-IV ступеня, гіпотиреоз, хронічна ниркова недостатність, захворювання крові.

Всі пацієнти отримували базисну терапію, відповідно до стандартів лікування хворих з ХСН (Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 436): 39 хворих (92,9%) – інгібітори АПФ, 27 (64,3%) –  $\beta$ -адреноблокатори, 30 (71,4%) – статини, 15 (35,7%) – нітрати, 4 (9,5%) – антагоністи кальцію.

Індекс маси тіла (ІМТ) визначався за стандартною формулою [14].

Пацієнти були розподілені на три групи з урахуванням наявності порушень жирового обміну: I група – 12 хворих з нормальною масою тіла (ІМТ 18,5–24,9); II група – 14 хворих з надлишковою масою тіла (ІМТ 25,0–29,9); III група – 16 хворих з ожирінням I-II ступеня (ІМТ 30,0–39,9).

Усім хворим визначали функціональний стан ендотелію судин за допомогою еходоплера шляхом вимірювання ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) за результатами проби з реактивною гіперемією за методикою, описаною D. Celermajer [11]. Нормою вважався приріст діаметра артерії на 10% і більше.

Для клінічної оцінки функції нирок визначали рівень креатиніну в сироватці крові за допомогою колориметричних методів та обчислювали швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Cockcroft-Gault або MDRD (при наявності ожиріння). Визначення ШКФ за формулою Cockcroft-Gault проводилось згідно з рекомендаціями Американської Національної Федерації Нирок [1,3]. Визначення мікроальбумінурії (МАУ) проводилося імунотурбодиметричним методом. Вміст альбуміну оцінювався в першій порції ранкової сечі.

Для оцінки морфофункціонального стану тромбоцитів проводили електронну мікроскопію 12 хворим. Для цього в однакових умовах набирали 5 мл венозної крові та центрифугували у гепаринізованій пробірці в режимі 900 об./хв. протягом 15 хвилин при температурі  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ . Фракцію, збагачену тромбоцитами плазми, переносили у префіксаційний розчин (співвідношення 1:5), який містив 0,1%-й розчин глютарового

альдегіду ("SPI", США) у 0,1М фосфатному-буфері (рН 7,4) при кімнатній температурі. Через 30 хвилин суспензію центрифугували при 3000 об./хв. протягом 10 хвилин [5].

Електронно-мікроскопічне дослідження осаду з тромбоцитами проводили за стандартною схемою (А.А.Миронов и соавт., 1994) [4]. Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЭМ-100-01 ("SELMГ", Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 80000. Кількісну оцінку ультраструктурних змін проводили шляхом підрахунку відносного вмісту неактивованих, агрегованих, дегранульованих і активованих тромбоцитів, а також щільності упакування альфа - гранул [2].

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму STATISTICA 6.1. Враховуючи невелику чисельність вибірок, застосовували методи непараметричної статистики – при описанні кількісних ознак дані були представлені у вигляді медіани (Me) та меж

інтерквартильного відрізка [25%; 75%], якісних – у відсотках. Для порівняння статистичних характеристик у всіх 3 групах використовували множинне порівняння середніх показників за однофакторним дисперсійним аналізом Крускала-Уолліса (Kruskal-Wallis ANOVA) з попарним зіставленням за критерієм Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test), відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ). Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконувався кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r) [8].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За основними клінічними характеристиками хворих з ХСН, представлених у таблиці 1, виділені за величиною ІМТ групи дослідження суттєво не відрізнялись між собою (при всіх порівняннях  $p > 0,05$ ). Водночас відзначена тенденція до збільшення частоти реєстрації ІІ ФК ХСН та захворюваності на цукровий діабет у хворих з надмірною масою тіла та ожирінням.

Таблиця 1

### Характеристика хворих з ХСН (абс., %)

Показник	I група, n=12	II група, N=14	III група, n=16	P
Середній вік, роки (Me [25%; 75%])	66,0 [63,0; 71,5]	74,0 [72,0; 75,0]	70,5 [61,0; 73,5]	0,166*
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> (Me [25%; 75%])	24,3 [23,7; 24,5]	26,9 [26,2; 28,4]	33,6 [31,0; 35,7]	<0,001*
Стенокардія: ФК II ФК III	4 (33,3%) 2 (16,7%)	5 (35,7%) 4 (28,6%)	6 (37,5%) 5 (31,3%)	0,861
Інфаркт міокарда в анамнезі	5 (41,7%)	4 (28,6%)	3 (18,8%)	0,414
Наявність АГ	12 (100%)	12 (85,7%)	15 (93,8%)	0,364
Стадія АГ: II III	6 (50,0%) 6 (50,0%)	8 (66,7%) 4 (33,3%)	12 (75,0%) 4 (25,0%)	0,386
Ступінь АГ: 1 2 3	2 (16,7%) 6 (50,0%) 4 (33,3%)	1 (8,3%) 7 (58,4%) 4 (33,3%)	0 9 (56,3%) 7 (43,7%)	0,572
Наявність цукрового діабету	1 (8,3%)	5 (35,7%)	6 (37,5%)	0,184
ХСН: ФК II ФК III	7 (58,3%) 5 (41,7%)	3 (21,4%) 11 (78,6%)	5 (31,3%) 11 (68,7%)	0,132

Примітка: \* порівняння усіх груп за критерієм Крускала-Уолліса, в інших випадках – за критерієм  $\chi^2$ .

За результатами тесту з 6-хвилинною ходою виявлено, що найбільшу дистанцію проходили хворі з ХСН та нормальним ІМТ. Так, у I групі вона становила 345,0 [267,5; 375,0] м; в II – 265,0 [240,0; 300,0] м; в III – 280,0 [227,5; 335,0] м. Проте достовірної різниці між групами за цим показником нами не виявлено (за критерієм

Крускала-Уолліса  $p_n=0,276$ ), що, можливо, потребує більшої кількості досліджень.

Аналіз показників гемодинаміки залежно від ІМТ показав наявність прямої кореляції між ІМТ і систолічним артеріальним тиском (САТ) ( $r=0,30$ ;  $p=0,05$ ) та діастолічним (ДАТ) ( $r=0,36$ ;  $p=0,02$ ). Рівні САТ і ДАТ (табл. 2) достовірно

підвищувались у хворих з ожирінням порівняно з хворими з нормальною масою тіла ( $p=0,028$  і  $p=0,024$  відповідно). Статистично значущі відмінності виявлені також між рівнями ДАТ у хворих з надлишковою вагою та ожирінням ( $p=0,043$ ).

Усім хворим проводилось ехокардіографічне дослідження. Аналіз показників центральної гемодинаміки в обстежених хворих здійснювали відповідно до розподілу на групи залежно від ІМТ (таблиця 2).

При наявності ожиріння у хворих з ХСН виявлені суттєві структурно-функціональні зміни основних показників кардіогемодинаміки порівняно з хворими з нормальними значеннями ІМТ (таблиця 2). Достовірно підвищувались залежно від ІМТ кінцево-систоличний об'єм (КСО) та кінцево-діастолічний розмір (КДР) ( $p<0,05$ ). Так, найнижчі КСО і КДР виявлені в I групі, а

найвищі – у III групі. Також достовірно відрізнялися в групі з ожирінням порівняно з нормальною масою тіла кінцево-систоличний (КСР) та кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ( $p<0,05$ ). Достовірно збільшувалася пропорційно підвищенню маси тіла товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) ( $p<0,05$ ) у всіх групах хворих. Товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП) достовірно збільшувалась у II і III групах. За всіма вищезгаданими показниками відзначено позитивний кореляційний зв'язок ( $r<0,30$ ;  $p<0,05$ ).

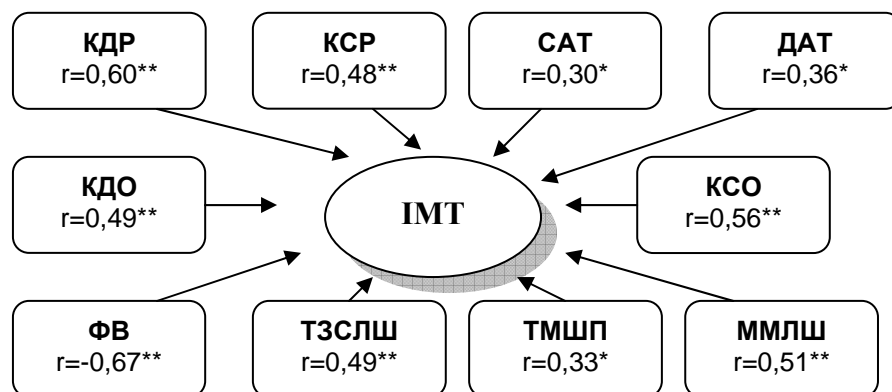
Водночас встановлено, що збільшення ІМТ у хворих з ХСН призводить до достовірного зниження показників фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка ( $r=-0,67$ ,  $p<0,001$ ) – з 63,5% при нормальному ІМТ до 59,5% ( $p<0,01$ ) і 57,0% ( $p<0,001$ ) при надлишковій масі тіла і ожирінні відповідно.

Таблиця 2

**Показники кардіогемодинаміки у хворих з ХСН залежно від ІМТ (Ме [25%; 75%])**

Показник	I група, n=12	II група, n=14	III група, n=16	$p_n$
ЧСС, за 1 хвилину	78,0 [72,5; 86,0]	79,0 [68,0; 90,0]	78,0 [70,0; 84,0]	0,923
САТ, мм рт.ст.	150,0 [137,5; 160,0] $p_{III}$	150,0 [130,0; 160,0]	160,0 [155,0; 175,0] $p_I$	0,079
ДАТ, мм рт.ст.	87,5 [80,0; 95,0] $p_{III}$	90,0 [80,0; 100,0] $p_{III}$	100,0 [92,5; 100,0] $p_{I,II}$	0,040
КСР, см	3,40 [3,20; 3,83] $p_{III}$	3,79 [3,68; 3,82]	4,01 [3,66; 4,02] $p_I$	0,016
КДР, см	4,53 [3,95; 5,20] $p_{III}$	4,90 [4,60; 5,76] $p_{III}$	5,66 [5,18; 6,15] $p_{I,II}$	<0,001
КСО, мл	37,5 [35,5; 38,0] $p_{II,III}$	53,5 [47,0; 68,0] $p_I$	67,0 [48,0; 79,0] $p_I$	0,001
КДО, мл	112,0 [107,5; 127,5] $p_{III}$	143,5 [112,0; 150,0]	148,5 [130,5; 195,0] $p_I$	0,012
ТМШП, см	1,19 [1,11; 1,30] $p_{III}$	1,24 [1,20; 1,27]	1,32 [1,21; 1,45] $p_I$	0,045
ТЗСЛШ, см	1,11 [1,03; 1,12] $p_{II,III}$	1,20 [1,15; 1,26] $p_I$	1,23 [1,17; 1,41] $p_I$	0,002
ФВ, %	63,5 [61,0; 65,0] $p_{II,III}$	59,5 [58,0; 62,0] $p_{I,III}$	57,0 [55,5; 57,5] $p_{I,II}$	<0,001
Маса міокарда ЛШ, г	225,0 [169,8; 260,7] $p_{III}$	285,2 [213,0; 315,0]	304,0 [270,0; 413,0] $p_I$	0,018
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м <sup>2</sup>	128,5 [96,5; 148,8] $p_{III}$	151,0 [130,7; 167,8]	152,0 [120,0; 215,0] $p_I$	0,189

Примітки:  $p_n$  – між всіма групами за критерієм Крускала-Уолліса;  $p_{I,II,III}$  –  $p<0,05$  з відповідною групою за критерієм Манна-Уїтні.



**Рис. 1. Кореляційні зв'язки показників кардіогемодинаміки з ІМТ у хворих з ХСН: r – коефіцієнт кореляції Спірмена, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$**

У 40 хворих (95,2%) з ХСН відзначено погіршення стану ендотеліальної функції судин, про що свідчить низький приріст (<10%) діаметра судин плечової артерії за результатами проби з реактивною гіперемією. Причому відсоток вазодилатації плечової артерії зменшувався пропор-

ційно збільшенню ІМТ ( $r = -0,66$ ,  $p < 0,001$ ). При надлишку маси тіла відсоток вазодилатації зменшився в 1,4 разу порівняно з хворими з нормальним ІМТ ( $p < 0,001$ ), а при ожирінні I-II ступеня – у 2,1 разу з  $p < 0,001$  (табл. 3).

*Таблиця 3*

**Стан функції ендотелію судин у хворих з ХСН залежно від ІМТ (Me [25%; 75%])**

Показник	I група, n=12	II група, n=14	III група, n=16	$p_n$
Відсоток збільшення діаметра плечової артерії після проби з реактивною гіперемією	8,80 [8,40; 9,65] P II, III	6,35 [5,90; 6,90] P I, III	4,10 [3,60; 5,43] P I, II	<0,001

Примітки:  $p_n$  – між всіма групами за критерієм Крускала-Уолліса;  $p_{I, II, III}$  –  $p < 0,002$  з відповідною групою за критерієм Манна-Уїтні.

З метою оцінки функціонального стану нирок у пацієнтів з ХСН зі збереженою ФВ нами було визначено рівень креатиніну, мікроальбумінурії (МАУ) та обчислена швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у цієї категорії хворих.

Відповідно до сучасних стандартів діагностики серцево-судинних захворювань МАУ розглядається як незалежний фактор погіршення прогнозу у хворих та підвищення ризику кардіоваскулярних ускладнень [1, 3]. Останніми

роками ведеться дискусія, що виявлення МАУ у хворих з серцево-судинною патологією може бути як проявом ушкодження нирок, так і порушенням ендотеліальної функції, з якої починається кардіологічний континуум [3].

За нашими даними, рівень МАУ достовірно збільшувався з підвищенням ІМТ ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,001$ ), а ШКФ, навпаки, знижувалась ( $r = -0,60$ ,  $p < 0,001$ ) (табл. 4). Виявлено, що при ожирінні більше страждає як МАУ, так і ШКФ.

**Показники функціонального стану нирок у хворих з ХСН**

Показник	I група, n=12	II група, n=14	III група, n=16	p <sub>n</sub>
Креатинін, мкмоль/л	76,0 [69,0; 79,5] p <sub>ш</sub>	70,0 [60,0; 84,0] p <sub>ш</sub>	83,0 [78,0; 93,0] p <sub>i, II</sub>	0,014
ШКФ, мл/хв./1,73м <sup>2</sup>	93,5 [91,0; 102,5] p <sub>ш</sub>	91,0 [84,0; 94,0] p <sub>II</sub>	82,5 [71,0; 86,5] p <sub>i, II</sub>	<0,001
МАУ, мг/л	12,5 [7,5; 15,5] p <sub>II, III</sub>	26,0 [24,0; 29,0] p <sub>I</sub>	29,5 [15,5; 32,0] p <sub>I</sub>	0,002

Примітки: p<sub>n</sub> – між всіма групами за критерієм Крускала-Уолліса; p<sub>i, II, III</sub> – p<0,05 з відповідною групою за критерієм Манна-Уїтні.

У дослідження функціонального стану тромбоцитів за допомогою електронної мікроскопії були включені тільки хворі, які приймають аспірин, що дозволило встановити такі закономірності (таблиця 5). Виявлено, що підвищення ІМТ призводить до суттєвого зниження неактивованих форм тромбоцитів (p<sub>n</sub>=0,004) і

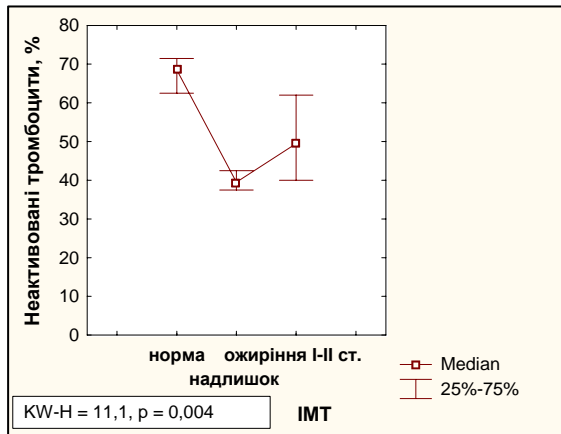
збільшення їх активованих форм (p<sub>n</sub>=0,035), що свідчить про підвищений ризик тромбоемболії у хворих з надлишковою масою тіла й ожирінням (рис. 2). Привертає також увагу, що щільність мітохондрій достовірно знижується зі збільшенням ІМТ (p=0,017).

Таблиця 5

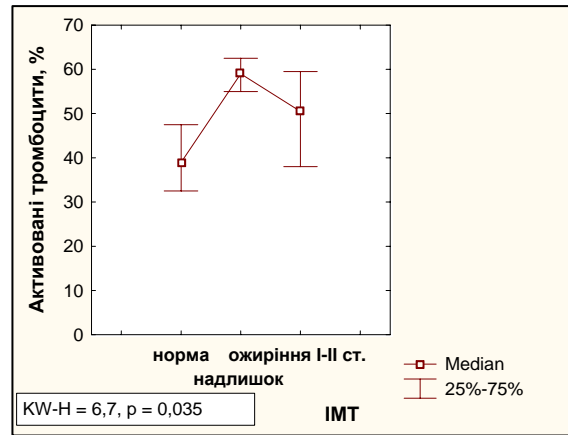
**Морфофункціональні характеристики тромбоцитів у хворих з ХСН залежно від ІМТ (Me [25%; 75%])**

Показник	I група, n=4	II група, n=8	III група, n=12	p <sub>n</sub>
Неактивовані тромбоцити, %	68,5 [62,5; 71,5]	39,5 [37,5; 42,5] p <sub>i</sub> =0,007	49,5 [40,0; 62,0] p <sub>i</sub> =0,021	0,004
Активовані тромбоцити, %	39,0 [32,5; 47,5]	59,0 [55,0; 62,5] p <sub>i</sub> =0,017	50,5 [38,0; 59,5] p <sub>i</sub> =0,203	0,035
Агреговані тромбоцити, %	14,5 [11,5; 17,0]	19,0 [17,0; 22,0] p <sub>i</sub> =0,0401	17,0 [12,5; 20,5] p <sub>i</sub> =0,330	0,145
Дегранульовані тромбоцити, %	11,0 [9,0; 13,0]	14,5 [12,0; 15,0] p <sub>i</sub> =0,141	13,0 [10,0; 15,5] p <sub>i</sub> =0,271	0,368
Щільність альфа-гранул, мкм <sup>3</sup> /мкм <sup>3</sup>	0,064 [0,054; 0,073]	0,066 [0,060; 0,076] p <sub>i</sub> =0,734	0,079 [0,063; 0,083] p <sub>i</sub> =0,114	0,099
Щільність дельта-гранул, мкм <sup>3</sup> /мкм <sup>3</sup>	0,027 [0,023; 0,030]	0,024 [0,023; 0,026] p <sub>i</sub> =0,607	0,026 [0,024; 0,028] p <sub>i</sub> =0,669	0,569
Щільність лямбда-гранул, мкм <sup>3</sup> /мкм <sup>3</sup>	0,089 [0,083; 0,092]	0,074 [0,068; 0,079] p <sub>i</sub> =0,027	0,093 [0,085; 0,102] p <sub>i</sub> =0,332	0,004
Щільність мітохондрій, мкм <sup>3</sup> /мкм <sup>3</sup>	0,020 [0,019; 0,023]	0,016 [0,015; 0,018] p <sub>i</sub> =0,010	0,017 [0,016; 0,019] p <sub>i</sub> =0,019	0,017

Примітка: p<sub>n</sub> – між всіма групами за критерієм Крускала-Уолліса; p<sub>i</sub> – з I групою за критерієм Манна-Уїтні.



а)



б)

Рис. 2. Кількість неактивованих (а) та активованих (б) форм тромбоцитів залежно від маси тіла

Кількість агрегованих тромбоцитів збільшується при підвищенні ІМТ, але достовірні відмінності відзначено тільки в II групі, що, ймовірно, пов'язано з більшою варіабельністю даних при ожирінні та невеликою кількістю спостережень. Отримані найгірші показники стану тромбоцитарної ланки саме в групі хворих з надлишковою вагою тіла, а не з ожирінням, що, з одного боку, потребує подальшого дослідження, але, з іншого боку, відповідає даним літератури про більший ризик смертності у хворих з надлишковою вагою. Також виявлені достовірні зміни щодо зниження щільності лямбда-гранул та мітохондрій зі збільшенням ІМТ, що потребує подальшого вивчення.

#### ВИСНОВКИ

1. Підвищення індексу маси тіла у хворих на ХСН зі збереженою фракцією викиду асоціюва-

лось з розвитком структурно-функціональних змін міокарда за рахунок збільшення показників кінцево-сistolічного об'єму та кінцево-діастолічного розміру на тлі зниження фракції викиду, а також формування порушення функціонального стану ендотелію з найсуттєвішими змінами при ІМТ у діапазоні 30-39,9.

2. Підвищення ІМТ у цієї категорії хворих зумовлювало розвиток функціональних змін з боку нирок (у групі з нормальною масою тіла ШКФ становила 93,5 [91,0; 102,5], у групі з ожирінням – 82,5 [71,0; 86,5]) за умов реєстрації мікроальбумінурії у 56,2% хворих на тлі ожиріння та у 8,3% на тлі нормального ІМТ.

3. При ХСН зі збереженою систолічною функцією виявлені порушення функціонального стану тромбоцитів за рахунок збільшення агрегованих форм.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бильченко А.В. Артериальная гипертензия в различных клинических ситуациях / А.В. Бильченко, Г.В. Дзяк – Харьков: ЧПИ «Новое слово», 2012. – 196 с.
2. Коркушко О.В. Тромбоциты: физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, антиромбоцитарная терапия / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишнева. – К.: Медкнига, 2011. – 240 с.
3. Курята О.В. Ліпідний обмін і кардіоваскулярний ризик у хворих на хронічну хворобу нирок: монографія / О.В. Курята, Є.О. Фролова; Дніпропетр. мед. акад. МОЗ України. – Дніпропетровськ : Герда, 2013. – 112с.
4. Курята О.В. Хронічна серцева недостатність зі збереженою систолічною функцією: особливості морфофункціонального стану тромбоцитів та їх зміни під впливом лікування / О.В. Курята, Ю.С. Кушнір // Ме-

5. Перцева Н.О. Кількісна ультраструктурна характеристика тромбоцитів у хворих на цукровий діабет 2-го типу у фазі компенсації з артеріальною гіпертонією за умов корекції артеріального тиску лозартаном / Н.О. Перцева // Морфологія. – 2011. – Т. V, № 4. – С. 37-44.
6. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»: Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 436. – Режим доступу: [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua).
7. Ратманова А. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность - статистика по европейским странам (2008) / А. Ратманова // Medicine review. – 2009. – № 1 (6). – С. 6-12.

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

9. Рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих (перегляд 2011) / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрій [та ін.] // Серцева недостатність. – 2011. – № 1. – С. 101-116.

10. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies / A. Romero-Corral, V. Montori [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P. 666-678.

11. Celermajer D. S. Endothelial dysfunction: does it matter? It is relevant? / D. S. Celermajer // J. Am. Coll. Cardiology. – 1997. – Vol. 30. – P. 325–333.

12. Doehner W. The obesity paradox: weighing the benefit / W. Doehner, A. Clark, S. Anker // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31, N 2. – P. 146-148.

13. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study / C. Tribouilloy, D. Rusinaru [et al.] // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 28, N 3. – P. 339-347.

14. The influence of body mass index on mortality and bleeding among patients with or at high-risk of atherothrombotic disease / K. Mak, D. Bhatt [et al.] // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30, N 7. – P. 857-865.

15. The Task Force for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 7. – P. 1–45.

## REFERENCES

1. Bil'chenko AV, Dzyak GV. [Arterial hypertension in the various clinical situations]. Khar'kov: ChPI «Novoe slovo»; 2012. Russian.

2. Korkushko OV, Lishnevskaya VYu. [Platelets: physiology, morphology, age and pathological features, antiplatelet therapy]. Kiev: Medkniga; 2011. Russian.

3. Kuryata OV, Frolova EO. [Lipid metabolism and cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease]. Dnipropetrovs'k: Gerda; 2013. Ukrainian.

4. Kuryata OV, Kushnir YuS. [Chronic heart failure with preserved systolic function: the features of morphological and functional status of platelets and their changes under the influence of the treatment]. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2013;6(53):113-8. Ukrainian.

5. Pertseva NO. [Quantitative ultrastructural characteristics of platelets in the patients with diabetes mellitus type 2 in a compensation with arterial hypertension under correction of arterial blood pressure with losartan]. Morphologiya. 2011;5(4):37-44. Ukrainian.

6. [On approval of the protocols of medical care in Cardiology. Order of HM of Ukraine from 03.07.2006 N 436]. Available from: <http://www.moz.gov.ua>. Ukrainian.

7. Ratmanova A. [Cardiovascular morbidity and mortality - statistics of the European countries (2008)]. Medicine review. 2009;1(6):6–12. Russian.

8. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA]. Media Sfera; 2002. Russian.

9. Voronkov LG, Amosova KM, Bagriy AE. [Recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine for the treatment of chronic heart failure in adults (view 2011)]. Sertseva nedostatnist'. 2011;1:101-16. Ukrainian.

10. Romero-Corral A, Montori A. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. Lancet. 2006;368:666-78.

11. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? It is relevant? J. Am. Coll. Cardiology. 1997;30:325–33.

12. Doehner W, Clark A, Anker S. The obesity paradox: weighing the benefit. Eur. Heart J. 2010;31(2):146-8.

13. Tribouilloy C, Rusinaru D. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. Eur. Heart J. 2008;28(3):339-47.

14. Mak K, Bhatt D. The influence of body mass index on mortality and bleeding among patients with or at high-risk of atherothrombotic disease. Eur. Heart J. 2009;30(7):857-65.

15. The Task Force for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005). Eur. Heart J. 2005;7:1–45.

Стаття надійшла до редакції  
24.01.2014





**О.М. Костюкевич<sup>1</sup>,  
О.Ю. Мищенко<sup>2</sup>,  
С.В. Клименко<sup>2</sup>**

## **ОЦІНКА ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ДЛЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ СПРАВЖНЬОЇ ПОЛІЦИТЕМІЇ І ВТОРИННИХ ЕРИТРОЦИТОЗІВ**

*Державна наукова установа "Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини" Державного управління справами<sup>1</sup>*

*Київ, 01014, Україна*

*Державна установа "Національний науковий центр радіаційної медицини" Національної академії медичних наук України<sup>2</sup>*

*Київ, 04050, Україна*

*State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine", the State Administration<sup>1</sup>*

*Kyiv, 01014, Ukraine*

*State Institution "National Research Center for Radiation Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine<sup>2</sup>*

*Kyiv, 04005, Ukraine*

*e-mail: omische@gmail.com*

**Ключові слова:** справжня поліцитемія, вторинний еритроцитоз, діагностична цінність, показники периферичної крові, тромботичні ускладнення

**Key words:** polycythemia vera, secondary erythrocytosis, diagnostic value, peripheral blood parameters, thrombotic complications

**Реферат.** Оценка значения показателей периферической крови для дифференциальной диагностики и прогнозирования тромботических осложнений истинной полицитемии и вторичных эритроцитозов. Костюкевич О.М., Мищенко О.Ю., Клименко С.В. Цель исследования: определение особенностей показателей периферической крови (ПК) у пациентов с вторичными эритроцитозами (ВЭ) и истинной полицитемией (ИП). Выявление дискриминационных уровней показателей ПК и анализ их операционных характеристик для дифференциальной диагностики эритроцитозов и прогноза тромбозов у больных ИП. Материалы и методы. Материалом для исследования послужили результаты клинических исследований 210 пациентов с эритроцитозом, которым проводилась дифференциальная диагностика между ИП и ВЭ. Результаты и их обсуждение. Оптимальное пороговое значение числа эритроцитов, с хорошим уровнем мощности для дифференциации между ИП и ВЭ ( $AUC=0,82$ , 95% ДИ=0,77-0,87,  $p<0,0001$ ), составляло  $>6,08 \cdot 10^{12}/л$ . Дискриминационный уровень гематокрита для отнесения больных в группу ИП равнялся  $>57,5\%$ , со средней диагностической ценностью маркера ( $AUC=0,72$ , 95% ДИ=0,66-0,78,  $p<0,0001$ ). Наиболее патогномичным для дифференциации эритроцитозов оказался срез лейкоцитов  $> 8,9 \cdot 10^9 /л$ , указанная граница маркера соответствует хорошему уровню его эффективности ( $AUC=0,79$ , 95 % ДИ=0,72-0,84,  $p<0,0001$ ). Наибольшую ценность для дифференциации ИП и ВЭ демонстрировал критерий «тромбоциты  $>287 \cdot 10^9/л$ », эффективность которого составляла 0,90 (0,86-0,94,  $p<0,0001$ ). Оптимальный предиктивный уровень гематокрита для предикции развития тромбозов соответствует  $>55\%$ , а лейкоцитов  $->12,3 \cdot 10^9/л$ . Эффективность по прогнозированию возникновения кардиоваскулярных событий критерия «гематокрит  $>55\%$ » ( $AUC=0,65$ , 95% ДИ=0,52-0,79,  $p=0,021$ ) и «лейкоциты  $>12,3 \cdot 10^9/л$ » ( $AUC=0,66$ , 95% ДИ=0,55-0,77,  $p=0,003$ ) соответствует среднему уровню мощности. Заключение. Гемоглобин не подтвердил своей ценности для проведения дифференциальной диагностики между ИП и ВЭ. Использование других показателей ПК с целью дифференциации ИП и ВЭ является рациональным. Получены следующие наиболее оптимальные критерии отнесения пациентов к группе больных ИП: «лейкоциты  $>8,9 \cdot 10^9/л$ », «эритроциты  $>6,08 \cdot 10^{12}/л$ » и «гематокрит  $>57,5\%$ ». Наиболее значимым маркером общеклинического анализа крови для дифференциации между ИП и ВЭ является «тромбоциты  $>287 \cdot 10^9/л$ ». Уровень гематокрита более 55% и число лейкоцитов более  $12,3 \cdot 10^9/л$  являются прогностически ценными маркерами развития тромбозов, но их применение целесообразно только в когорте больных ИП без классических факторов кардиоваскулярных событий.

**Abstract.** Assessing significance of peripheral blood indicators for differential diagnosis and prognosis of thrombotic complications in polycythemia vera and secondary erythrocytosis. Kostiukevych O.M., Mishcheniuk O.Y., Klymenko S.V. The aim of the study – determining of changes in peripheral blood (PB) in patients with secondary erythrocytosis (SE) and polycythemia vera (PV), detection of discriminatory parameters levels of PB

indicators and analyzing of their operating characteristics for differentiation of erythrocytosis and predicting of thrombotic events in patients with PV. **Materials and methods.** The material for the study was the results of clinical trials of 210 patients with erythrocytosis who underwent differential diagnosis between PV and SE. **Results and discussion.** The optimal threshold for differential diagnosis of red blood cells content between PV and SE is  $>6.08 \cdot 10^{12}/L$ , the diagnostic value of the marker equals to the level of a good diagnostic marker ( $AUC=0.82$ ;  $95\% CI=0.77-0.87$ ,  $p < 0.0001$ ). Hematocrit threshold is  $>57.5\%$  with its capacity – 0.72 (0.66-0.78,  $p < 0.0001$ ), that corresponds to the level of a middle diagnostic marker. The most pathognomonic section of white blood cells (WBC) to differentiate erythrocytosis is  $>8.9 \cdot 10^9/L$ , and the boundary of marker is consistent with a good level of efficiency ( $AUC=0.79$ ,  $95\% CI=0.72-0.84$ ,  $p < 0.0001$ ). The efficiency criterion "platelets  $>287 \cdot 10^9/L$ " to differentiate erythrocytosis is 0.90 (0.86-0.94,  $p < 0.0001$ ). The predicting effectiveness of cardiovascular events with help of criterion "hematocrit  $>55\%$ " and "WBC  $>12.3 \cdot 10^9/L$ ", according to the AUC ( $AUC=0.65$ ;  $95\% CI=0.52-0.79$ ,  $p=0.021$  and  $AUC=0.66$ ;  $95\% CI=0.55-0.77$ ,  $p=0.003$ , respectively), corresponds to the average power level. **Conclusion.** Hemoglobin has not confirmed its value for the differential diagnosis between PV and SE. Using other parameters of PB with the aim of differentiating PV and SE is rational, but their discriminatory power levels greatly depend on the group erythrocytosis. In our cohort were obtained the following most appropriate criteria for inclusion of patients in the group of patients with PV: "WBC  $>8.9 \cdot 10^9/L$ ", "red blood cells  $>6.08 \cdot 10^{12}/L$ " and "hematocrit  $>57.5\%$ ". The most significant marker of general clinical blood test to differentiate between PV and SE is "platelets  $>287 \cdot 10^9/L$ ". Hematocrit over 55% and WBC over  $12.3 \cdot 10^9/L$  are valuable prognostic markers of thrombosis in PV patients, but their use is appropriate only in a cohort of patients with PV without classical factors of cardiovascular events.

Еритроцитози зазвичай визначаються як збільшення, що перевищує два стандартні відхилення, числа еритроцитів, рівня гемоглобіну та гематокриту з урахуванням віку, статі та раси [4]. Вони поділяються на абсолютні, які супроводжуються збільшенням маси циркулюючих еритроцитів, та відносні, зумовлені зменшенням обсягу циркулюючої плазми. Абсолютні еритроцитози, у свою чергу, поділяються на первинні, зумовлені власне дефектами в еритроїдних клітинах-попередниках, та вторинні, коли підвищена проліферація клітин еритроциту зумовлена зовнішніми факторами, що впливають на цей паросток кровотворення. Як первинні, так і вторинні еритроцитози (ВЕ) можуть бути вродженими або набутими [6, 7].

Справжня поліцитемія (СП) є класичним набутих первинним еритроцитозом [9]. Це клональне Rh-негативне мієлопроліферативне новоутворення (МПН), в основі якого лежить ураження поліпотентної клітини-попередниці гемопоєзу, що призводить до проліферації трьох паростків кровотворення [8, 11]. Незважаючи на трьохпаросткову гіперплазію, еритроцитоз є найбільш домінуючим клінічним проявом цього захворювання. Так, близько 30% хворих на СП на момент встановлення діагнозу не мають лейкоцитозу, тромбоцитозу та спленомегалії, які є одними з критеріїв діагностики, визначеними ВООЗ у 2001 році [1, 3]. З іншого боку, такі важливі діагностичні ознаки СП, як тромбоцитоз та лейкоцитоз, можуть бути присутні і в певній кількості пацієнтів з ВЕ, що значно ускладнює диференційну діагностику між різними типами еритроцитозів [2].

Клінічний перебіг СП відзначений високою частотою тромботичних ускладнень. Дове-

деними клінічними факторами ризику виникнення тромбозів у хворих на Rh-негативні МПН є вік понад 60 років та наявність тромбозів в анамнезі [8, 9]. Хоча останнім часом з'являються дані щодо ролі в розвитку тромботичних ускладнень при СП таких змін показників периферичної крові (ПК), як лейкоцитоз та високий рівень гематокриту [5, 6].

На поточний час чітко не визначені операційні характеристики моделі для диференційної діагностики еритроцитозів, які побудовані на значеннях показників ПК, а також не виявлені їх найбільш патогномонічні рівні щодо віднесення хворих до групи СП або ВЕ. Не розраховано прогностичну цінність змін ПК, а також їх дискримінаційних рівнів, для прогнозу розвитку тромботичних подій у хворих на СП.

Тому метою нашого дослідження було визначення особливостей показників ПК у пацієнтів з ВЕ та СП, виявлення дискримінаційних рівнів показників аналізу ПК та аналіз їх операційних характеристик для диференціації еритроцитозів між собою та для прогнозу тромботичних подій у хворих на СП.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріалом для аналізу слугували результати клінічних досліджень 210 пацієнтів з еритроцитозами, яким проводилась диференційна діагностика між СП та ВЕ у ДНУ "Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини" ДУС та ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» з 2009 по 2013 рік. Хворим на СП діагноз було встановлено на підставі критеріїв ВООЗ 2008 р [8]. Основну групу склали пацієнти зі СП ( $n=90$ ), 35 (38,8%) з яких мали тромботичні епізоди в

анамнезі, у 55 (61,2%) хворих вони були відсутні. Контрольна група сформована зі 120 осіб із ВЕ.

Статистичні розрахунки проводились за допомогою програмного пакету MedCalc 12.7.8, який перебуває у відкритому доступі для завантаження на офіційному сайті розробника програми <http://www.medcalc.org/download.php>. Відмінності між кількісними змінними оцінювались за параметричним критерієм Стюдента (*t*). Для номінальних змінних наявність взаємозв'язку підтверджувалася за таблицями спряженості за допомогою критерію  $\chi^2$ - Пірсона з поправкою Йейтса, а рівень взаємозв'язку виражався у вигляді відносного ризику (ВР) з відповідними 95% довірчими інтервалами (ДІ). Твердження про наявність статистично значущих розбіжностей припускали за вірогідності помилки менше 0,05. Дискримінаційний аналіз здійснювався за допомогою ROC-кривих із визначенням площі під ROC-кривою (AUC), за якою визначали діагностичну та прогностичну ефективність моделей. Визначались операційні характеристики маркерів: предиктивна цінність позитивного результату (ПЦПР) – вірогідність наявності захворювання при позитивному результаті тесту, предиктивна цінність негативного результату (ПЦНР) – вірогідність відсутності захворювання при негативному результаті тесту, чутливість – частка позитивних результатів тесту в групі хворих на СП, специфічність – частка негативних результатів тесту в групі пацієнтів з ВЕ.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі показників ПК не виявлено різниці між середнім рівнем гемоглобіну у хворих на СП та пацієнтів з ВЕ, натомість у цих групах зафіксовано відмінність у середній кількості еритроцитів ( $6,75 \pm 0,09 \cdot 10^9/\text{л}$  проти  $6,14 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,001$ ). У групі хворих на СП були вищими відсоток гематокриту ( $58,30 \pm 0,86\%$  проти  $52,91 \pm 0,45\%$ ,  $p < 0,001$ ) та рівень тромбоцитів ( $513,29 \pm 25,54 \cdot 10^9/\text{л}$  проти  $234,80 \pm 7,66 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,001$ ) порівняно з когортою з ВЕ. Більшим у хворих на СП виявилось середнє число лейкоцитів, яке дорівнювало  $11,58 \pm 0,51 \cdot 10^9/\text{л}$ , порівняно з пацієнтами з ВЕ ( $7,46 \pm 0,22 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,001$ ). Статистично значущі відмінності спостерігались також під час диференційованого підрахунку лейкоцитів. Так, серед хворих на СП визначено вищий відсоток паличкоядерних ( $p < 0,001$ ) та сегментоядерних нейтрофілів ( $p < 0,001$ ), а також базофілів ( $p < 0,001$ ).

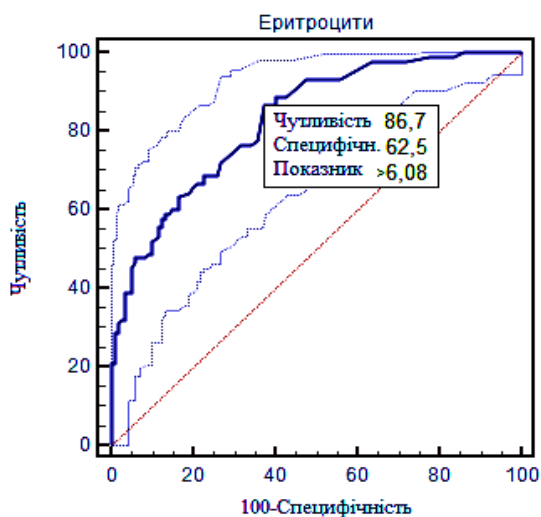
З метою оцінки значення для диференційної діагностики еритроцитозів наявності категоріального збільшення показників ПК вище ре-

ферентних значень, проведено порівняльний аналіз між частотою зазначених змін у загальному аналізі крові у групі хворих на СП та в когорті осіб з ВЕ. Кількість пацієнтів зі збільшенням числа еритроцитів вище референтних значень та рівнем гемоглобіну  $>185$  г/л для чоловіків та  $>165$  г/л для жінок, що згідно з діагностичними критеріями ВООЗ 2008 року визначений як «діагностичний» [8], не мала значущої різниці в обох досліджуваних групах. Натомість рівень гематокриту вище референтної межі спостерігався частіше у хворих на СП, ніж у пацієнтів з ВЕ: 90% (81 із загальної групи 90 осіб) проти 75% (90 із загальної групи 120 осіб) ( $\chi^2=6,69$ ,  $p=0,009$ ). Наявність рівня гематокриту понад 50% збільшує вірогідність того, що у пацієнта буде діагностовано саме СП, у 2 рази (ВР=2,08; 95% ДІ=1,13-3,72,  $p=0,009$ ). У хворих на СП частіше виявлявся тромбоцитоз, який мав місце в 58,89% випадків (в 53 із 90), порівняно з пацієнтами з ВЕ, серед яких визначено тільки 5,0% (у 6 з 120) епізодів тромбоцитозу ( $\chi^2=71,29$ ,  $p < 0,001$ ). Це збільшує вірогідність того, що у пацієнта саме СП, а не ВЕ, у 3,6 рази (ВР=3,67; 95% ДІ=2,74-4,91,  $p < 0,001$ ). Привертає увагу, що у 25 (20,83%) з 120 пацієнтів із ВЕ мала місце тромбоцитопенія (зниження числа тромбоцитів менше  $150 \cdot 10^9/\text{л}$ ), натомість вона не спостерігалась у жодного з 90 хворих на СП ( $\chi^2=19,34$ ,  $p < 0,001$ ). Наявність тромбоцитопенії збільшує вірогідність віднесення пацієнта саме до групи ВЕ при проведенні диференційної діагностики в 1,9 рази (ВР=1,91; 95% ДІ=1,64-2,20,  $p < 0,001$ ). Лейкоцитоз спостерігався частіше серед хворих на СП, у яких він становив 60,0% випадків (у 54 з 90), ніж у осіб із ВЕ - 20,0% (у 24 із 120) осіб ( $\chi^2=33,55$ ,  $p < 0,001$ ), а його наявність збільшує вірогідність того, що у пацієнта СП, в 2,5 рази (ВР=2,54; 95% ДІ=1,85-3,48,  $p < 0,001$ ). Нейтрофілоз мав місце у 72,22% (у 65 з 90) хворих на СП, що перевищувало ( $\chi^2=94,59$ ,  $p < 0,001$ ) аналогічний показник у групі пацієнтів з ВЕ - 6,67% (у 8 з 120). Наявність нейтрофілозу збільшує вірогідність віднесення пацієнта до групи хворих на СП при проведенні диференційної діагностики еритроцитозів у 4,8 рази (ВР=4,88; 95% ДІ=3,93-7,02).

Зважаючи на те, що не підтверджено цінності збільшення рівня еритроцитів та гемоглобіну вище референтного значення для проведення диференційної діагностики між СП та ВЕ, зроблено припущення про існування більш оптимальних дискримінаційних рівнів показників ПК для диференціації еритроцитозів, які відрізняються від референтних значень. Це спонукало

до проведення дискримінаційного аналізу, який здійснено за допомогою побудови ROC кривих із визначенням AUC. Побудовані у ході дослідження ROC-криві графічно відображали коливання співвідношення чутливості та специфічності маркеру диференційного діагностування між СП та ВЕ при зміні рівня його дискримінаційного значення.

Виявлено, що порогове значення еритроцитів з оптимальною комбінацією чутливості та специфічності для верифікації СП становить  $>6,08 \cdot 10^{12}/л$ . Визначено, що AUC показника «еритроцити  $>6,08 \cdot 10^{12}/л$ », яка дорівнює 0,82 (0,77–0,87), відповідає рівню дуже доброго класифікатора та статистично більша порівняно з площею нейтрального діагностичного маркеру ( $p < 0,0001$ ) (рис. 1).

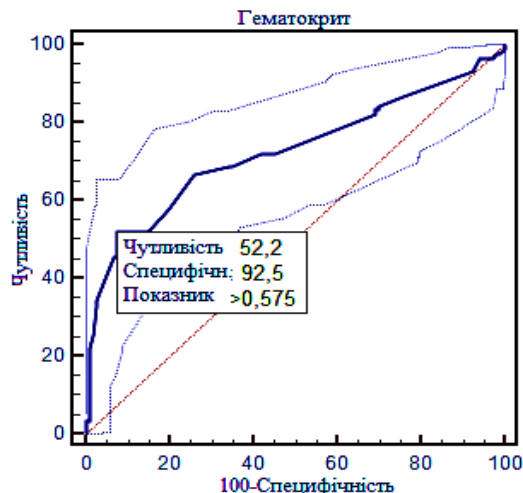


**Рис. 1.** Характеристична крива кількості еритроцитів для проведення диференційної діагностики між СП та ВЕ

Відповідно до нашої когорти досліджених найбільш патогномонічний рівень гемоглобіну для віднесення пацієнтів до групи СП або ВЕ становив  $>192$  г/л. Площа, яка визначена під час дискримінаційного аналізу, є характерною для незадовільного класифікатора (0,56, 95% ДІ=0,49 – 0,62) та не відрізняється від нейтральної ( $p=0,162$ ), тому можливо стверджувати, що використання такого показника ПК, як гемоглобін, під час проведення диференційної діагностики еритроцитозів є нераціональним. Інші операційні характеристики наведені в таблиці 1.

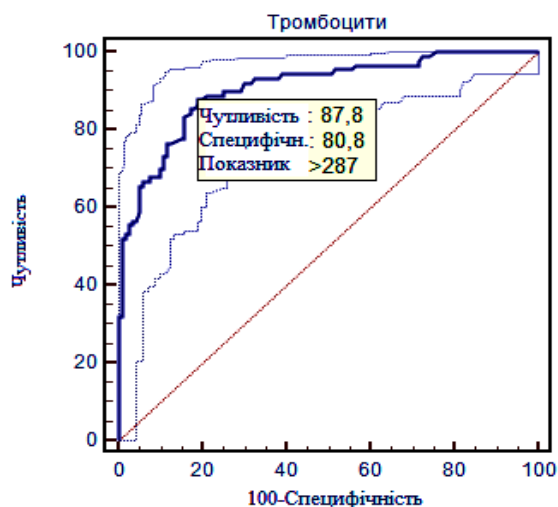
Проведений ROC-аналіз для визначення ефективності використання рівня гематокриту для диференціації еритроцитозів визначив, що за рівнем гематокриту  $>57,5\%$  діагностична модель є найбільш потужною. Площа під характерис-

тичною кривою значуще відрізнялась від нейтральної ( $p < 0,0001$ ) та дорівнює 0,72 (0,66 – 0,78), що відповідає рівню доброго діагностичного маркеру (рис. 2).



**Рис. 2.** Характеристична крива відсотка гематокриту для проведення диференційної діагностики між СП та ВЕ

Дискримінаційний аналіз дозволив виявити, що найбільш оптимальний рівень тромбоцитів для проведення диференційної діагностики СП та ВЕ становить  $>287 \cdot 10^9/л$ . Ефективність критерію «тромбоцити  $>287 \cdot 10^9/л$ » для диференціації еритроцитозів становить 0,90 (0,86 – 0,94,  $p < 0,0001$ ) (рис. 3), що є ознакою відмінного маркеру, а досить високий рівень операційних характеристик тесту (табл.1) є ще одним підтвердженням доцільності його використання.



**Рис. 3.** Характеристична крива кількості тромбоцитів для проведення диференційної діагностики між СП та ВЕ

Проведення ROC-аналізу дозволило визначити, що порогове значення лейкоцитів для диференціації еритроцитозів становило  $>8,9 \cdot 10^9/\text{л}$ , а зазначений рівень маркеру відповідав гарному рівню ефективності ( $AUC=0,79$ , 95% ДІ= $0,72-0,84$ ,  $p<0,0001$ ), хоча його використання дещо обмежене субоптимальними показниками операційних характеристик. Характеристична крива кількості лейкоцитів для проведення диференційної діагностики між СП та ВЕ пердставлена на рисунку 4, а її операційні характеристики наведені в таблиці 1.

Проаналізовано результати дослідження ПК у 90 хворих на СП із тромбозами та без них. Виявлено, що у групі хворих на СП із тромбозами в анамнезі спостерігався вищий середній рівень гематокриту ( $60,91 \pm 7,97\%$  проти  $56,42 \pm 8,78\%$ ,  $p=0,035$ ) та лейкоцитів ( $13,92 \pm 3,61 \cdot 10^9/\text{л}$  проти  $11,86 \pm 5,20 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,042$ ) порівняно з пацієнтами без тромботичних ускладнень в анамнезі. Середні значення інших показників ПК не відрізнялись між хворими на СП, як з тромбозами, так і без них.

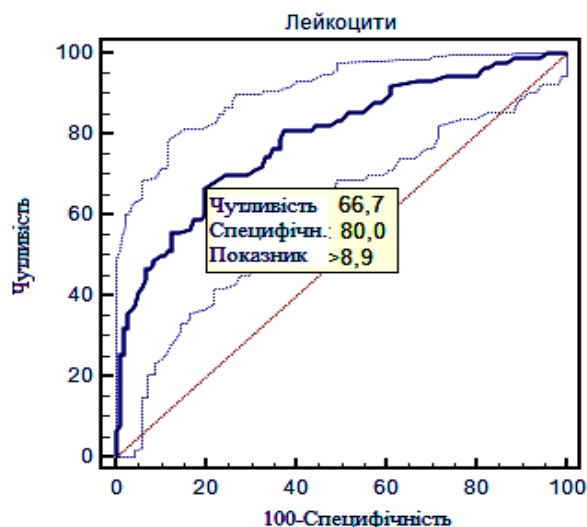


Рис. 4. Характеристична крива кількості лейкоцитів для проведення диференційної діагностики між СП та ВЕ

Таблиця 1

### Операційні характеристики ефективності показників загальноклінічного аналізу крові для проведення диференційної діагностики між СП та ВЕ

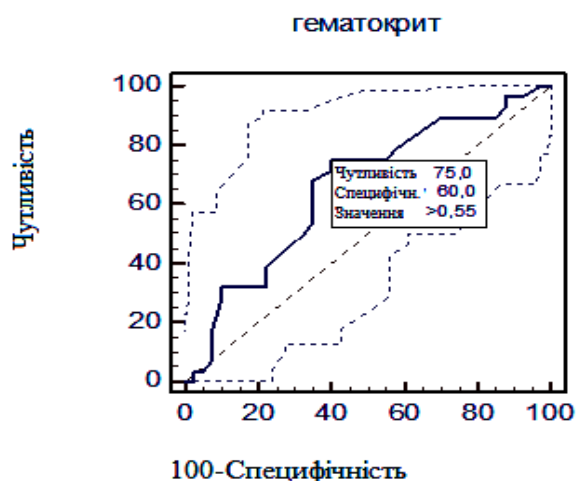
Показник	Значення (95% ДІ)				
	еритроцити $>6,08 \cdot 10^{12}/\text{л}$	гемоглобін $>192,0 \text{ г/л}$	гематокрит $>57,5\%$	тромбоцити $>287 \cdot 10^9/\text{л}$	лейкоцити $>8,9 \cdot 10^9/\text{л}$
Чутливість	86,7 (77,9 – 92,9)	41,1 (30,8 – 52,0)	52,2 (41,4 – 62,9)	87,8 (79,2 – 93,7)	66,7 (55,9 – 76,)
Специфічність	62,5 (53,2 – 71,2)	79,2 (70,8 – 86,0)	92,5 (86,2 – 96,5)	80,8 (72,6 – 87,4)	80,0 (71,7 – 86,7)
ПЦПР	63,4 (54,3 – 71,9)	59,7 (46,4 – 71,9)	83,9 (71,5 – 92,4)	77,5 (68,1 – 85,1)	71,4 (60,5 – 80,8)
ПЦНР	86,2 (77,1 – 92,7)	64,2 (55,9 – 71,9)	72,1 (64,3 – 79,0)	89,8 (82,5 – 94,8)	76,2 (67,8 – 83,3)
Площа під ROC-кривою	0,82 (0,77 – 0,87)	0,56 (0,49 – 0,62)	0,72 (0,66 – 0,78)	0,90 (0,86 – 0,94)	0,79 (0,72 – 0,84)
<i>p</i>	$<0,0001$	0,162	$<0,0001$	$<0,0001$	$<0,0001$

Для оцінки значущості впливу такого фактору, як категоріальне збільшення показників ПК вище референтних значень на дисперсію змінної, якою є статус пацієнта відповідно до наявності чи відсутності тромбозів в анамнезі, застосовано однофакторний дисперсійний аналіз. Визначено, що тільки підвищення кількості лейкоцитів вище референтної межі має цінність для прогнозу розвитку кардіоваскулярних подій у хворих на СП ( $F=6,61$ ,  $p=0,011$ ). Зважаючи на це, зроблено припущення про наявність предиктивних рівнів показників ПК, які відрізняються від референтних, що й спонукало до

проведення дискримінаційного аналізу, який здійснено за допомогою побудови ROC-кривих. Виявлено, що серед проаналізованих показників ПК тільки гематокрит та лейкоцити мають статистично значущу дискримінаційну цінність для прогнозу тромботичних ускладнень у хворих на СП. Оптимальний предиктивний рівень гематокриту становить  $>55\%$ , а лейкоцитів –  $>12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ . Ефективність критеріїв «гематокрит  $>55\%$ » ( $AUC=0,65$ ; 95% ДІ= $0,52-0,79$ ,  $p=0,021$ ) та «лейкоцити  $>12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ » ( $AUC=0,66$ ; 95% ДІ= $0,55-0,77$ ,  $p=0,003$ ) для прогнозування виникнення кардіоваскулярних подій відповідає

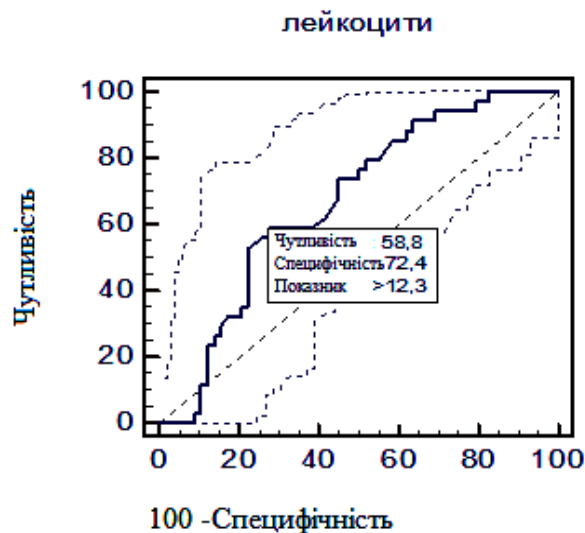
середньому рівню. Однак операційні характеристики предиктивних моделей, які побудовані на основі маркерів «гематокрит >55%» та «лейкоцити >12,3·10<sup>9</sup>/л», є субоптимальними, що обмежує їх використання в системі стратифікації хворих на СП відповідно до ризику виникнення тромботичних ускладнень.

Характеристичні криві відсотка гематокриту та кількості лейкоцитів для прогнозу тромботичних ускладнень у хворих на СП представлені на рис. 5 та рис. 6 відповідно.



**Рис. 5.** Характеристична крива відсотка гематокриту для прогнозу тромботичних ускладнень у хворих на СП

Операційні характеристики ефективності показників загальноклінічного аналізу крові для прогнозування розвитку тромбозів у хворих на СП представлені в таблиці 2.



**Рис. 6.** Характеристична крива кількості лейкоцитів для прогнозу тромботичних ускладнень у хворих на СП

Побудова ROC-кривих дозволила визначити оптимальні межі, відповідно до яких проведено подальше дослідження місця показників аналізу ПК у формуванні тромбофілічного стану при СП.

*Таблиця 2*

**Операційні характеристики ефективності показників загальноклінічного аналізу крові для прогнозування розвитку тромбозів у хворих на СП**

Показник	Значення, (95% ДІ)				
	гематокрит >55,0%	лейкоцити >12,3 10 <sup>9</sup> /л	еритроцити >7,3 10 <sup>12</sup> /л	гемоглобін >181,0 т/л	тромбоцити ≤503,0 10 <sup>9</sup> /л
Чутливість	75,00 (55,1 - 89,3)	58,82 (40,7 - 75,4)	62,50 (43,7 - 78,9)	36,67 (19,9 - 56,1)	64,52 (45,4 - 80,8)
Специфічність	60,00 (43,3 - 75,1)	72,41 (59,1 - 83,3)	53,70 (39,6 - 67,4)	83,33 (70,7 - 92,1)	58,18 (44,1 - 71,3)
ПЦПР	55,6 (38,1 - 72,1)	55,6 (38,1 - 72,1)	44,4 (29,5 - 60,2)	55,0 (30,9 - 77,5)	46,5 (31,2 - 62,3)
ПЦНР	75,0 (56,3 - 88,7)	75,0 (61,5 - 85,7)	70,7 (54,5 - 83,9)	70,3 (57,6 - 81,1)	74,4 (58,8 - 86,5)
Площа під ROC кривою	0,65 (0,52 - 0,79)	0,66 (0,55 - 0,77)	0,52 (0,39 - 0,65)	0,52 (0,38 - 0,66)	0,58 (0,44 - 0,71)
<i>p</i>	0,021	0,003	0,688	0,730	0,230

З метою визначення частоти, з якою виникають тромбози у хворих на СП із гематокритом

понад та менше 55% (68 осіб), а також рівнем лейкоцитів вище та нижче 12,3·10<sup>9</sup>/л (90 осіб),

проаналізовано різницю кардіоваскулярних епізодів у пацієнтів із наявністю та відсутністю зазначених факторів. Виявлено, що спостерігається превалювання частоти тромбозів в осіб, які мають рівень гематокриту  $>55\%$  (у 21 з 40 осіб проти 7 з 27 осіб;  $\chi^2=4,30$ ,  $p=0,038$ ) та лейкоцитів  $>12,3 \cdot 10^9/\text{л}$  (у 20 з 35 осіб проти 15 з 57 осіб;  $\chi^2=8,74$ ,  $p=0,003$ ) порівняно з хворими, які мають менший їх рівень. Після розподілу пацієнтів відповідно до віку понад та менше 60 років, а також до наявності або відсутності тромбозів в анамнезі домінування частоти кардіоваскулярних подій у хворих з гематокритом  $>55\%$  спостерігалось тільки в молодшій віковій групі (у 10 з 21 особи проти 1 з 16 осіб;  $\chi^2=7,24$ ,  $p=0,007$ ) та в когорті без тромбозів в анамнезі (у 16 з 36 осіб проти 4 із 24 осіб;  $\chi^2=4,92$ ,  $p=0,026$ ). У хворих на СП віком понад 60 років (у 11 із 20 осіб проти 6 з 11 осіб;  $\chi^2=0,001$ ,  $p=0,980$ ) та в пацієнтів з тромбозом в анамнезі (у 5 з 41 осіб проти 3 із 27 осіб;  $\chi^2=0,02$ ,  $p=0,892$ ) асоціації між рівнем гематокриту  $>55\%$  та розвитком кардіоваскулярних епізодів не виявлено. У групі пацієнтів зі СП віком молодше 60 років частота тромбозів вища серед осіб з рівнем лейкоцитів  $>12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ , ніж у пацієнтів з меншою їх кількістю (у 11 з 21 особи проти 6 з 30 осіб;  $\chi^2=5,83$ ,  $p=0,015$ ). Натомість у пацієнтів старшої вікової групи (у 9 з 14 осіб проти 9 з 27 осіб;  $\chi^2=3,50$ ,  $p=0,061$ ) та в когорті хворих із тромбозами в анамнезі (у 4 із 35 осіб проти 6 з 57 осіб;  $\chi^2=0,02$ ,  $p=0,893$ ) кореляції між виникненням кардіоваскулярних ускладнень та лейкоцитозом понад  $12,3 \cdot 10^9/\text{л}$  не спостерігалось. Серед хворих без тромботичних подій в анамнезі виявлено кореляційний зв'язок між рівнем лейкоцитів  $>12,3 \cdot 10^9/\text{л}$  та виникненням кардіоваскулярних епізодів (у 16 з 31 особи проти 9 з 51 особи;  $\chi^2=10,50$ ,  $p=0,001$ ). Визначено, що тромбози, які асоціюються з рівнем гематокриту  $>55\%$ , частіше спостерігаються у хворих із КФР, ніж у пацієнтів без них (у 19 з 34 осіб проти 3 з 14 осіб;  $\chi^2=4,64$ ,  $p=0,031$ ), та їх розповсюдженість не відрізняється в когорті, в якій відсутні «класичні» предиктори тромботичних ускладнень (у 2 зі 7 осіб проти 4 із 13 осіб;  $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,920$ ). Натомість серед пацієнтів без КФР виявлена кореляція між тромбозом та рівнем лейкоцитів  $>12,3 \cdot 10^9/\text{л}$  (у 8 з 13 осіб проти 4 із 27 осіб;  $\chi^2=9,12$ ,  $p=0,002$ ), хоча вона не спостерігається в когорті з КФР (у 12 з 22 осіб проти 11 з 30 осіб;  $\chi^2=1,64$ ,  $p=0,199$ ).

Ризик розвитку тромбозів, який асоціюється з рівнем гематокриту  $>55\%$ , становить 1,96 (95% ДІ=1,00-3,87,  $p=0,033$ ), а у хворих без тромбозів

в анамнезі та пацієнтів віком менше 60 років він сягає 2,67 (95% ДІ=1,01-7,01,  $p=0,023$ ) та 7,61 (95% ДІ=1,09-52,98,  $p=0,007$ ) відповідно.

Тромботичні епізоди у хворих на СП із рівнем лейкоцитів  $>12,3 \cdot 10^9/\text{л}$  виникають в 1,80 (95% ДІ=1,07-3,01,  $p=0,003$ ) рази частіше порівняно з пацієнтами з нижчим їх рівнем. У групі пацієнтів віком менше 60 років ВР розвитку тромбозів, який асоціюється з лейкоцитозом понад  $12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ , дорівнює 2,62 (95% ДІ=1,15-5,95,  $p=0,017$ ), а в осіб без тромбозів в анамнезі та у хворих без КФР він становить 2,93 (95% ДІ=1,47-5,80,  $p=0,001$ ) та 4,11 (95% ДІ=1,50-11,13,  $p=0,004$ ) відповідно.

### ПІДСУМОК

Таким чином, отримані нами дані доводять, що при проведенні диференційної діагностики навіть таких двох доволі подібних клінічних станів, якими є первинний еритроцитоз при СП та вторинний еритроцитоз, не пов'язаний з клональною проліферацією, низка клініко-гематологічних показників дозволяє віддиференціювати їх між собою. Проте у ході дослідження показник «гемоглобін», у випадку використання як його референтного рівню, так і «оптимальної» межі маркеру, визначеної для нашої когорти обстежених, не підтвердив своєї дискримінаційної цінності щодо віднесення осіб до групи СП або ВЕ. Використання інших показників ПК під час визначення типу еритроцитозу є раціональним. Найбільш значущим маркером загальноклінічного аналізу крові для диференціації між СП та ВЕ є «тромбоцити  $>287 \cdot 10^9/\text{л}$ », потужність якого становить 0,90 ( $p<0,0001$ ). Наступними за диференційною ефективністю є «еритроцити  $>6,08 \cdot 10^{12}/\text{л}$ » (0,82,  $p<0,0001$ ), «лейкоцити  $>8,9 \cdot 10^9/\text{л}$ » (0,79,  $p<0,0001$ ) та «гематокрит  $>57,5\%$ » (0,72,  $p<0,0001$ ). Хоча ефективність використання для диференційної діагностики еритроцитозів двох останніх показників ПК дещо нівелюється їх субоптимальним рівнем чутливості. Можливо стверджувати, що є доцільним використання для прогнозу тромботичних ускладнень у хворих на СП таких показників, як гематокрит з рівнем понад 55% та лейкоцити з кількістю понад  $12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ , прогностична цінність яких становить 0,65 ( $p=0,021$ ) та 0,66 ( $p=0,003$ ) відповідно. Зважаючи на те, що критерії «гематокрит  $>55\%$ » та «лейкоцити  $>12,3 \cdot 10^9/\text{л}$ » не є універсальними, а впливають на розвиток тромбофілічного стану виключно в групах без «класичних» факторів тромбозу, вони не можуть бути використані під час стратифікації в загальній когорті хворих на СП.



**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Демидова А.В. Истинная полицитемия / А.В. Демидова // Клиническая онкогематология : руководство для врачей / под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2007. – С. 586–605.
2. Демидова А.В. Эритремия и вторичные эритроцитозы / А.В. Демидова, Н.Н. Коцюбинский, В.И. Мазуров. – СПб.: Гиппократ, 2001. – 328 с.
3. Истинная полицитемия / С.А. Гусева, С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров, Я.П. Гончаров. – К.: Логос, 2009. – 398 с.
4. Hematological and iron-related analytes-reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988–1994 / J.G. Hollowell, O.W. van Assendelft, E.W. Gunter [et al.] // Vital Health Stat. 11. – 2005. – Vol. 247. – P. 1–156.
5. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera / R. Landolfi, L. Gennaro, T. Barbui [et al.] // Blood. – 2007. – Vol. 109. – P. 2446–2452.
6. McMullin M.F. Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity / M. F. McMullin // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2009. – P. 629–635.
7. Patnaik M.M. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired / M.M. Patnaik, A. Teffery // Leukemia. – 2009. – Vol. 23. – P. 834–844.
8. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management / A. Tefferi // Am. J. Hematol. – 2012. – Vol. 87. – P. 285–293.
9. Thomas M.A clinical approach to polycythemia / M. Thomas, K. Pavithran // Medicine Update. – 2010. – Vol. 20. – P. 577–582.
10. Vascular and Neoplastic Risk in a Large Cohort of Patients With Polycythemia Vera / R. Marchioli, G. Finazzi, R. Landolfi [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 2224–2232.
11. Williams Hematology / K. Kaushansky, M. Lichtman, E. Beutler [et al.]. – 8th edn. – New York: McGraw-Hill Professional, 2010. – 2304 p.

**REFERENCES**

1. Demidova AV. [Polycythemia vera]. Clinical oncohaematology. Guidance for doctors. Ed. M.A. Volkovoy. M. Meditsina; 2007;586–605. Russian.
2. Demidova AV, Kotsyubinskiy AN, Mazurov VI. [Erythremia and secondary erythrocytosis]. SPb. Gip-pokrat; 2001:328. Russian.
3. Guseva SA, Bessmel'tsev SS, Abdulkadyrov KM, Goncharov YaP. [Polycythemia vera]. K. Logos; 2009:398. Russian.
4. Hollowell JG, van Assendelft OW, Gunter EW. Hematological and iron-related analytes-reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988–1994. Vital Health Stat. 11. 2005;247:1–156.
5. Landolfi R, Gennaro L, Barbui T. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. Blood. 2007;109:2446–52.
6. McMullin MF, McMullin F. Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009:629–35.
7. Patnaik MM, Teffery A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. Leukemia. 2009;23:834–44.
8. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2012;87:285–93.
9. Thomas M, Pavithran K. A clinical approach to polycythemia. Medicine Update. 2010;20:577–82.
10. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R. Vascular and Neoplastic Risk in a Large Cohort of Patients With Polycythemia Vera. J Clin Oncol. 2005;23:2224–32.
11. Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E. Williams Hematology 8th edn. New York. McGraw-Hill Professional. 2010:2304.

Стаття надійшла до редакції  
02.01.2014





**Т.О. Перцева,  
І.С. Борисова**

## **ПНЕВМОНІЯ У ХВОРИХ НА ФОНІ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КРОВІ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра факультетської терапії та ендокринології  
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О. Перцева)  
кафедра медико-соціальної експертизи і реабілітації  
(зав. – д. мед. н., проф. Л.Ю. Науменко)  
пл. Жовтнева, 14, Дніпропетровськ, 49000, Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Department of optional therapy and endocrinology  
Department of medicosocial expertise and rehabilitation  
Zhovtneva Sq., 14, Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine  
e-mail: doctorinnaborisova@mail.ru*

**Ключові слова:** пневмонія, інфекційні збудники, онкологічні захворювання крові  
**Key words:** pneumonia, bacterial agent, blood cancer

**Реферат.** Пневмонія у больних на фоні онкологічних захворювань крові. Перцева Т.А., Борисова І.С. Проблемные вопросы этиологического диагноза и лечения внебольничной и госпитальной пневмоний сегодня активно изучаются. В то же время недостаточно изучены особенности пневмоний у больнх с тяжельми дефектами иммунитета, в том числе на фоні онкологічних захворювань крові. По результатам микробиологічних досліджень 149 больнх пневмонією на фоні онкологічних захворювань крові, котрі проходили лікування в гематологічному центрі КУ «Дніпропетровська городська многопрофільна лікарня № 4 ДОР» в 2010-2012 гг., бактеріальні збудники були визначені в 59,7% випадків, серед яких грамнегативні мікроорганізми становили 69,7%, грампозитивні – 30,3%. В 63% випадків визначені асоціації збудників: поєднання з грибковою флорою склали 58,4%; бактеріальні асоціації – 25,8%. Значительно більшу інформативність в визначенні можливого етіологічного діагнозу пневмонії демонстрували інвазивні методи дослідження. При визначенні збудника в рідині бронхоальвеолярного лаважа частота позитивних результатів склали 77,4% проти 30,3% при дослідженні мокроты.

**Abstract.** Pneumonia in patients on the background of blood cancer. Pertseva T.A., Borisova I.S. Problematic issues of etiologic diagnosis and treatment of community-acquired and nosocomial pneumonia are being studied actively. At the same time specific features of pneumonia in patients with severe immune defects, against blood cancer including are studied insufficiently. By the result of microbiological examinations of 149 patients with pneumonia on the background of blood cancer, who have undergone treatment in hematological center of CE "Dnipropetrovsk local multi-field clinical hospital №4" in 2010-2012, bacterial causative agents were determined in 59,7% of accidents, among which gram-negative microorganisms made up 69,7%, gram-positive – 30,3%. In 63% of accidents the associations of causative agents were determined: the combination of fungal flora made up 58,4% bacterial associations – 25,8%. Invasive methods of research have demonstrated a considerably bigger informativeness in determination of possible etiologic diagnosis of pneumonia. In determination of causative agent in fluid of bronchoalveolar lavage the part of positive results made up 77,4% against 30,3% in examination of sputum.

За даними ВООЗ, у 40% випадків тривалість життя людей у світі зменшується за рахунок інфекційних захворювань, при цьому пневмонія посідає четверте місце серед причин смертності в загальній популяції [4, 9]. Незважаючи на успіхи медицини (стандартизовані підходи до діагностики пневмоній, сучасні протоколи лікування, що засновані на принципах доказової медицини), розповсюдженість цього захворювання підвищується [9]. Хворі з онкологічними захворюваннями крові мають більш високий ризик розвитку пневмонії, ніж у середньому в

популяції, згідно з рівнем доказовості I, у зв'язку з наявністю багатьох факторів ризику [10]. Практично 50% хворих з онкологічними захворюваннями крові на тлі високодозної поліхіміотерапії (ПХТ) хворіють на пневмонії. При цьому летальність є досить високою і становить 28% [2, 10].

Сьогодні відсутній єдиний погляд на провідну етіологічну роль тих чи інших мікроорганізмів, що викликають пневмонію у хворих на фоні онкологічних захворювань крові, проте відомо, що їх спектр періодично змінюється та має

особливості в різних країнах і навіть клініках [2, 12]. Проблемні питання етіологічного діагнозу та лікування позагоспітальної і нозокоміальної пневмонії активно вивчаються і широко висвітлені у вітчизняній науковій літературі [3, 5, 7, 8, 9]. У той же час за межами сучасних консенсусів та настанов залишилися такі важливі проблеми, як пневмонії у пацієнтів із тяжкими дефектами імунітету, зокрема на фоні онкологічних захворювань крові [9]. Отже, проблема пневмонії у хворих з онкологічними захворюваннями крові на сьогодні залишається дискусійною та актуальною. На жаль, всі уявлення щодо особливостей етіологічного спектру основних збудників пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань крові засновані на міжнародному досвіді та дослідженнях, які проведені в зарубіжних країнах [2, 4, 10, 12]. На думку провідних вітчизняних науковців, саме розділи щодо невизначених питань пневмоній у хворих з порушеннями імунітету, зокрема на фоні онкологічних захворювань крові, повинні бути предметом окремого обговорення та додаткових наукових досліджень [5].

Мета роботи: визначити основні інфекційні збудники пневмоній у хворих на фоні онкологічних захворювань крові.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліджено 149 хворих на пневмонію на фоні онкологічних захворювань крові, які проходили програмне лікування на базі гематологічного центру КЗ «Дніпропетровська міська багато-профільна клінічна лікарня № 4 ДОР» протягом 2010-2012 рр. Вік хворих становив від 32 до 69 років. Серед досліджуваних - 53 жінки і 96 чоловіків. Діагноз онкологічних захворювань крові було верифіковано відповідно до загальноприйнятих клінічних та морфологічних критеріїв [9]. Діагноз пневмонії було верифіковано відповідно до Наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. [6].

Матеріалом для ідентифікації збудників пневмонії були: мокротиння, отримане методом індукції мокротиння, та рідина бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), отримана при фібробронхоскопії (ФБС) [1, 12]. Лаваж виконувався введенням у бронхи під час ФБС підігрітого до 37°C фізіологічного розчину натрію хлориду за допомогою одноразових шприців, 8 порцій по 20 мл. Повертали 40-60% обсягу введеної рідини, яку збирали в стерильну пластикову ємність. Мікробіологічне дослідження мокротиння і БАЛ проводилося шляхом вивчення нативних мазків із визначенням основних морфологічних типів.

Проведення якісного мікробіологічного дослідження проводили поетапно на щільних диференціально-поживних середовищах: Блаурока, ЖСА, ЕНДО, Сабуро, кров'яний та шоколадний агарі. Виділення анаеробів проводили на збагаченому кров'яному агарі + 0,5 твін-80, в умовах анаеробного культивування в анаеростаті. Ступінь обсіменіння вихідного матеріалу визначався підрахунком кількості колоній (КУО), які виростили з урахуванням ступеня розведення та обсягу засівної дози. Показники  $10^4$ -  $10^5$  оцінювали як середній ступінь мікробного обсіменіння, понад  $10^5$  - як високий. Статистична обробка отриманих результатів виконана за допомогою стандартного пакета функцій "MS Excel".

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розподіл у групі дослідження за нозологічними формами онкологічних захворювань був таким. У 28 (18,8%) хворих групи дослідження пневмонія виникла на фоні гострого лімфобласного лейкозу; у 8 (5,4%) хворих - на фоні гострого промієлоцитарного лейкозу; у 49 (32,9%) хворих - на фоні гострого мієлобласного лейкозу; у 14 (9,4%) хворих - на фоні хронічного мієлолейкозу; у 32 (21,5%) хворих - на фоні хронічного лімфолейкозу; у 18 (12,0%) хворих - на фоні інших онкологічних захворювань крові.

Для вирішення поставленої мети в групі дослідження у 56 (37,6%) хворих було проведено дослідження мокротиння методом індукованого мокротиння, у 93 (62,4%) хворих, у зв'язку з досить частою особливістю клінічного перебігу пневмонії - відсутність мокротиння - було проведено дослідження рідини БАЛ, отриманої при ФБС (табл. 1). Всього в групі дослідження патологічні мікроорганізми в діагностично значущій концентрації були визначені у 89 хворих, що становило 59,7%. Як видно з даних таблиці 1, при дослідженні мокротиння патогенні мікроорганізми були визначені лише у 17 хворих, що становило 19,1% від всіх досліджень з ідентифікованими мікроорганізмами та 30,3% від досліджень мокротиння. При дослідженні рідини БАЛ патогенні мікроорганізми були визначені у 72 хворих, що становило 80,9% від усіх досліджень з ідентифікованими мікроорганізмами та 77,4% від досліджень рідини БАЛ.

Таким чином, частка визначених патогенних мікроорганізмів була в 2,5 рази вище при використанні для мікробіологічного дослідження рідини БАЛ, порівняно з використанням мокротиння.

**Показники ідентифікації патогенних мікроорганізмів у хворих на пневмонію на фоні онкологічних захворювань крові**

Показники	Кількість хворих	
	n	%
Досліджень на наявність патогенних мікроорганізмів	149	100
Досліджень з ідентифікованими патогенними мікроорганізмами	89	59,7
Досліджень мокротиння	56	37,6
Досліджень мокротиння з ідентифікованими патогенними мікроорганізмами	17	19,1/30,3
Досліджень рідини БАЛ	93	62,4
Досліджень рідини БАЛ з ідентифікованими патогенними мікроорганізмами	72	80,9/77,4

Незважаючи на використання сучасних та адекватних методів дослідження, у групі дослідження етіологічно не визначеними залишились 40,3% випадків пневмоній.

Показники частоти виділення бактерій у хворих на пневмонію на фоні онкологічних захворювань крові наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

**Частота виділення бактерій у хворих на пневмонію на фоні онкологічних захворювань крові**

Назва збудника	Кількість	
	n	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7	7,9
<i>Streptococcus pyogenes</i>	7	7,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	8,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	12,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	6	6,7
<i>Escherichia coli</i>	7	7,9
<i>Proteus spp.</i>	8	8,9
<i>Enterobacter spp.</i>	7	7,9
ГННФБ	7	7,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	4,5
Інші збудники	17	19,2
Всього	89	100

За результатами мікробіологічних досліджень хворих на пневмонію на фоні онкологічних захворювань крові грамнегативні мікроорганізми були визначені у 62 хворих, що становило 69,7%.

Грампозитивні мікроорганізми були визначені у 27 хворих, що становило 30,3%. У 56 (62,9%) хворих групи дослідження визначені асоціації збудників. Серед них поєднання з грибовими патогенами було визначено у 52 (58,4%) хворих, бактеріальні асоціації визначені у 23 (25,8%) хворих. Основними представниками грибової флори в асоціаціях були представники роду *Candida spp.*; не рідкими були і представники роду *Aspergillus spp.*, які були визначені у 7 (7,9%) хворих.

Типові збудники пневмонії, такі як *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, в групі дослідження були визначені у 17 (19,1%) хворих. Збудники пневмонії, що є провідними серед патогенів нозокоміальної інфекції, такі як *P. aeruginosa*, *S. pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, визначали у 26 (29,2%) хворих. Представники родини *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*) визначені у 22 (24,7%) хворих. Частка грамнегативних неферментуючих бактерій (ГННФБ) у групі дослідження становила 7 (7,9%) хворих. Частіше ці збудники визначали в асоціаціях з іншими бактеріальними патогенами. Значну частку (12,9%) типових для хворих з порушеннями імунітету збудників пневмонії в групі дослідження склали *Serratia marcescens*, *Streptococcus viridans*, *Shewanella putrefaciens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter sp.*

Пацієнти, які склали групу дослідження, характеризувалися наявністю у них декількох факторів ризику, що впливали як на клінічний перебіг пневмонії, так і на можливість своєчасної діагностики захворювання. Всі досліджувані належали до категорії хворих з порушеннями імунітету, що було зумовлено як основним

онкологічним захворюванням крові, так і несприятливим впливом програмного ПХТ лікування. Більше половини хворих групи дослідження мали нейтропенію, протягом календарного року перебували в стаціонарі від 2 до 5 разів, до початку пневмонії знаходились у відділенні лікарні в середньому 7,4 доби – всі ці фактори сприяли появі у них полірезистентних збудників пневмонії та їх асоціацій. Саме на ці фактори звертають увагу й інші дослідники [8, 13].

Більшість хворих групи дослідження до появи ознак легеневого запалення отримували АБТ у зв'язку з фебрильною нейтропенією або лікуванням інших інфекцій – бронхіту, отиту, гострого респіраторного захворювання, що ставало на заваді визначення у них етіологічного діагнозу пневмонії. Дійсно, у 60 хворих, що становило 40,3% досліджених, визначити патогенні мікроорганізми не було можливо, зважаючи на використання сучасних методів дослідження.

Слід відзначити, що, на думку більшості експертів, фібробронхоскопія не є рутинним діагностичним дослідженням у хворих на негоспітальну пневмонію і необхідність її проведення повинна бути зумовлена клінічною доцільністю – для виключення локальної бронхіальної обструкції та отримання матеріалу з нижніх дихальних шляхів при відсутності продуктивного кашлю [5]. За результатами наших досліджень, у хворих на пневмонію з онкологічними захворюваннями крові частка визначення патологічних мікроорганізмів пояснювалася вибором основного матеріалу дослідження. За науковими дослідженнями останніх років, інформативність БАЛ, порівняно з дослідженням мокротиння, є значно вищою [5, 11]. У нашому дослідженні при використанні рідини БАЛ для ідентифікації бактеріального збудника стало можливо визначити в 77,4%. Отримані дані збігаються з даними літератури і можуть пояснюватися такими чинниками: недостатня кількість мокротиння, що є досить частою особливістю клінічного перебігу пневмонії хворих на фоні онкологічних захворювань крові; призначення АБТ до проведення бактеріологічного дослідження у зв'язку з необхідністю лікування фебрильної нейтропенії або інших інфекційних ускладнень; визначення патогенних мікроорганізмів не в діагностично значущій концентрації (носії, контамінація бактеріями ротоглотки або суперінфекція на фоні АБТ) та ін. [6].

Відомо, що при пневмонії результати мікробіологічних досліджень визнають діагностично значущими, якщо в матеріалі, отриманому під

час БАЛ, концентрація потенційного збудника становить  $10^4$  КУО/мл і вище [5]. У той же час науковці, які вивчають проблемні питання пневмонії у хворих на фоні онкологічних захворювань крові, зважаючи на попереднє використання АБТ і імунодефіцитний стан хворого, зумовлений впливом цитостатичної терапії та основним онкологічним захворюванням, вважають діагностично значущою концентрацію потенційного збудника в БАЛ при кількості колоній на  $10^3$  КУО/мл [13].

Аналіз наших даних показує високий відсоток визначення ГННФБ флори у хворих на пневмонії на фоні онкологічних захворювань крові. Серед них визначені культурально – *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.* та *Proteus spp.* та інші невизначені ГННФБ. Взагалі, у хворих групи дослідження ГННФБ були ідентифіковані у 33 хворих, що становило 37,1% досліджень. За даними літератури, саме представники цієї флори становлять значну проблему у зв'язку з їх природною та придбаною антибіотикорезистентністю [3].

### ВИСНОВКИ

1. За результатами мікробіологічних досліджень 149 хворих на пневмонію на фоні онкологічних захворювань крові за період 2010-2012 рр. ймовірні бактеріальні збудники захворювання було визначено в 59,7% випадків. Незважаючи на використання сучасних методів дослідження, практично половина випадків пневмоній досліджуваних цієї категорії хворих залишаються етіологічно не визначеними.

2. Значно більшу інформативність у визначенні патогенної флори у хворих на пневмонії демонструють інвазивні методи дослідження. При визначенні збудника в рідині БАЛ частка позитивних результатів становила 77,4% проти 30,3% при дослідженні мокротиння.

3. Серед 89 позитивних результатів мікробіологічних досліджень хворих на пневмонію з онкологічними захворюваннями крові провідними були грамнегативні мікроорганізми, що становили 69,7%. Грампозитивні мікроорганізми були визначені в 30,3% досліджень. Асоціації патогенних мікроорганізмів визначені у 63% хворих групи дослідження: з грибовою флорою – 58,4%; асоціації бактерій – 25,8%.

4. Проблеми визначення етіологічного діагнозу, питання щодо оптимізації лікування та прогнозування перебігу пневмонії хворих з онкологічними захворюваннями крові, відповідного факторам ризику, є актуальними та потребують подальших вітчизняних досліджень.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С.Н., Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей / С.Н. Авдеев, Э.Х. Анаев, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2010. – № 4. – С. 81–87.
2. 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.
3. Дзюблик О.Я. Спектр вирусных збудників у хворих на негоспітальну пневмонію / О.Я. Дзюблик, І.В. Дзюблик, Р.Є. Сухін // Укр. пульмонолог. журнал. – 2010. – № 1. – С. 27–30.
4. Дзюблик Я.О. Клінічні аспекти антибіотикорезистентності збудників негоспітальних інфекцій дихальних шляхів / О.Я. Дзюблик // Укр. пульмонолог. журнал. – 2010. – № 3. – С. 53–56.
5. Значение микробиологических исследований для повышения эффективности профилактики и лечения инфекций у иммунокомпрометированных больных / Т.А. Митюшкина, Н.В. Овечкина, Т.Г. Кац [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2007. – № 4. – С. 15–21.
6. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації) // Наказ МОЗ України «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» від 19.03.2007 р. № 128, – К.: Велес, 2007. – С. 105–146.
7. Перцева Т.А. Особенности этиологической диагностики и лечения нозокомиальной пневмонии / Т.А. Перцева, Р.А. Бонцевич // Мистецтво лікування. – 2003. – № 4. – С. 31–34.
8. Стандарти діагностики та лікування онкологічних хворих: Наказ МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія» від 17.09.2007 р. № 554 із доповненнями згідно Наказу МОЗ України № 645 від 30.07.2010 р.
9. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибіотибактеріальна терапія (Проект клінічних настанов) / Ю.І. Фещенко, О.А. Голубовська, К.А. Гончаров, О.Я. Дзюблик // Укр. пульмонолог. журнал. – 2012. – № 4. – С. 5 – 17.
10. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia/ Bodey [et al.] // Ann. Inter. Med. – 1966. –Vol. 61. – P. 328.
11. Glauser M.P. Management of Infections in Immunocompromised Patients// M.P. Glauser, P.A. Pizzo. – USA W.B. Saunders Com. Ltd, 2000. – 473 p.
12. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment Joshua Perlroth Bryan Choif & Brad Spellberg, Division of Infectious Diseases & Department of Medicine, Harbor-University of California Los Angeles (UCLA) Medical Center and David Geffen School of Medicine at UCLA, California, USA //Medical Mycology June. – 2007. – Vol. 45 – P. 321–346.
13. Shorr A.F. Quality pneumonia care: distinguishing community-acquired from health care-associated pneumonia/ A.F. Shorr, R.C. Owens // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2009. – Vol. 66, N 12, Suppl. 4. – P. 8–14.

## REFERENCES

1. Avdeev SN, Anaev EK, Chuchalin AG. [Application of the method of induced sputum for evaluation of intensity of respiratory tract inflammation]. Pul'monologiya. 2010;4:81-87. Russian.
2. Galstyan GM. [Pulmonary complications in patients with hematological diseases]. Respiratornaya meditsina. 2007;605-19. Russian.
3. Dzyublik YaO. [Clinical aspects of resistance of antimicrobial agents of community acquired respiratory tract infections]. Ukraïns'kiy pul'monologichniy zhurnal. 2010;3:53-56. Ukrainian.
4. Mityushkina TA. [Value of microbiological research in increasing effectiveness of prevention and treatment of infections in immunocompromised patients]. Gematologiya i transfuziologiya. 2007;4:15-21. Russian.
5. Feshchenko YuI. [Community acquired pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy (Project of clinical guidelines)]. Ukraïns'kiy pul'monologichniy zhurnal. 2012;4:5-17. Ukrainian.
6. [Community acquired and nosocomial (hospital) pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy (guidelines)]. 2007:105-46. Ukrainian.
7. Pertseva TA. [Features of etiological diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia]. Mystectvo likuvannja. 2003;4:31-34. Russian.
8. Dzyublik OYa. [The spectrum of viral pathogens in patients with community acquired pneumonia]. Ukraïns'kiy pul'monologichniy zhurnal. 2010;1:27-30. Ukrainian.
9. [Standards for the diagnosis and treatment of cancer patients]. Order of HM of Ukraine «Pro zatverdzhennya protokoliv nadannya medichnoi dopomogi za spetsial'nistyu «Onkologiya» vid 17.09.2007 r. N 554 iz dopovnenniyami zgidno Nakazu MOZ Ukraïni N 645 30.07.2010. Ukrainian.
10. Glauser MP. Management of Infections in Immunocompromised Patients. 2000:473.
11. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment Joshua Perlroth Bryan Choif & Brad Spellberg, Division of Infectious Diseases & Department of Medicine, Harbor-University of California Los Angeles (UCLA) Medical Center and David Geffen

School of Medicine at UCLA, California, USA. Medical Mycology June. 2007;45:321-46.

12. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann. Intern. Med. 1966;61:328.

13. Shorr AF. Quality pneumonia care: distinguishing community-acquired from health care-associated pneumonia. Am. J. Health Syst. Pharm. 2009;66(14):8-14.

Стаття надійшла до редакції  
10.10.2013



УДК 616.728.2 – 089.843 – 06 - 089.15

**А.Е. Лоскутов,  
Е.В. Васильченко**

## **ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦЕМЕНТНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»  
кафедра травматологии и ортопедии  
(зав. – член-кор. НАМН Украины, д. мед. н., проф. А.Е. Лоскутов)  
ул. Дзержинського, 9, Днепропетровск, 49044, Украина  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: fcdd@ukr.net  
e-mail: LoskutovAE@ukr.net*

**Ключевые слова:** эндопротезирование, тазобедренный сустав, костный цемент, ошибки, осложнения  
**Key words:** arthroplasty, hip joint, bone cement, errors, complications

**Реферат.** Помилки та ускладнення при ендопротезуванні кульшового суглоба з використанням цементних технологій. Лоскутов О.Є., Васильченко Є.В. За останніми даними якісних європейських реєстрів, цементний тип фіксації одного або обох компонентів ендопротеза кульшового суглоба використовується у 4,5-58% випадків, а в скандинавських країнах цей показник наближається до 90%. Виконуючи будь-яке оперативне втручання на опорно-руховому апараті, хірург повинен бути готовий до післяопераційних ускладнень. У роботі наведено аналіз помилок та ускладнень 65 операцій ендопротезування кульшового суглоба з використанням цементних технологій. До технічних помилок при ендопротезуванні кульшового суглоба з використанням цементних технологій можна віднести такі: нерівномірний розподіл цементної мантії навколо компонентів ендопротезу, неповне заповнення кістково-мозкового каналу стегнової кістки та ложе кульшової западини кістковим цементом, невірне розташування компонентів ендопротеза у кістковому ложі. Характер та кількість загальносоматичних ускладнень після тотального цементного ендопротезування, які ми спостерігали у групі хворих, яких досліджували, були такими: транзиторне падіння артеріального тиску – 11 (78,6%) випадків, тромбофлебіт – 1 (7,1%) випадок, транзиторна ішемія коронарних артерій серця – 1 (7,1%) випадок, цереброваскулярні ускладнення – 1 (7,1%) випадок.

**Abstract.** Errors and complications in hip arthroplasty using cement technology. Loskutov O.E., Vasil'chenko E.V. According to the latest qualitative European registers cement type of fixation of one or both components of the hip joint is used in 4,5-58 % of cases, and in Scandinavian countries the figure is close to 90%. Performing any kind of surgery on musculoskeletal system surgeon should be prepared for post-operative complications. This study presents analysis of errors and complications of 65 hip replacements using cement technology. The technical errors of hip replacement with cement technologies usage are: the uneven distribution of the cement

*mantle around the endoprosthesis components, incomplete filling of the femoral medullary canal and bed of acetabular bone with cement, incorrect position of the implant components in the bone bed. The nature and number of somatic complications after total cemented replacement, observed in the group of patients that we investigated were: a transient drop in blood pressure – 11 (78.6 %) cases, thrombophlebitis – 1 (7.1%) case, transient coronary arteries ischemia – 1 (7.1%) case, cerebrovascular complications – 1 (7.1%) case.*

С начала нашего века эндопротезирование тазобедренного сустава стало широко внедряться в хирургическую практику ортопедов Украины и на сегодняшний день выполняется практически во всех крупных ортопедических центрах [1, 3, 6].

Успех эндопротезирования во многом определяется техникой, моделью эндопротеза и, в значительной степени, способом фиксации его компонентов. Стандартом эндопротезирования тазобедренного сустава являются три типа фиксации компонентов эндопротеза: бесцементный, цементный и гибридный [4, 7, 11, 12].

Несмотря на то, что украинские и многие зарубежные ортопеды отдают своё предпочтение бесцементным методикам, эндопротезирование тазобедренного сустава с использованием цементных технологий, судя по отдалённым результатам реестров многих стран, не утратило своей актуальности. По последним данным качественных европейских реестров, цементный тип фиксации одного или обоих компонентов используется в 4,5-58% случаев, а в скандинавских странах этот показатель достигает 90% [9, 13, 14].

Так как эндопротезирование тазобедренного сустава с использованием цементных технологий

имеет ряд особенностей, по сравнению с бесцементными методиками, несколько отличаются ошибки и осложнения, которые, в основном, связаны с использованием акрилового цемента [1, 2, 8, 11, 12].

Цель работы – провести анализ ошибок и осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава с использованием цементных технологий.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В период с декабря 2011 года по ноябрь 2013 года в клинике эндопротезирования суставов ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» на базе КУ «Областная клиническая больница им. И. И. Мечникова» было выполнено 65 эндопротезирований тазобедренного сустава с использованием костного цемента на основе полиметилметакрилата. Средний возраст исследуемой группы пациентов составил 68,4±1,16 года. Преобладали пациенты женского пола - 61 (93,4 %) больная, и только у 4 (6,6%) мужчин была применена цементная технология эндопротезирования тазобедренного сустава. Распределение больных по нозологическим формам представлено в таблице 1.

*Таблица 1*

#### **Распределение больных с патологией тазобедренного сустава по нозологическим формам**

Нозологические формы	Количество	
	абс.	%
Идиопатический коксартроз	32	49,3
Ложный сустав шейки бедренной кости	13	20,0
Медиальный перелом шейки бедренной кости	7	10,8
Асептический некроз головки бедренной кости	7	10,8
Диспластический коксартроз	3	4,6
Ревматоидный артрит	2	3,0
Латеральный перелом шейки бедренной кости	1	1,5
<b>Всего:</b>	<b>65</b>	<b>100</b>

Нами использовались три марки акрилового цемента: костный цемент «Simplex» в 60 случаях, костный цемент «Семех» в 3 случаях и «Osteobond» в 2 случаях. Было выполнено 54 тотальных, 10 гибридных и 1 однополюсное цементное эндопротезирование тазобедренного сустава. В 59 случаях были установлены эндопротезы системы «ОРТЭН», в трёх случаях «Biomet», в двух случаях «Zimmer CRT» и в одном «Stryker Exeter».

Анализ клинических результатов проведен на основании клинико-anamnestического, рентгенологического и статистического методов исследования. Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи методов вариационной статистики в пакете прикладных программ «Statistica 6.1» [5].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Ошибки и осложнения при выполнении тотального эндопротезирования тазобедренного сустава с применением цементных технологий нами были разделены на три подгруппы:

- общехирургические ошибки и осложнения (повреждение сосудов, кровотечение, послеоперационные гематомы, тромбоэмболические осложнения, повреждение нервов);
- ортопедические ошибки и осложнения, характерные для любого типа фиксации (перипротезные переломы, вывихи головки эндопротеза, гетеротопическая оссификация, инфекционные осложнения);
- ошибки и осложнения, связанные с использованием костного цемента на основе полиметилметакрилата (равномерность распределения цементной мантии вокруг компонентов эндопротеза, степень заполнения канала костным цементом, положение компонентов эндопротеза в костном ложе, транзиторное падение артериального давления, тромбозы, инфаркт миокарда, жировая эмболия, цереброваскулярные осложнения, бронхоспазм и др.).

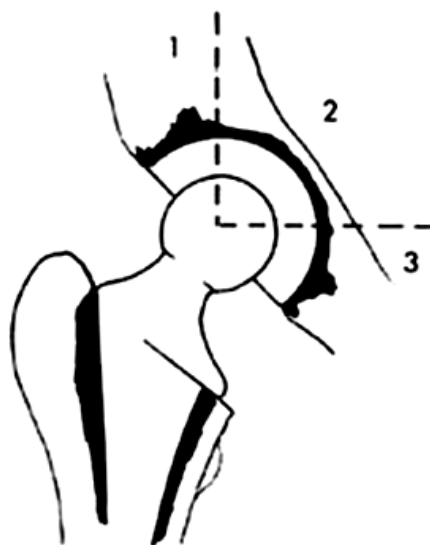
Более подробно остановимся на ошибках и осложнениях, связанных с использованием акрилового цемента.

*Технические особенности цементного эндопротезирования тазобедренного сустава.*

К техническим ошибкам при эндопротезировании тазобедренного сустава с использованием цементных технологий можно отнести следующие: неравномерное распределение цементной мантии вокруг компонентов эндопротеза, неполное заполнение костномозгового канала бедренной кости и ложе вертлужной впадины костным цементом, неправильное положение компонентов эндопротеза в костном

ложе [10,11,12]. Следует отметить, что равномерность распределения цементной мантии вокруг вертлужного и бедренного компонентов эндопротеза и их положение в костном ложе являются взаимосвязанными.

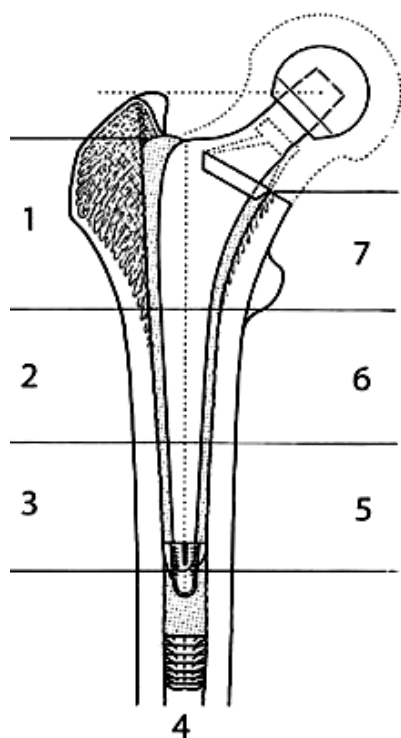
Состояние цементной мантии вокруг вертлужного компонента эндопротеза оценивалось по зонам Charnly-De Lee. Так, средняя толщина цементной мантии в зоне 1 составила 3,2 мм, в зоне 2 – 3,1 мм, в зоне 3 – 3,3 мм (рис.1), что можно трактовать как равномерное распределение цементной мантии. Наиболее часто линии просветления на границе кость-цемент наблюдались в первой зоне – в 17 случаях (77,3%), причём в 2 случаях были выявлены на этапах наблюдения в сроки 2 месяца, 6 месяцев и 1 год после операции; в 2 случаях (9,1%) во второй зоне (в 1 случае через 2 месяца после операции); в 1 случае (4,5%) в 3 зоне и в 2 случаях (9,1%) во всех трёх зонах (в 1 случае через 6 месяцев после операции). В 2 случаях, в сроки наблюдения 6 месяцев после операции, больные жаловались на дискомфорт в области тазобедренного сустава, который на момент годичного осмотра не отмечался. Во всех случаях положение эндопротеза было расценено как стабильное. На границе цемент-чашка, в сроки наблюдения до 1 года после операции, линий рентгенпросветления выявлено не было. По нашему мнению, наличие линий рентгенпросветления связано с двумя моментами: наличием крови в вертлужной впадине перед имплантацией костного цемента и/или реакцией подлежащей субхондральной кости (ожог) на введение акрилового цемента.



**Рис. 1. Оценка распределения цементной мантии по зонам Charnly-De Lee [11]**



Средние значения толщины цементной мантии по зонам Gruen распределились следующим образом: зона 1 – 2,4 мм, зона 2 – 3,3 мм, зона 3 – 4,8 мм, зона 4 – 17,3 мм, зона 5 – 5,0 мм, зона 6 – 4,1 мм, зона 7 – 2,8 мм (рис.2), что можно расценивать как равномерное распределение цементной мантии. При этом стоит заметить, что нормальное положение бедренного компонента, либо варусное/вальгусное отклонение, которое не превышает 2, отмечено в 59 случаях (90,8%).



**Рис. 2. Оценка распределения цементной мантии вокруг бедренного компонента по зонам Gruen [11]**

Рентгенологическая оценка степени заполнения канала костным цементом проводилась по системе Barrack et al. [10], включающей 4 категории (А, В, С и D): категория А – равномерное и полное заполнение рентгенконтрастным цементом пространства костномозгового канала вокруг ножки эндопротеза (25 случаев, или 38,5%); категория В – наличие незначительных дефектов на границе цемент-кость (29 случаев, или 44,6%); категория С – просветление рентгеновского изображения на границе цемент-кость протяжённостью от 50 до 90% или неполная мантия (10 случаев, или 15,4%); категория D – просветление до 100% или отсутствие цемента в области верхушки ножки (1 случай, или 1,5%).

Следует также отметить, что технические моменты операции с применением костного цемента предусматривают введение его в подготовленное ложе костно-мозгового канала под давлением при помощи специальных шприцов или пистолетов. При этом может развиваться так называемый синдром имплантации, который является следствием рассеянной легочной эмболии, обусловленной тем, что жировые клетки и клетки костного мозга запрессовываются в сосудистую систему [3,7].

### **Клинический пример**

Больная Е., 81 год, с диагнозом: застарелый чрезвертельный перелом правой бедренной кости, посттравматический остеоартроз правого коленного сустава II ст. Поступила в клинику 2.04.2012 г. с жалобами на боль в области правого тазобедренного сустава, нарушение функции и укорочение правой нижней конечности до 2 см. В анамнезе бытовая травма в сентябре 2011 г., лечилась консервативно по месту жительства. Движения в правом тазобедренном суставе ограничены, болезненны. Объём движений: разгибание/сгибание 0°/0°/90°, отведение/приведение 5°/0°/10°, ротация наружная/внутренняя 15°/0°/20°. Функциональная оценка по шкале Harris – 18 баллов (функция неудовлетворительная). С учётом клинических данных 03.04.2012 г. пациентке было выполнено тотальное цементное эндопротезирование правого тазобедренного сустава системой Stryker Exeter. Послеоперационный период протекал без особенностей.

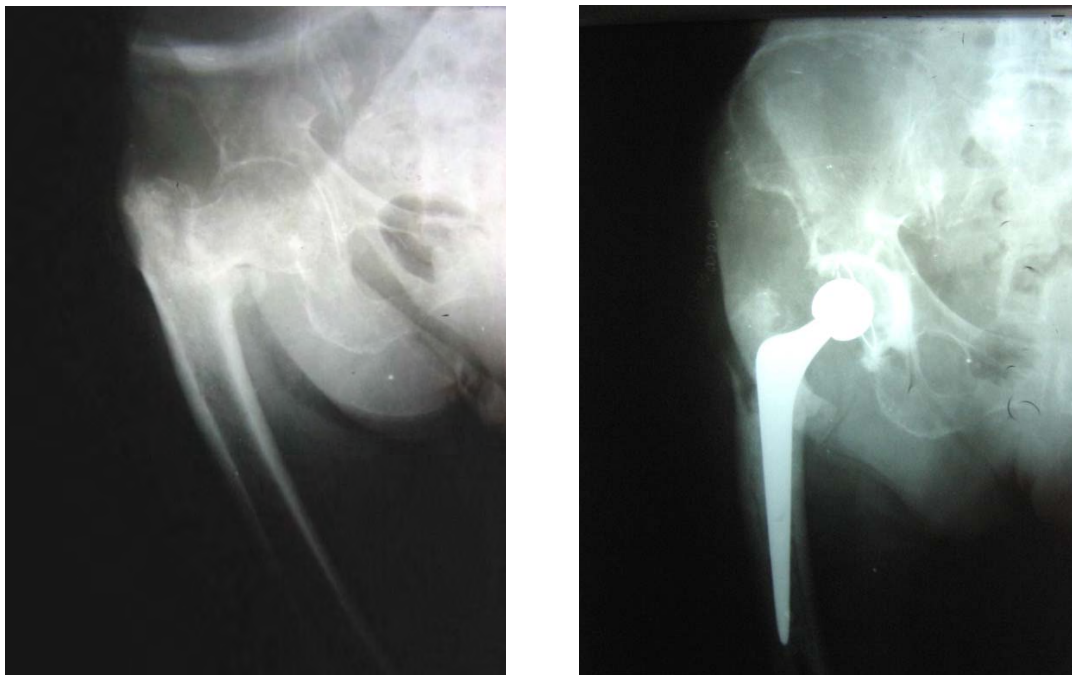
Анализируя послеоперационный рентгеновский снимок (рис. 3), следует остановиться на некоторых ошибках:

1. Неравномерное распределение цементной мантии вокруг вертлужного компонента (зона 1 – 2 мм, зона 2 – 4 мм, зона 3 – 7 мм), с затеканием цемента в вырезку вертлужной впадины.

2. Варусное положение бедренного компонента в костно-мозговом канале, что в последующем привело к неравномерному распределению цементной мантии и непосредственному контакту эндопротеза и внутреннего кортикального слоя в зонах 3, 4 и 7 по Gruen.

3. Недостаточное заполнение костно-мозгового канала акриловым цементом, что соответствует категории С по Barrack.

Суммируя все вышеизложенные факторы, можно думать о повышенном риске более раннего ревизионного оперативного вмешательства, связанного с риском развития импинджмента и нестабильности имплантата.



**Рис. 3. Фотокопии рентгенограмм пациентки Е., 81 года, до и после тотального цементного эндопротезирования правого тазобедренного сустава системой Stryker Exeter**

*Химические особенности использования акрилового цемента.*

Основой всех видов костного цемента является порошкообразный полимер и жидкий мономер. Сополимерную основу цемента составляет смесь метакриловых мономеров. При смешивании жидкой и порошкообразной частей происходит полимеризация метилметакрилата с образованием твёрдого полимерного материала. Реакция полимеризации длится 8-15 минут и сопровождается выделением мономера метилметакрилата, который обладает высокой токсичностью и в количестве 3-5% от ис-

пользованной дозы может проникать в общий кровоток.

Проникновение метилметакрилата в кровоток может вызвать во время хирургического вмешательства опасный уровень артериальной гипотонии, нарушение сердечного ритма, вплоть до асистолии, а в послеоперационном периоде может привести к развитию инфаркта миокарда и острой дыхательной недостаточности, стать причиной летального исхода [7,11].

Количество и характер общесоматических осложнений исследуемой группы больных представлены в таблице 2.

*Таблица 2*

**Общесоматические осложнения после тотального цементного эндопротезирования**

Осложнения	Количество случаев	
	абс.	%
Транзиторное падение артериального давления	11	78,6
Тромбофлебит	1	7,1
Транзиторная ишемия коронарных артерий сердца	1	7,1
Цереброваскулярные осложнения	1	7,1

## ВЫВОДЫ

1. Соблюдение технологии выполнения цементного эндопротезирования тазобедренного сустава и качества дооперационной подготовки пациента к данной операции позволяет свести к минимуму количество ошибок и послеоперационных осложнений.

2. Использование костного цемента значительно увеличивает степень операционно-анестезиологического риска, что может привести к таким осложнениям, как транзиторное падение артериального давления (78,6%), транзиторная

ишемия коронарных артерий сердца (7,1%), тромбофлебит (7,1%) и цереброваскулярные нарушения (7,1%).

3. Наиболее частым осложнением при использовании костного цемента на основе полиметилметакрилата является транзиторное падение артериального давления.

4. Для снижения количества интра- и послеоперационных осложнений, связанных с использованием костного цемента, необходимо особое внимание уделять фармакологической терапии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильчишин Я.М. Оптимізація технології цементного ендопротезування кульшового суглоба : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.21 "Травматологія і ортопедія" / Я.М. Васильчишин. – К., 2008. – 19 с.

2. Клінічні та біомеханічні аспекти цементного ендопротезування кульшового суглоба / В.Л. Васюк, Я.М. Васильчишин, О. Г. Шайко - Шайковський [та ін.]. – Чернівці : БДМУ, 2009. – 201 с.

3. Лоскутов А.Е. Эндопротезирование тазобедренного сустава / А.Е. Лоскутов. – Днепропетровск: Лира, 2010. – 344 с.

4. Методика вибору способу фіксації компонентів ендопротеза кульшового суглоба у хворих на ревматоїдний артрит / С.І. Герасименко, М.В. Полулях, В.В. Тимочук [та ін.] // Ортопедія, травматологія і протезирование. – 2011. – № 1. – С. 18–24.

5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 305 с.

6. Структура первинного ендопротезування кульшового суглоба на сучасному етапі / В.Г. Гайко, Л.П. Кукуруза, Р.А.Козак [та ін.] // Збірник наукових праць XVI з'їзду ортопедів-травматологів України. – 2013. – С. 74-75.

7. Тихилов Р. М. Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава / Р.М. Тихилов, В.М. Шаповалов. – СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2008. – 557 с.

8. Торчинський В.П. Тотальне ендопротезування кульшового суглоба з використанням кісткового

цементу: автореф. дис... на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.21 "Травматологія і ортопедія" / В. П. Торчинський. – К., 2001. – 14 с.

9. Annual Report National Joint Registry for England, Wales and Northern Ireland [Електронний ресурс] / M. Porter, M. Borroff, P. Gregg. [et al] // 10th Annual Report National Joint Registry for England, Wales and Northern Ireland, 2013. Режим доступу: [http://www.njrcentre.org.uk/njrcentre/Portals/0/Documents/England/Reports/10th\\_annual\\_report/NJR2010thOnlineAppendices2013.pdf](http://www.njrcentre.org.uk/njrcentre/Portals/0/Documents/England/Reports/10th_annual_report/NJR2010thOnlineAppendices2013.pdf).

10. Barrack R.L. Improved cementing techniques and femoral component loosening in young patients with hip arthroplasty / R.L. Barrack, R.D. Mulroy, W.H. Harris // J. Bone Joint Surg. – 1992. – № 74-B. – P. 385–389.

11. Breusch S.J. The well-cemented total hip arthroplasty / S.J. Breusch, H. Malchau. – Heidelberg: Springer, 2005. – 378 p.

12. Charnley J. Low friction arthroplasty of the hip : Theory and practice / J. Charnley. – Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo : Springer, 1979. – 211 p.

13. The Norwegian Arthroplasty Register / O. Furnes, L.I. Havelin, B. Espehaug [et al.]. // Ann. Report. – 2010. – 214 p.

14. Why do we need hospital-based registries? The Geneva Hip Arthroplasty Registry // A. Lübbeke, G. Garavaglia, C. Barea [et al.]. – Geneva: Division of Orthopaedics and Trauma Surgery., Geneva University Hospitals, 2010. – 22 p.

## REFERENCES

1. Vasil'chishin YaM. [Optimization technology of cemented hip replacement [dissertation PhD: 14.01.21]]. *Travmatologiya i ortopediya*. 2008;1-19. Ukrainian.

2. Vasyuk VL, Vasil'chishin YaM, Shayko-Shaykovskiy OG. [Clinical and biomechanical aspects of cemented hip replacement]. *Chernivtsi: BDMU*. 2009:201. Ukrainian.

3. Loskutov AE. [Hip replacement]. *Dnepropetrovsk: Lira*. 2010:344. Russian.

4. Gerasimenko SI, Polulyakh MV, Timochuk VV. [Method of choice of fixing components hip arthroplasty

in patients with rheumatoid arthritis]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. 2011;1:18–24. Ukrainian.

5. Rebrova OY. [Statistical analysis of medical data]. *Media Sphera*; 2006:305. Russian.

6. Gayko VG, Kukuruz LP, Kozak RA. [The structure of primary hip replacement nowadays]. *Zbirnyk naukovykh prac' XVI z'i'zdu ortopediv-travmatologiv Ukrain'ny*. 2013:74-75. Ukrainian.

7. Tikhilov RM, Shapovalov VM. [Guide to hip replacement]. *SPb.: RNIITO im. P.P. Vredena*. 2008:557. Russian.

8. Torchins'kiy VP. [Total hip arthroplasty with useage of bone cement [dissertation PhD: 14.01.21]]. *Travmatologiya i ortopediya*. 2001:14. Ukrainian.

9. Porter M, Borroff M, Gregg P. Annual Report National Joint Registry for England, Wales and Northern Ireland [E-resource]. 10th Annual Report National Joint Registry for England, Wales and Northern Ireland, 2013. access mode: [http://www.njrcentre.org.uk/njrcentre/Portals/0/Documents/England/Reports/10th\\_annual\\_report/NJR\\_2010th\\_Online\\_Appendices\\_2013.pdf](http://www.njrcentre.org.uk/njrcentre/Portals/0/Documents/England/Reports/10th_annual_report/NJR_2010th_Online_Appendices_2013.pdf).

10. Barrack RL, Mulroy RD, Harris WH. Improved cementing techniques and femoral component loosening in young patients with hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg.* 1992;74-B:385–9.

11. Breusch SJ, Malchau H. The well-cemented total hip arthroplasty. Heidelberg: Springer; 2005:378.

12. Charnley J. Low friction arthroplasty of the hip : Theory and practice. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer; 1979:211.

13. Furnes O, Havelin LI, Espehaug B. The Norwegian Arthroplasty Register. Annually report. 2010:214.

14. Lübbeke A, Garavaglia G, Barea C. Why do we need hospital-based registries? The Geneva Hip Arthroplasty Registry. Geneva: Division of Orthopaedics and Trauma Surgery., Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland. 2010:22.

Стаття надійшла до редакції  
06.12.2013



УДК 616.12-008.331-037-08:615.224:611.018.74

*Т.С. Турлюн*

### ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРОВОДИМОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ВЫСОКИМ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМ РИСКОМ

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»  
кафедра факультетской терапии и эндокринологии  
(зав. – чл.-кор. НАМН Украины, д. мед. н., проф. Т.А. Перцева)  
пр. Воронцова, 29, Днепропетровск, 49023, Украина  
SE «Dnepropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of Faculty Therapy and Endocrinology  
Vorontsov av., 29, Dnepropetrovsk, 49023, Ukraine  
e-mail: turlyunt@gmail.com*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, лозартан калия

**Key words:** arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, endothelial dysfunction, endothelin-1, losartan potassium

**Реферат.** Зміна функціонального стану ендотелію під впливом проведеної антигіпертензивної терапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і високим кардіоваскулярним ризиком. Турлюн Т.С. У статті проаналізовано показники, що характеризують функцію ендотелію у пацієнтів виділених груп на початковому етапі дослідження (1 візит) і в динаміці лікування (2 візит). На початку дослідження рівень ендотеліну-1 у крові пацієнтів всіх груп істотно не відрізнявся між виділеними групами. Після лікування динаміка показника у всіх групах була позитивною і статистично значущою ( $p < 0,05$ ): рівень ET -1 в групі з ГХ знизився на 7,7%, більш виражені зміни відзначалися в групі хворих ГХ з ЦД 2-го типу - показник знизився на 21,7 % ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зниження утворення ендотеліну-1 і надходження його в кров. При порівнянні досліджуваних груп з контрольною ( $0,37 \pm 0,06$  фмоль/мл) на початку дослідження спостерігалось двократне підвищення рівня

ендотеліну-1 в групах з АГ ( $p < 0,01$ ) і у пацієнтів з ГХ і ЦД 2-го типу ( $p < 0,01$ ). Після лікування лозартаном калію з гідрохлортіазидом спостерігалось статистично значуще зниження рівня ET - 1 як у групі ГХ без супутньої патології ( $p < 0,004$ ), так і в групі ГХ з ЦД 2-го типу ( $p < 0,004$ ). Відзначається динаміка зниження рівня ET - 1 і в групі з ЦД 2-го типу, але статистично недостовірно ( $p < 0,233$ ). Під впливом прийому лозартану калію з гідрохлортіазидом середній показник альбумінурії знизився в групах хворих з ГХ і ГХ з ЦД 2-го типу ( $p < 0,05$ ). У групі хворих з ЦД 2-го типу, які не приймали антигіпертензивні препарати, показник не змінився ( $p > 0,60$ ).

**Abstract. Change in endothelial function state under the influence of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk. Turlyun T.S.** The article analyzes the indicators characterizing endothelial function in patients of distinguished groups at the initial stage of the study (visit 1) and during the treatment (visit 2). At baseline levels of endothelin-1 in the blood of patients of all groups did not differ significantly between the groups distinguished. After treatment, the dynamics of the indicator in all groups was positive and statistically significant ( $p < 0,05$ ): the level of ET-1 in the group with HD decreased by 7,7%, more pronounced changes were observed in hypertensive patients with type 2 diabetes - indicator decreased by 21,7% ( $p < 0,05$ ), testifying to reducing of endothelin-1 formation and its entering to the blood. When comparing control and treatment groups ( $0,37 \pm 0,06$  fmol/ml) a twofold excess of endothelin-1 in hypertensive groups ( $p < 0,01$ ) and in patients with hypertension and diabetes mellitus type 2 ( $p < 0,01$ ) was observed. After the treatment with losartan potassium and hydrochlorothiazide, a statistically significant reduction of ET-1 in the group without hypertension comorbidity ( $p < 0,004$ ) and in the group of hypertensive type 2 diabetic ( $p < 0,004$ ) was noted. Dynamics of ET-1 decrease in the group with type 2 diabetes, but statistically unreliable ( $p < 0,233$ ) was noted. Under the influence of losartan potassium and hydrochlorothiazide average albuminuria level decreased in groups of patients with hypertension and hypertension with type 2 diabetes ( $p < 0,05$ ). In patients with type 2 diabetes who were not taking antihypertensive drugs, the rate did not change ( $p > 0,60$ ).

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным и социально значимым заболеванием сердечно-сосудистой системы, основным фактором риска развития серьезных осложнений и смертности [1, 2]. К ранним маркерам сосудистых нарушений при АГ относится эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая не только сопровождает АГ, но и рассматривается как ранний фактор риска атеросклероза и атеротромбоза [4, 5, 6].

Наряду с сердечно-сосудистой патологией серьезную медико-социальную проблему представляет сахарный диабет (СД), что обусловлено его высокой распространенностью, сохраняющейся тенденцией к росту заболеваемости, хроническим течением, определяющим кумулятивный характер заболевания, высокой инвалидизацией больных трудоспособного возраста. В настоящее время в структуре инвалидизации и смертности больных СД 2 типа ведущее место занимает сердечно-сосудистая патология – осложнения коронарного атеросклероза, ишемическая болезнь сердца, АГ. Это определяет необходимость более детального изучения патогенеза диабетической макроангиопатии, функции эндотелия и ее роли в формировании АГ у больных СД 2-го типа [10, 11, 12].

АГ значительно чаще отмечается у больных СД по сравнению с показателем распространенности гипертензии в общей популяции. Установлено, что повышение АД является одним из важнейших факторов риска развития и прогрес-

сирования диабетических микро- и макроангиопатий, а снижение АД, напротив, приводит к значительному снижению риска формирования указанных осложнений СД. Так, в исследовании UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) [4], явившемся наиболее крупным и важным исследованием в области СД 2-го типа, было установлено, что снижение артериального систолического давления на 10 мм рт.ст. приводит к снижению риска развития осложнений СД на 12%, смертности, непосредственно обусловленной диабетом, — на 15%, инфаркта миокарда — на 11%, микрососудистых осложнений — на 13%. Таким образом, своевременное выявление АГ и назначение адекватной терапии рассматривается в настоящее время как одно из важнейших направлений профилактики сердечно-сосудистых и микрососудистых осложнений у пациентов, страдающих СД [3, 4, 11].

Взаимосвязь между повышенным уровнем инсулина и риском сердечно-сосудистых событий была показана сравнительно недавно. Доказано проатерогенное влияние инсулина, которое проявляется потенциацией атерогенеза и стимуляцией локальной продукции ангиотензина II. Поэтому в рекомендациях Европейского общества по АГ 2007 года препаратами выбора в лечении пациентов с СД 2-го типа и метаболическим синдромом были блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — сартаны и ингибиторы АПФ [7, 8]. Доказанным также является тот факт, что лозартан калия

способствует снижению уровня инсулина натощак у пациентов с ГБ на фоне СД 2-го типа, повышает чувствительность к инсулину и оказывает положительное влияние на липидный обмен [9, 11].

ЭД характеризуется сдвигом в работе эндотелия в сторону уменьшения вазодилатации, провоспалительного состояния и протромботических свойств. Поэтому клиническая оценка состояния эндотелия необходима для более раннего выявления признаков эндотелиальной дисфункции с целью дальнейшего воздействия на эндотелий зависимые механизмы формирования АГ, снижение разных кардиоваскулярных рисков, что может способствовать сохранению функции органов-мишеней и замедлить прогрессирование ремоделирующих процессов [4, 7, 8].

Одними из наиболее мощных сосудосуживающих веществ являются эндотелины. Их семейство состоит из трех сходных по структуре пептидов - эндотелина-1 (ЭТ-1), эндотелина-2 и эндотелина-3, при этом только первый тип синтезируется эндотелиальными клетками. В физиологических концентрациях он действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких - активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию. Известно, что синтез эндотелина-1 во многом определяет дисфункцию эндотелия, которая является пусковым механизмом в патогенезе сердечно-сосудистой патологии (атеросклероз, АГ, тромбообразование) [5].

Цель исследования: оценить влияние проводимой терапии на уровень артериального давления и выраженность нарушений функцио-

нального состояния эндотелия у пациентов с ГБ II стадии, 2 степени и высоким кардиоваскулярным риском.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

С целью комплексного исследования функции эндотелия нами был обследован 51 пациент в возрасте от 42 до 77 лет, из них 38 женщин (74,5%) и 13 мужчин (25,5%). Средний возраст пациентов составил – 61,8±0,9 (SD=6,7) года. Выделены три группы пациентов: артериальная гипертензия (ГБ II стадии, 2 степени) – у 17 (33,3%) человек, сахарный диабет (СД) 2-го типа – у 7 (13,7%), АГ с СД 2-го типа – у 27 (53,0%) пациентов. В среднем длительность СД 2-го типа составила 6,6±0,6 (SD=3,5) года, длительность ГБ II стадии, 2 степени – 12,3±1,3 (SD=8,9) года. Группу контроля составили 15 сопоставимых по возрасту (средний возраст 63,0±1,2 года; p>0,50) и полу (6 мужчин и 9 женщин; p>0,20) клинически здоровых лиц.

Диагноз ГБ II стадии, 2 степени у пациентов для включения в наблюдение был поставлен согласно рекомендациям ВОЗ, Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (2007) [7] и подтвержден выпиской из амбулаторной карты. Диагноз СД 2-го типа был поставлен на основании рекомендаций ВОЗ (2011 гг) [5]. Больные СД 2-го типа принимали постоянную пероральную сахароснижающую терапию и находились в состоянии субкомпенсации углеводного обмена.

Все выделенные группы пациентов были сопоставимыми по полу, возрасту и длительности основного заболевания – при всех сравнениях p>0,10 (табл. 1).

*Таблица 1*

**Основные характеристики пациентов исследования**

Показатель	Все пациенты (n=51)	Гипертоническая болезнь (n=17)	Гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2-го типа (n=27)	Сахарный диабет 2-го типа (n=7)	Группа контроля (n=15)
Мужчины(абс., %)	13 (25,5)	6 (35,3)	5 (18,5)	2 (28,6)	6 (40,0)
Женщины (абс., %)	38 (74,5)	11 (64,7)	22 (81,5)	5 (71,4)	9 (60,0)
Возраст, лет (M±m, SD)	61,8±0,9 (6,7)	59,3±2,1 (8,5)	63,4±1,1 (5,7)	62,0±1,4 (3,8)	63,0±1,2 (4,5)
Длительность ГБ, лет (M±m, SD)	12,3±1,3 (8,9)	10,4±1,6 (6,5)	13,5±1,9 (10,0)	-	-
Длительность СД 2-го типа, лет (M±m, SD)	6,6±0,6 (3,5)	-	6,6±0,7 (3,6)	6,4±1,2 (3,2)	-

Клиническое обследование включало анализ данных анамнеза, физикального обследования (рост, масса тела, окружность талии и бедер, уровень артериального давления) и лабораторные показатели (уровень альбуминурии, ЭТ-1) [3, 7].

С помощью тест-полосок Мультистикс (Multistix 8 SG) (производитель компания Siemens (Bayer Diagnostics)) определялся уровень альбуминурии в утренней порции мочи. Контроль лабораторных данных осуществлялся перед назначением терапии и через 6 месяцев.

Функция эндотелия оценивалась не только по уровню альбуминурии [3], но и путем определения уровня эндотелина-1 методом иммуноферментного анализа плазмы венозной крови [2, 7]. Для определения показателя нормы ЭТ-1 и последующего сравнения между выделенными группами нами было проведено обследование группы практически здоровых добровольцев. Уровень ЭТ-1 в крови практически здоровых людей составил  $0,37 \pm 0,06$  фмоль/мл.

В качестве препаратов выбора для лечения артериальной гипертензии (АГ) были выбраны блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА, сартаны) - лозартан калия, в сочетании с гидрохлортиазидом (Лозап плюс®, Zentiva) в дозе от 50-150 мг/сут.

Основные статистические характеристики включали: число наблюдений (n), среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку средней (m), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал для средней (95% CI), медиану (Me), интерквартильный размах [25%; 75%], относительные показатели (абс., %), уро-

вень статистической значимости (p). Проверка гипотезы о нормальности закона распределения количественных данных проводилась по критерию Колмогорова-Смирнова. Сравнение статистических характеристик в разных группах и в динамике проводилось с использованием Т-критерия Вилкоксона (для связанных выборок), однофакторного дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса (H) с последующей проверкой по критериям Дункана и Даннетта (при множественных сравнениях), точного критерия Фишера (для относительных величин). Оценка взаимосвязи между факторами проводилась по коэффициентам ранговой корреляции Спирмена (r). При проведении статистической обработки полученных результатов все необходимые расчеты производились с помощью лицензионной программы Statistica (версия 6.1; серийный номер AGAR 909 E415822FA).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценку степени ожирения пациентов мы проводили с помощью индекса массы тела (ИМТ) в соответствии с рекомендациями ВОЗ [6, 7], поскольку он одинаков для обоих полов и для всех возрастных категорий взрослых. У большинства пациентов всех групп отмечалась избыточная масса тела (37,3%) или ожирение (49,0%), что свидетельствует о высоком кардиоваскулярном риске. При этом, ИМТ в пределах нормы имели 42,9% (3 из 7) пациентов с СД 2 типа и 17,6% (3 из 17) пациентов с ГБ без сопутствующей патологии и только один пациент из 27 (3,7%) с АГ и СД 2-го типа (табл. 2).

Таблица 2

Распределение пациентов по величине индекса массы тела (абс., %)

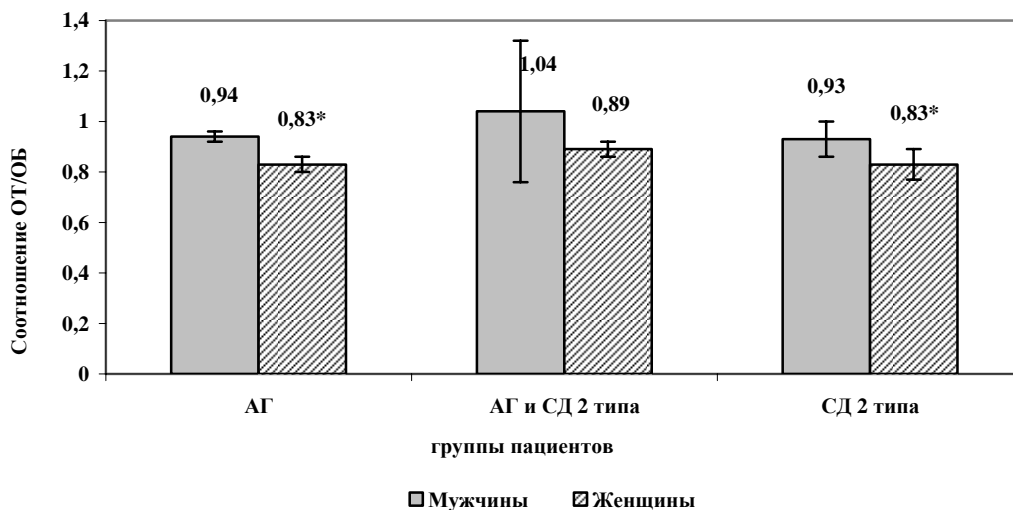
Индекс массы тела	Все пациенты (n=51)	Гипертоническая болезнь (n=17)	Гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2-го типа (n=27)	Сахарный диабет 2-го типа (n=7)
Норма	7 (13,7)	3 (17,6)	1 (3,7)	<b>3 (42,9)*</b>
Избыточная масса тела	19 (37,3)	8 (47,1)	9 (33,3)	2 (28,6)
Ожирение, в т.ч.	25 (49,0)	6 (35,3)	17 (63,0)	2 (28,6)
I степень	10 (19,6)	4 (23,5)	5 (18,5)	1 (14,3)
II степень	13 (25,5)	2 (11,8)	10 (37,)	1 (14,3)
III степень	2 (3,9)	-	2 (7,4)	-
Средний уровень (M±m, SD)	30,2±0,7 (5,3)	27,9±1,0 (4,1) #	32,3±1,0 (5,4)	28,0±1,8 (4,7) #

Примечания: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой ГБ с СД 2-го типа по точному критерию Фишера; # –  $p < 0,05$  по сравнению с группой ГБ с СД 2-го типа по критерию Дункана.

По данным корреляционного анализа установлено наличие прямой достоверной связи между ИМТ и ГБ с СД 2-го типа ( $r=0,41$ ,  $p<0,01$ ), т.е. этот фактор риска наиболее повышен при сочетании ГБ и СД 2-го типа (табл. 2), в то время как у пациентов с ГБ без сопутствующей патологии ИМТ ниже ( $p<0,05$ ).

Наряду с ИМТ, нами было проанализировано соотношение ОТ/ОБ в связи с тем, что центральное ожирение (избыток жировых отложений в районе живота) считается наиболее опасным видом ожирения и, по статистике, является фактором риска сердечно-сосудистых событий. Пациент страдает центральным ожирением, если отношение объёма талии к объёму бёдер превышает 0,8 для женщин или 0,95 для мужчин [8, 10]. В группах исследования отклонение от

нормы соотношения ОТ/ОБ наблюдалось у 4 (23,5%) пациентов с АГ и у одного пациента с СД 2-го типа, в то время как среди больных АГ с СД 2-го типа такое повышение наблюдалось у 17 (63,0%) человек ( $p<0,05$  по сравнению с вышеперечисленными группами), что может свидетельствовать о повышенном риске развития сердечно-сосудистых событий при сочетании этих патологий. При этом достоверные отличия в показателях отмечены только в подгруппах женщин (рис. 1). Отсутствие достоверных различий соотношения ОТ/ОБ среди подгрупп мужчин можно объяснить значительной его вариабельностью у мужчин, страдающих АГ и СД 2-го типа: 95% СІ 0,75-1,32, коэффициент вариации  $S=17,4\%$ .



**Рис. 1.** Средние уровни соотношения объема талии к объему бедер (M, 95% СІ) у пациентов разных половых групп (\*- $p<0,05$ – статистическая достоверность)

При анализе уровня цифр артериального давления достоверных различий между группами отмечено не было, что может быть связано с адекватностью антигипертензивной терапии, проводимой на протяжении всего наблюдения. У всех пациентов в группах с АГ и группе АГ и СД 2-го типа наблюдались рекомендованные цифры АД, характерные для АГ II стадии, 2 степени.

Нами проанализированы показатели, характеризующие функцию эндотелия, у пациентов выделенных групп на начальном этапе исследования (1 визит) и в динамике лечения (2 визит). Результаты представлены в таблице 3.

В начале исследования уровень эндотелина-1 в крови пациентов всех групп существенно не различался между выделенными группами ( $N=2,46$ ,  $p_n=0,293$ ;  $p>0,20$  при всех попарных сравнениях между группами по критерию Дункана). После лечения динамика показателя во всех группах была положительной и статистически значимой ( $p<0,05$ ): уровень ЭТ-1 в группе с ГБ снизился на 7,7%, более выраженные изменения отмечались в группе больных ГБ с СД 2 типа – показатель снизился на 14,5% ( $p<0,05$ ), что свидетельствует о снижении образования эндотелина-1 и поступления его в кровь.



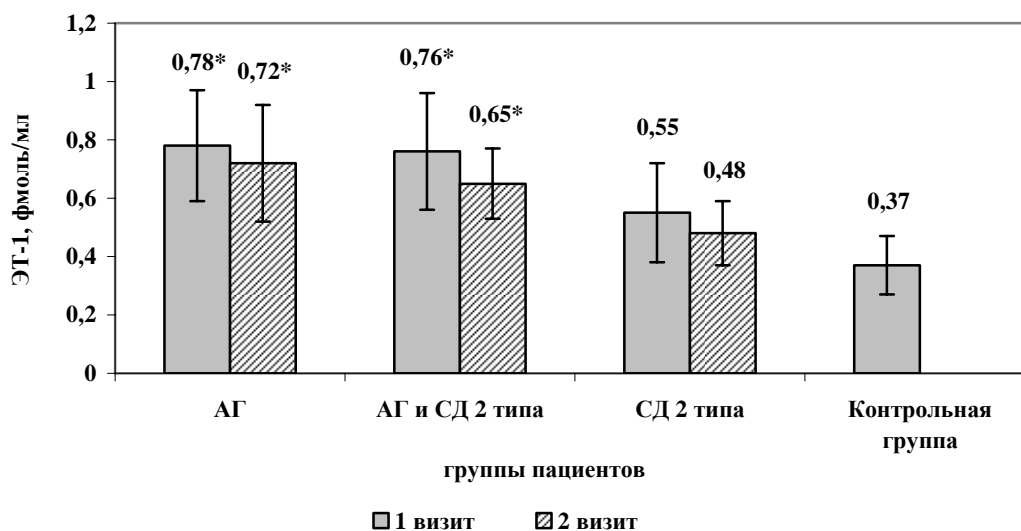
**Средние уровни эндотелина-1 (фмоль/мл) у обследованных пациентов в динамике лечения [M±m (SD)]**

Группа	Период наблюдения		Δ, %	p
	1 визит	2 визит		
ГБ (n=17)	0,78±0,09 (0,37)	0,72±0,09 (0,37)	-7,7	<0,05
ГБ с СД 2-го типа (n=27)	0,76±0,09 (0,49)	0,65±0,06 (0,32)	-14,5	<0,05
СД 2-го типа (n=7)	0,55±0,07 (0,18)	0,48±0,04 (0,11)	-12,7	<0,07

Примечание: p – статистическая достоверность между периодами наблюдения в группе по критерию Вилкоксона.

При сравнении исследуемых групп с контрольной (0,37±0,06 фмоль/мл) в начале исследования по критерию Даннетта наблюдалось двукратное превышение уровня эндотелина-1 в группах с самым высоким кардиоваскулярным риском, а именно: в группе с АГ (p<0,01) и у пациентов с АГ и СД 2-го типа (p<0,01) (рис. 2). После лечения лозартаном калия с гидрохлор-

тиазидом наблюдалось статистически значимое снижение уровня ЭТ-1 как в группе АГ без сопутствующей патологии (p<0,004), так и в группе АГ с СД 2 типа (p<0,004). Отмечается динамика снижения уровня ЭТ-1 и в группе с СД 2 типа, но статистически недостоверно (p<0,233). Изменения уровня ЭТ-1 отображены на рисунке 2.



**Рис. 2. Средние уровни эндотелина-1 (M, 95% CI) у пациентов разных групп в динамике лечения: статистическая достоверность (p<0,05) по сравнению с контрольной группой**

Средний уровень Me [25%; 75%] показателя альбуминурии в начале исследования был 15 мг/л, составляя 15,0 [3,0; 15,0] мг/л у больных с АГ и у пациентов с АГ и СД 2 типа, 6,0 [3,0; 15,0] мг/л – у больных с СД 2 типа.

Под влиянием приема лозартана калия с гидрохлортиазидом средний показатель альбуминурии снизился в группах больных АГ и АГ с СД 2 типа (p<0,05). В группе больных с СД 2 типа, не принимавших антигипертензивные пре-

параты, показатель не изменился (p>0,60). Следует отметить, что блокаторы рецепторов к ангиотензину II способствуют снижению экскреции альбуминов с мочой. При АГ снижение АД при одновременном уменьшении альбуминурии расценивают как более надежный показатель эффективности терапии, чем снижение каждого из этих показателей в отдельности. То же относится к СД: нормализация уровня сахара в крови и одновременное снижение альбуминурии

свидетельствуют о высокой эффективности терапии, тогда как положительная динамика каждого из этих показателей в отдельности может быть временной и случайной.

### ВЫВОДЫ

1. Повышенный уровень индекса массы тела в группе пациентов с гипертонической болезнью II стадии, 2 степени наблюдается у 14 человек (82,4%), в группе с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа - у 26 человек (96,3 %), в группе с сахарным диабетом 2-го типа - у 4 пациентов (57,1%). Наиболее выражено повышение этого показателя в группе пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа, что свидетельствует о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Под влиянием лечения лозартаном калия с гидрохлортиазидом отмечена тенденция к снижению уровня альбуминурии в группе пациентов с артериальной гипертензией и у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа на 80%. В группе пациентов с сахарным

диабетом 2-го типа, которые принимали только сахароснижающие препараты, этот показатель вырос на 16,5%.

3. Прием комбинированных препаратов, а именно блокатора рецепторов к ангиотензину II лозартана калия с гидрохлортиазидом, привел к достоверному снижению уровня артериальной гипертензии в группах с гипертонической болезнью и гипертонической болезнью с сахарным диабетом 2-го типа до величин, рекомендованных для данной категории пациентов.

4. При лечении лозартаном калия с гидрохлортиазидом наблюдается достоверное снижение маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1 на 7,7% в группе с артериальной гипертензией и на 14,5% в группе с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с исходными показателями.

5. В группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без гипертонической болезни, не принимавших антигипертензивные препараты, также наблюдается снижение уровня эндотелина-1, но статистически недостоверное.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрагамович О.О. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О.О. Абрагамович, А.Ф. Файник, О.В. Нечай // Укр. кардіол. журнал. – 2007. - № 4. – С. 81-87.
2. Ватутин Н.Т. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, А.Л. Демидова // Укр. кардіол. журнал. – 2006. – № 1. – С. 101-106.
3. Иванов Д.Д. Микроальбуминурия: взгляд нефролога / Д.Д. Иванов // Здоровье Украины. — 2008. — Т. 21, № 1. — С. 18-19.
4. Мельникова О.Г. Британское проспективное исследование сахарного диабета (UKPDS) – результаты 30-летнего наблюдения больных СД 2 типа / О.Г. Мельникова // Сахарный диабет. – 2008. – № 4. – С. 90-91.
5. Поливода С.Н. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни: практ. руководство / С.Н. Поливода, Ю.М. Колесник, А.А. Черепок. – К.: Четверта хвиля, 2005. – 800 с.
6. Тихонова С.А. XVII конгресс Европейского общества гипертензии и кардиологов: новые рекоменда-

ции по артериальной гипертензии / С.А. Тихонова // Здоровье Украины.- 2007. – Т. 12, № 1. – С. 10-13.

7. Ющук Е.Н. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции / Е.Н. Ющук, Ю.А. Васюк, А.Б. Хадзегова // Клинич. фармакология и терапия. – 2005. – Т. 14, № 3. – С. 85-88.

8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. – P. 11-61.

9. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year / B.M. Egan, D. Bandyopadhyay, S.R. Shaftman [et al.] // Hypertension. – 2012. – Vol. 59. – P. 1124-1131.

10. Gupta A.K. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a metaanalysis / A.K. Gupta, S. Arshad, N.R. Poulter // Hypertension. – 2010. – Vol. 55. – P. 399-407.

11. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE / T. Sehested, J.J. Eppesen, T.W. Hansen [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 883-891.

### REFERENCES

1. Abragamovich OO, Faynik AF, Nechay OV. [Mechanisms of development of epithelial dysfunction and their role in pathogenesis of ischemic heart disease]. Ukr. kardiologichnyi zhurnal. 2007;4:81-87. Ukrainian.
2. Vatutin NT, Kalinkina NV, Demidova AL. [Endothelins and cardio-vascular pathology]. Ukr. kardiologichnyi zhurnal. 2006;1:101-6. Russian.

3. Ivanov DD. [Microalbuminuria: view of nephrologist]. Zdorov'e Ukrainy. 2008;21(1):18-19. Russian.

4. Mel'nikova OG. [Britain prospective investigation of diabetes melitus]. Sakharnyy diabet. 2008;4:90-91. Russian.

5. Polivoda SN, Kolesnik YuM, Cherepok AA. [Lesion of target organs in hypertension: Practical guidance]. Chetverta khvilya. 2005:800. Russian.

6. Tikhonova SA. [XVII Congress of European society of hypertension and cardiology: new recommendations on arterial hypertension]. *Zdorov'e Ukrainy*. 2007;12(1):10-13. Russian.

7. Yushchuk EN, Vasyuk YuA, Khadzegova AB. [Endothelial dysfunction in cardio-vascular diseases and methods of its correction]. *Klinichna farmakologiya i terapiya*. 2005;14(3):85-88. Russian.

8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:11-61.

9. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59:1124-31.

10. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a metaanalysis. *Hypertension*. 2010;55:399-407.

11. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur. Heart J*. 2010;31:883-91.

Стаття надійшла до редакції  
12.01.2014



УДК 616.831-006:616.89-008.454-036

**В.В. Огоренко**

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»  
кафедра психиатрии ФПО  
(зав. – д. мед. наук, проф. Л.Н. Юрьева)  
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина  
SE "Dnepropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Dzerginskogo str. 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: kafpsydnep@i.ua

**Ключевые слова:** опухоли головного мозга, психопатологические нарушения, непсихотические психические расстройства, депрессивные расстройства, астенические состояния, тревожные расстройства

**Key words:** brain tumor, psychiatric disorders, non-psychotic mental disorders, depressive disorders, asthenia, anxiety disorders

**Реферат.** Клінічні особливості депресивних розладів у хворих з онкопатологією головного мозку. **Огоренко В.В.** Метою дослідження було вивчити психопатологічну структуру та клінічні особливості депресивних розладів у хворих на онкопатологію головного мозку. Поліморфні психічні порушення різного клінічного змісту і ступеня вираженості не тільки в більшості випадків коморбідні онкологічній патології головного мозку, але й часто є першими найбільш ранніми клінічними проявами новоутворень. Дослідження проводилось за допомогою таких методів: клінічного психіатричного, опитувальника *Simptom Check List-90-Revised-SCL-90-R*, теста Люшера та методів математичної обробки. Вибірку склали 175 хворих на пухлини головного мозку з непсихотичним рівнем психічних порушень. Розглянуто особливості психічних порушень і психопатологічна структура депресивних розладів непсихотичного рівня, що були клінічним варіантом дебюту пухлинного процесу. Виявлено, що для депресивних станів непсихотичного рівня характерні поліморфізм і синдромальна незавершеність, що зумовлює неоднозначність трактування діагнозів на етапі діагностичного періоду. Визначені особливості депресивних симптомокомплексів залежно від ознаки злоякісності/доброякісності пухлини головного мозку.

**Abstract. Clinical features of depressive disorders in patients with brain tumors. Ogorenko V.V.** *The aim of the study was to examine the structure of psychopathology and clinical features of depressive disorders in patients with brain oncopathology. Polymorphic mental disorders of various clinical content and severity in most cases not only are comorbid to oncological pathology of the brain, but most often are the first clinical signs of early tumors. The study was conducted using the following methods: clinical psychiatric, questionnaire Symptom Check List- 90 -Revised-SCL- 90 - R, Luscher test and mathematical processing methods. Sample included 175 patients with brain tumors with non-psychotic level of mental disorders. The peculiarities of mental disorders and psychopathological structure of nonpsychotic depressive disorders have been a clinical option of cancer debut in patients with brain tumors. We found that nonpsychotic depression is characterized by polymorphism and syndromal incompleteness; this causes ambiguity of diagnoses interpretation on stages of diagnostic period. Features of depressive symptoms depending on the signs of malignancy / nonmalignancy of brain tumor were defined.*

Проблема взаимозависимости между онкологическими заболеваниями и психическими расстройствами, влияющими на тяжесть состояния, степень дезадаптации, комплаентность к традиционным методам лечения и продолжительность жизни больных, затрагивается многими исследователями [1, 2, 4]. Полиморфные психические нарушения различного клинического содержания и степени выраженности не только в большинстве случаев коморбидны онкологической патологии головного мозга, но и зачастую являются первыми наиболее ранними клиническими проявлениями новообразований. Факт диагноза смертельной болезни отражается на психическом состоянии онкологических больных с любой локализацией опухолевого процесса – по данным литературы, каждый второй пациент страдает различными психическими нарушениями, которые в свою очередь крайне негативно влияют на течение большинства онкологических заболеваний и способствуют наступлению преждевременной смерти [3, 5, 7]. Многие авторы отмечают безусловную необходимость психотерапевтической помощи больным онкологического профиля и предлагают рассматривать психотерапию в онкологической практике в качестве адьювантной наряду с химиотерапией [8, 9]. Рассмотрены особенности психических нарушений и психопатологическая структура депрессивных расстройств непсихотического уровня, явившихся клиническим вариантом дебюта опухолевого процесса у больных с опухолями головного мозга.

Формирование опухолей, локализующихся в головном мозге, сопровождается изменениями психического состояния пациентов. Психические расстройства (частота проявлений которых, по данным разных авторов, колеблется в пределах 40–100% случаев) зачастую становятся первыми проявлениями онкопатологии [4, 5, 6, 7]. Вместе с тем результаты изучения психопатологической структуры психических расстройств при локальных поражениях головного мозга в большинстве исследований носят обобщенный характер, как

правило без дифференциации доброкачественных и злокачественных новообразований и закономерностей распределения частот ранних симптомов, а также без уточнения клинической гетерогенности психической патологии. Несомненно, существует целый ряд особенностей, выделяющих пациентов с опухолями головного мозга из общей популяции онкологических больных, в связи с чем возникают существенные проблемы при использовании общих для психоонкологии подходов к комплексной оценке состояния в целях разработки программ реабилитации. Целью исследования было изучить психопатологическую структуру и клинические особенности депрессивных расстройств у больных с онкологической патологией головного мозга.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Выборку составили 175 больных с непсихотическим уровнем психических нарушений как ранних клинических проявлений опухолей головного мозга (ОГМ) в возрасте от 19 до 59 лет, из них 74 мужчины и 101 женщина (средний возраст  $42,6 \pm 12,5$  года и  $43,8 \pm 11,7$  года соответственно). В соответствии с гистологическими данными у 72 больных диагностированы первичные супратенториальные интрацеребральные одиночные злокачественные (ЗНО), у 103 - доброкачественные (ДНО) опухоли головного мозга. Дифференциально-диагностический период (от появления психопатологических нарушений до диагностики новообразования) в среднем по группе составил  $7,4 \pm 7,2$  месяца (в группе пациентов с ДНО –  $9,2 \pm 8,4$  месяца, ЗНО –  $5,6 \pm 2,9$  месяцев). На момент диагностики новообразования мозга депрессивный регистр психопатологических нарушений сохранился у 134 пациентов в возрасте от 21 до 56 лет, из них 63 мужчины и 71 женщина (средний возраст  $41,4 \pm 11,5$  года и  $44,6 \pm 12,3$  года соответственно).

Исследование проводилось с помощью клинического психиатрического (включавшего клинико-anamnestический метод) обследования с

использованием объективных данных из доступной медицинской документации, с добровольного согласия пациентов. При этом использовалось структурированное интервью. Клинико-психопатологическая часть интервью содержала стандартные международные критерии психических расстройств по МКБ-10 и оригинальные критерии оценки психических нарушений, разработанные собственноручно на этапе подготовки исследования и позволяющие уточнять биографические данные, уровень образования, культуральные особенности микросреды, социальный и семейный статус, наличие в течение нескольких лет до возникновения новообразования головного мозга тяжелых стрессовых событий, преморбидные личностные характеристики. Использовался стандартизованный опросник выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90-Revised-SCL-90-R) (Тарабрина Н.В., 2001) для стандартизации психопатологических феноменов психических расстройств. При экспериментально-психологическом исследовании использован модифицированный вариант теста цветовых выборов Люшера (Собчик Л.М., 2000) для определения лич-

ностных особенностей обследуемого. Статистический анализ выполнялся с помощью лицензионных пакетов программ SPSS 13.0 for Windows, Statistica 7.0 for Windows. Проводились расчеты среднего арифметического, квадратичного отклонения, стандартной ошибки среднего арифметического для количественных показателей. Математическая обработка полученных данных включала корреляционный, факторный и кластерный анализы (Сидоренко Е.В., 2001).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Депрессивные состояния в периоде начальных психопатологических нарушений как клинических проявлений ОГМ у 78,3% больных (n=137) относились к субклиническому уровню. Анализ вариантов депрессивных состояний свидетельствует об их полиморфизме: среди психопатологических нарушений в этот период наряду с депрессивными чаще всего наблюдались различные варианты астенических и тревожных состояний. Частотное распределение психопатологических компонентов депрессивных состояний представлено в таблице 1.

Таблица 1

**Частотное распределение психопатологических компонентов депрессивных состояний на начальном этапе диагностического периода опухолей головного мозга в группах больных доброкачественными новообразованиями (n=75) и злокачественными новообразованиями (n=62)**

Психопатологические компоненты депрессивных состояний	% наблюдений	
	доброкачественные новообразования	злокачественные новообразования
<b>Астенические</b>		
Астенические с преобладанием диссомний	27,7	34,4
Астенические с психалгическим компонентом	23,2	10,5
Астенические с динамическим компонентом	25,3	35,8
Астенические с тревожным компонентом	23,8	19,3
<b>Тревожные</b>		
С преобладанием сенестопатий	33,8	28,6
С ипохондрическим компонентом	38,0	45,7
С фобическим компонентом	28,2	25,7

Комментируя приведенные в таблице данные, следует отметить, что при ДНО различной

продолжительности четко очерченные астенические состояния, предшествовавшие развитию

депрессивных симптомокомплексов, отмечены во всех наблюдениях (у 75 человек). При ЗНО астенические состояния как начальные проявления психопатологических нарушений выявлены у 56 больных (90,3%). В структуре депрессивных нарушений, сочетавшихся с астеническими состояниями, при ДНО психалгический компонент отмечен в 23,2% наблюдений, диссомнические нарушения - в 27,7%; у 22 больных в структуре астении отмечен четко представленный тревожный, у 24 – динамический компоненты (23,8 % и 25,3% соответственно из числа всех наблюдений астенических состояний в группе ДНО). При ЗНО выявлены иные пропорции анализируемых компонентов астенических нарушений: преобладали динамический компонент (35,8%) и диссомнические нарушения (34,4%); наименее представлены астенические состояния с тревожным и психалгическим компонентами (19,3% и 10,5% соответственно).

Тревожные расстройства, сочетавшиеся с депрессивными состояниями, выявлены у 92 боль-

ных ОГМ (59,4%); при этом в 96,7% случаев наблюдалась трансформация астенических реакций в тревожные симптомокомплексы. При ДНО преобладали тревожные состояния с ипохондрическим (38,0%) компонентом; тревожные состояния с сенестопатиями и фобическим компонентом составили 33,85 и 28,2% наблюдений соответственно. При ЗНО тревожные состояния с ипохондрическим компонентом составили 45,7% наблюдений; с сенестопатиями и фобическим компонентом - 28,6 и 25,7% соответственно.

На момент диагностики новообразования мозга непсихотический регистр депрессивных нарушений сохранился у 134 пациентов, однако симптомокомплексы и их частотные величины во всех случаях претерпевали динамические изменения, нарастала полиморфность, синдромальная незавершенность и атипичность состояний. Особенности клинических характеристик и частотное распределение наблюдений психопатологических компонентов депрессивных состояний представлены в таблице 2.

*Таблица 2*

**Частотное распределение психопатологических состояний на этапе развернутого клинического проявления опухолей головного мозга**

Психопатологические характеристики	% наблюдений	
	доброкачественные новообразования	злокачественные новообразования
<b>Астенические состояния</b>		
Астенические с динамическим компонентом	47,6	60,8
Астенические с преобладанием диссомний	52,4	39,2
<b>Тревожные состояния</b>		
Тревожные с фобическим компонентом	32,5	10,6
Тревожные с ипохондрическим компонентом	18,0	-
Тревожные с сенестопатическим компонентом	29,3	45,7
Тревожные с деперсонализационно-дереализационным компонентом	20,2	43,7
<b>Соматоформные состояния</b>		
Соматоформные с психалгическим компонентом	43,2	38,9
Соматоформные с диссомническим компонентом	56,8	61,1

Как следует из приведенных данных, в период развернутых клинических проявлений у больных ОГМ в структуре астении отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение адинамического компонента при ДНО (47,6%) и ЗНО (60,8%). В структуре тревожных состояний при ДНО преобладал фобический компонент (32,5%), на втором месте по частоте отмечены тревожные состояния с сенестопатиями (29,3%); тревожные нарушения с деперсонализационно-дереализационным и ипохондрическим компонентами составили 20,5% и 18,0% наблюдений соответственно. При ЗНО отмечен низкий удельный вес тревожных сос-

стояний с фобическим компонентом (10,6%); преобладали сенестопатический и деперсонализационно-дереализационный компоненты (45,7% и 43,7% соответственно); не наблюдались в структуре тревожных состояний ипохондрические симптомы. В структуре соматоформных расстройств выделены состояния с психалгическим и диссомническим компонентами (43,2 и 56,8% при ДНО; 38,9 и 61,1% при ЗНО).

В таблице 3 представлены средние значения выраженности психопатологической симптоматики по данным опросника SCL-90-R.

Таблица 3

**Средние значения выраженности психопатологической симптоматики  
(по данным опросника SCL-90-R) (n=134)**

Психопатологическая симптоматика	M(mx)
Соматизация	0,75 (0,53)
Обсессивно-компульсивные расстройства	0,42 (0,34)
Межличностная сензитивность	0,85 (0,55)
Депрессия	0,98 (0,58)
Тревожность	0,55 (0,46)
Враждебность	0,50 (0,48)
Фобическая тревожность	0,58 (0,51)
Паранойальные симптомы	0,45 (0,45)
Психотизм	0,38 (0,42)
Общий индекс тяжести	0,75 (0,46)
Индекс наличия симптоматического дистресса	1,28 (0,34)

Анализ результатов опросника выраженности психопатологической симптоматики подтвердил преобладание в исследованной выборке расстройств депрессивного и тревожного спектра с выраженной их соматизацией, а также межличностной сензитивности.

В таблице 4 представлены результаты исследования модифицированной методикой цветовых выборов Люшера.

Сравнительный анализ результатов исследования тестом цветовых выборов Люшера в группах больных ЗНО и ДНО выявил достоверное ( $p < 0,05$ ) преобладание коричневого и серого на I-II позициях выбора и фиолетового и желтого - на VII-VIII позициях при ДНО; темно-синего и красного на I-II позициях выбора; желтого и серого - на VII-VIII позициях при ЗНО. Подобное сочетание цветов в выборе больных ДНО свидетельствовало о состоянии

тревоги, беспокойстве, о переживании конфликта, усталости и психическом перенапряжении. Описанные сдвиги отражали наличие тревожных опасений, касающихся своего здоровья и социальных контактов, страх перед будущим, потребность в понимании, в покое и расслаблении. Сочетание цветов в выборе больных группы ЗНО свидетельствуют о повышенной чувствительности к средовому влиянию, стремлению освободиться от ответственности, снижению социальной активности, фрустрированной потребности в спонтанной самореализации, уходе от межличностных контактов в мир собственных переживаний. В целом анализ результатов теста отчетливо указывает на стресс, вызванный недостатком межличностных отношений, характеризующихся близостью, сочувствием, любовью и пониманием.

**Частота выбора цвета по методике М. Люшера больными опухолями головного мозга с психическими нарушениями депрессивного спектра**

Цвета Группы	I-II позиция								VII-VIII позиция							
	1	2	3	4	5	6	7	0	1	2	3	4	5	6	7	0
Доброкачественные новообразования (n=81)	8	5	11	7	4	24	9	22	8	9	6	26	19	10	5	7
Злокачественные новообразования (n=53)	14	5	12	4	4	7	3	5	2	7	3	16	4	4	6	12

**ВЫВОДЫ**

1. Проведенное исследование позволяет утверждать о наличии ранних психопатологических феноменов депрессивного круга как проявлений формирования новообразований головного мозга.
2. Для большинства депрессивных состояний непсихотического уровня характерен полиморфизм, синдромальная незавершенность.
3. Клинической гетерогенностью ранних психопатологических нарушений объясняется разно-

образие и в некоторых случаях противоречивость оценки вариантов аффективных расстройств и их трактовка на этапах диагностики, что несомненно влияет на продолжительность клиничко-диагностического периода и своевременность оказания специализированной помощи.

4. Выявлены определенные различия и особенности депрессивных симптомокомплексов в зависимости от признака злокачественности/доброкачественности опухолевого процесса.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абашеев-Константиновский А.Л. Психопатология при опухолях головного мозга / А.Л. Абашеев-Константиновский. - М., 1973. - 246 с.
2. Гнездилов А.В. Психические изменения у онкологических больных / А.В. Гнездилов // Практическая онкология. - 2001. - № 1. - С. 5-13.
3. Касимова Н.Л. Психопатологическая и социально-психологическая характеристика больных со злокачественными новообразованиями / Н.Л. Касимова, Т.В. Жилиева // Психические расстройства в общей медицине / под ред. А.Б.Смулевича. - 2009. - № 1. - С. 4-11.
4. Медяник И.А. Ранняя диагностика и комбинированное лечение опухолей головного мозга / И.А. Медяник, А.П. Фраерман // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2008. - № 12. - С.71-74.
5. Слезкина Л.А. Клинические особенности опухолей головного мозга / Л.А. Слезкина, Г.А. Евдокимова, Г.М. Лапина // Неврол. вестник. - 2004. - Т. XXXVI, вып. 1-2. - С.86-89.
6. Gallo J.J. Major depression and cancer / J.J. Gallo, D.E. Ford // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2004. - Vol.75. - P. 18-23.
7. Carmella A. Assessment of depression among cancer patients: the role of pain, cancer type and treatment / A. Carmella, P. Polio // Psycho Oncology. - 2001. - Vol. 10 - P. 156-165.
8. Greer S. Evaluation of adjuvant psychological therapy for clinically referred cancer patients / S. Greer, S. Moorey, J. Baruch // Br. J. Cancer. - 2002 - Vol. 63. - P. 257-260.
9. Cunningham A.J. Possible effects of psychological therapy on survival duration in cancer patients / A.J. Cunningham, C.V. Edmonds //J. Clin. Oncology. - 2005. - Vol. 23, N 22. - P. 5263-5265.

**REFERENCES**

1. Abashev-Konstantinovsky AL. [Psychopathology in brain tumors]. M. 1973:246. Russian.
2. Gnezdilov AV. [Mental changes in cancer patients]. Practicheskaya Oncologiy. 2001;1:5-13. Russian.
3. Kasimova NL, Gilyaeva TV. [Psychiatric and psychosocial characteristics of patients with malignant neoplasms. Mental disorders in general medicine]. A.B. Smulevich. 2009;1:4-11. Russian.
4. Medyanik IA, Fraerman AP. [Early diagnosis and combined treatment of brain tumors]. Journal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2008;12:71-74. Russian.
5. Slyozkina LA, Yevdokimova GA, Lapina GM. [Clinical features of brain tumors]. Nevrologicheskij vestnik. 2004;XXXVI(1-2):86-89. Russian.
6. Gallo JJ. Major depression and cancer. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004;75:18-23.



7. Carmella A. Assessment of depression among cancer patients: the role of pain, cancer type and treatment. *Psycho Oncology*. 2001;10:156-65.

8. Greer S. Evaluation of adjuvant psychological therapy for clinically referred cancer patients. 2002;63:257-60.

9. Cunningham AJ. Possible effects of psychological therapy on survival duration in cancer patients. *J. Clin. Oncology*. 2005;23(22):5263-5.

Стаття надійшла до редакції  
29.11.2013



УДК 616.89.008.1:616.831:577.171

**Аль Насір Ейяд,  
О.Б. Харопонова,  
Ал Нукарі Абдулкарім,  
О.М. Демченко,  
О.Л. Дроздов**

## **СТАН КАТЕХОЛАМІНЕРГІЧНИХ СИСТЕМ МОЗКУ ПРИ ФОРМУВАННІ СИДНОКАРБОВОГО ПСИХОЗУ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
Науково-дослідний інститут медико-біологічних проблем ДЗ «ДМА»  
(дир. – д. мед. н., проф. О.Л. Дроздов)  
пл. Жовтнева 4, Дніпропетровськ, 49027, Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Research Institute of Biomedical Problems SE «DMA»  
Zhovtneva Sq., 4, Dnipropetrovsk, 49027, Ukraine  
e-mail: cndl\_ddma@mail.ru*

**Ключові слова:** мозок, катехоламіни, нейроспецифічний білок S-100, психоз  
**Key words:** brain, catecholamins, neurospecific albumen S - 100, psychosis

**Реферат.** Состояние катехоламинергичных систем мозга при формировании сиднокарбового психоза. Аль Насир Ейяд, Харопонова О.Б., Ал Нукари Абдулкарим, Демченко О.М., Дроздов А.Л. *Нарушения мнестических реакций являются одними из существенных признаков расстройств нервной деятельности. На основании этого, в качестве критерия формирования экспериментального психоза, в наших наблюдениях было изучено состояние процессов условно-рефлекторной памяти у крыс. Для раскрытия механизмов нарушений условно-рефлекторной активности в процессе формирования психотического симптомокомплекса изучалось содержание адреналина, норадреналина и нейроспецифического белка S - 100 в структурах головного мозга, которые принимают непосредственное участие в процессах памяти. Нарушения когнитивной функции, которые являются результатом нейротоксичного действия сиднокарба, связаны с уменьшением содержания норадреналина во фронтальной коре, а также адреналина в Варолиевом мосту. Т. е., сиднокарбовий психоз сопровождается уменьшением активирующей роли коры и ствольных структур, что негативно отражается на состоянии мнестических реакций. В гиппокампе и полосатом теле, возбуждение которых вызывает нарушение процессов памяти, напротив, концентрация норадреналина повысилась. Т. о., представленная модель экспериментального психоза, созданная путем подострого введения сиднокарба, является адекватной и альтернативной методикой формирования психотических расстройств у животных в результате непосредственного участия катехоламинергических систем ЦНС.*

**Abstract.** State of catecholaminergic systems of the brain in forming of syndocarb psychosis. Al Nasir Eiad, Kharaponova H.B., Alnukari Abdul Karim, Demchenco H.N., Drozdov A.L. *Violations of mnemonic reactions are one of substantial signs of disorders of nervous activity. On the basis of it, as a criterion of forming of experimental psychosis, in our supervisions, the state of processes of conditionally-reflex memory was studied in rats. To cover up mechanisms of derangements of conditionally reflex activity in the process of forming of psychotic symptomatic*

*complex, maintenance of adrenalin, noradrenalinum and neurospecific albumen S - 100 in the brain structures, that take a direct part in the processes of memory was studied. Derangements of cognitive function, that are the result of neurotoxic action of sydnocarb, are related to reduction of maintenance of noradrenalinum in the frontal cortex, as well as adrenalin in the pons varolii. That is, sydnocarb psychosis is accompanied by reduction of activating role of the cortex and trunk structures, negatively affecting the state of mnesic reactions. In the hippocampus and striate body excitation causes violation of memory processes and on the contrary, concentration of noradrenalinum rose. Thus, the presented model of experimental psychosis, created by subacute introduction of sydnocarb, is an adequate and alternative methodology of psychotic disorders forming in animals resulted from direct participation of the catecholaminergic systems of CNS.*

Досить стрімкий розвиток суспільства, що є ознакою нашого сьогодення, на жаль, характеризується зростанням психоемоційного та фізичного навантаження на організм, і перш за все, на діяльність ЦНС. Зокрема, за останнє десятиріччя кількість захворювань, пов'язаних з патологією психічної сфери, за офіційними даними ВООЗ зросла майже у 2 рази [11]. На лікування хворих на шизофренію у Великобританії витрачається 1,6% бюджету, який виділяється на охорону здоров'я, у США такі витрати становлять близько 50 млрд. доларів щорічно [16, 17]. Тому дослідження механізмів інтегративної діяльності ЦНС за умов порушення психоемоційної сфери - одна з важливих і значущих проблем для клінічної практики й теоретичної медицини. У цьому питанні достатньо складним і актуальним є створення експериментальної моделі психічних розладів [19]. На сьогодні як адекватний метод формування «психотичного еквіваленту» на тваринах визнається використання симпатоміметиків. Найчастіше з цією метою використовується апоморфін гідрохлорид [12, 18] у дозах, що збуджує пре- та постсинаптичні дофамінові рецептори. Однак у теперішній час цей препарат в Україні не зареєстрований [13]. У зв'язку з цим, для моделювання психотичних розладів нами був використаний сиднокарб, що стимулює викид катехоламінів з пресинаптичних закінчень [18].

Роль моноамінергічної модулюючої системи в інтегративній діяльності мозку на сьогодні достатньо відома, зокрема щодо її впливу на когнітивні функції [1, 15]. Порушення пам'яті є однією з основних і важливих ознак розладів психічної діяльності. Тому як критерій формування експериментального психозу доцільним було дослідити процеси вироблення набутих реакцій у щурів. Для розкриття механізмів порушень умовно рефлексорної активності в процесі формування психічного симптомокомплексу нами вивчалися показники вмісту адреналіну (А), норадреналіну (НА) та нейроспецифічного білка (НСБ) S-100, які беруть безпосередню участь у перебігу процесів пам'яті [4, 6, 20].

Мета дослідження: вивчити механізми порушень умовно-рефлексорної пам'яті в процесі формування психотичного симптомокомплексу, визначити вміст адреналіну (А), норадреналіну (НА) та нейроспецифічного білка (НСБ) S-100 у структурах головного мозку, які беруть безпосередню участь у перебігу процесів пам'яті.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вироблення реакції активного уникання (УРАУ) проводили в У-образному лабіринті з електрифікованою підлогою [3]. Тварину розташовували на стартовому майданчику. В одному з двох інших ходів вмикали світло. На 5 секунд на підлогу подавали електричний струм, який за величиною дорівнював больовому порогу (в середньому 40 мВ) тварин. Щоб уникнути електрошкіряного больового подразнення тварина повинна була перейти до освітленого рукава лабіринту. Через 30 с. щура повертали на стартовий майданчик. При подальших поєднаннях умовного (світло) й безумовного (больового) подразників у щурів поступово вироблялася реакція умовного уникання у вигляді перебігання до освітленого рукава, що випереджала нанесення електрошкіряного ноцицептивного подразнення. Умовний рефлекс вважали виробленим, якщо тварина виконувала 10 безпомилкових уникань підряд. Щурів навчали протягом 13 сесій по 10 поєднань світлового й больового подразників по 6 разів на тиждень.

Модель експериментального психозу створювали шляхом внутрішньо-шлункового введення сиднокарбу в дозі 5 мг/кг 2 рази на добу впродовж двох тижнів.

Стан УРАУ визначали цілодобово до і після ранкового застосування сиднокарба.

Для визначення концентрації А і НА в окремих утвореннях головного мозку тварин декапітували, головний мозок занурювали в рідкий азот. Виділяли такі структури ЦНС: фронтальна кора (ФН), смугасте тіло (СТ), медіальний таламус (МТ), Варолієв міст (ВМ), гіпокамп (Гп). Утворення мозку виділяли на холоді, гомогенізували в охолодженій хлорній кислоті у

співвідношенні 1:10. Вимірювання концентрації А і НА проводили спектрофлюориметрично після попередньої адсорбції на окису алюмінію [7].

Визначення концентрації нейроспецифічного білка S-100 проводили імуноферментним методом [5], для чого були використані: спектрофотометр для мікропланшет «Humareader» (Німеччина), обладнаний мікрокомп'ютером (для аналізу даних) Hewlett Packard, ультрацентрифуга VAC 25 («MLM», Німеччина).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням t-критерію Стьюдента, а також шляхом зіставлення радіан показників [8].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Якщо результати порушень когнітивної функції за умов експериментального психозу є достатньо дослідженими і представленими в літературі, то питання послідовності цих змін під час його моделювання залишається ще відкритим.

Визначення динаміки вироблення УРАУ виявило, що провідними етапами формування енграм умовно-рефлекторної пам'яті були 3, 7 та 14 дні експерименту. Тож тестування показників виконання умовної реакції уникнення, визначення концентрації А, НА і S-100 доцільно було проводити в ті самі терміни.

Вже перше введення сиднокарбу призводило до скорочення латентного періоду УРАУ на 37,3 % відносно інтактних тварин (табл. 1). На 3 добу моделювання психотичних розладів у експериментальних щурів спостерігалось суттєве, відносно вихідних показників, зменшення латентного періоду (ЛП) УРА уникнення і тривалості переміщення до освітленого відсіка лабіринту на 22,4 % і 45,4 % відповідно. Окрім того, значно скоротилось число помилок – з 38,2 % до 5,1 % ( $p < 0,05$ ). Подібні зміни, вочевидь, є результатом покращення процесів навчання під впливом дофаміноміметика – сиднокарбу вже на ранніх етапах спостережень.

Таблиця 1

### Зміна показників УРАУ за умов створення експериментального психозу

Доба	Серії досліджень	Показники УРАУ						
		ЛП УРАУ (с)		ЛП УРА уник. (с)		переміщ. у осв. відсік (с)		% помил.
		М	$\pm m$	М	$\pm m$	М	$\pm m$	
1	Вихід показ. (n=240)	3,75	0,25	10,24	0,31	9,32	0,39	40,1
	Введення сиднокарб.	2,35*	0,18	9,27	0,40	7,99	0,50	38,2
3	Контроль (n=240)	2,67*	0,16	8,74*	0,27	6,41*	0,45	37,0
	До введення (n=60)	2,78	0,40	7,95*	0,30	5,00*	0,65	5,1*
	Після введення (n=60)	2,75*	0,15	9,68*	0,39	7,45*	0,59	24,6
7	Контроль (n=240)	2,55*	0,19	8,58*	0,38	5,53*	0,50	7,1*
	До введення (n=60)	2,89	0,20	6,77*	1,16	4,82*	0,47	6,5*
	Після введення (n=50)	3,45**	0,22	5,88***	0,16	3,95***	0,30	8,9
14	Контроль (n=180)	3,59	0,13	6,90*	0,15	4,91*	0,23	0*
	До введення (n=50)	2,82***	0,24	6,62*	0,61	3,49***	0,30	2,3*
	Після введення (n=38)	3,40	0,10	8,20***	0,47	5,78*	0,36	28,9**

Примітки: ЛП УРАУ – час виконання реакції без больового підкріплення; ЛП УРА уник. – час виконання реакції з больовим підкріпленням; \*- $p < 0,05$  порівняно з вихідними показниками; \*\*- $p < 0,05$  порівняно з контролем; \*\*\*- $p < 0,05$  порівняно з показниками до введення сиднокарбу.

Дослідження інших показників УРАУ на 3 добу експерименту показало, що через 30 хв. після введення сиднокарбу виникає реверсивна реакція. За цих умов спостерігалось не змен-

шення, а, навпаки, підвищення терміну переміщення щурів до освітленого рукава та ЛП реакції при електробольовому подразненні на

49,2% та 21,8% відносно цих показників до введення препарату.

Відповідно до цього, про погіршення процесів відтворення енграм пам'яті свідчить кількість помилкових реакцій. Частка помилок при виконанні УРАУ у групі «експериментальний психоз» після введення сиднокарбу становила 24,6%, що було вище за цей показник до його застосування (5,1%).

Сьома доба формування експериментального психозу означилася подальшим збільшенням навченості у щурів обох піддослідних груп. Це проявилось в скороченні часу виконання тваринами набутого рефлексу як без негативного підкріплення, так і з больовим стимулюванням. Активація процесів навчання відбивалася і на процесі відтворення довгострокових енграм пам'яті. Число помилкових реакцій у контрольних та піддослідних щурів становило лише 7,7 % та 8,9% відповідно.

Тестування показників УРАУ щурів, у яких протягом 14 діб моделювали психотичний стан, показало ще більш виразну, ніж на 7 добу, активацію мнестичної функції. Так, суттєво зменшувався час виконання реакцій без нанесення негативного больового подразника на 21,4% відносно контролю ( $p < 0,05$ ). За рахунок цього скорочувався (на 28,9%) загальний час переміщення в освітлений рукав у тварин, що безпомилково виконували цей рефлекс. Кількість

помилкок, що спостерігалася у щурів групи «експериментальний психоз», була на рівні 2,3%, що співпадало з контрольним показником.

Разом з тим, введення сиднокарбу в цей термін дослідження погіршувало відтворення енграм довгострокової пам'яті. Кількість помилкових реакцій становила 28,9%, у той час як у контрольній групі вони були відсутні. Окрім того, всі параметри рухливості при виконанні УРПУ у групі «експериментальний психоз» подовжувалися відносно показників, що відзначалися у цій групі до введення сиднокарбу. Так, ЛП заходження в освітлений відсік у щурів як при відсутності больового подразнення, так і після нього збільшувався на 20,6% та 18,8% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Для оцінки участі моноамінергічної системи окремих структур мозку у формуванні нейротоксичного впливу сиднокарбу на когнітивну функцію тварин було проведено визначення концентрації катехоламінів. Як згадувалось раніше, численними дослідженнями було встановлено, що НА та А відіграють суттєву роль як у розвитку психопатологічних розладів, так і в перебігу процесів навчання та пам'яті [4, 6, 15].

Під час формування сиднокарбового психозу зміни концентрації А мали неоднозначний характер залежно від терміну моделювання психічних розладів і структури мозку (табл. 2).

Таблиця 2

**Концентрація адреналіну в структурах головного мозку щурів за умов експериментального психозу**

Серії дослідж.	Стат. показ.	Структури головного мозку (нг/г тканини)				
		ФН	СТ	МТ	ВМ	Гп
Контроль (n=6)	М	4,36	8,29	2,69	1,6	3,6
	±m	0,16	0,59	0,17	0,14	0,28
3 доба (n=6)	М	10,54*	8,41	3,87*	0,62*	4,54*
	±m	0,23	0,41	0,20	0,04	0,4
7 доба (n=6)	М	4,3***	14,65***	5,19	0,94	5,6
	±m	0,27	0,73	2,12	0,38	2,28
14 доба (n=6)	М	4,66	1,08	4,39*	0,83*	7,94
	±m	1,9	4,52	1,79	0,34	3,24

Примітки: \*- $p < 0,05$  порівняно з контролем; \*\*- $p < 0,05$  порівняно з 3 добою введення сиднокарбу.

На 3 добу введення сиднокарбу відзначалося накопичення А в тканинах Гп і МТ відповідно на

26,1% і 43,9% ( $p < 0,05$ ). Ще більш значне підвищення рівня А спостерігалось у ФК, де

концентрація моноаміну була більшою за вихідний рівень у 2,4 рази. На відміну від цього, у ВМ відзначалося суттєве зменшення вмісту цього катехоламіну на 61,3% відносно вихідного контролю.

На 7 добу введення сиднокарбу спостерігалось подальше зростання кількості адреналіну у всіх досліджених структурах мозку. Але вірогідними ці зміни були у неокортексі (у 2,2 рази) та смугастому тілі (на 76,7%).

На 14 добу експерименту рівень А в тканинах ВМ був значно, майже у 2 рази, нижчим за контроль ( $p < 0,05$ ). В інших структурах значення цього показника коливалося в межах вихідного рівня.

Зміни концентрації НА, основного медіатора норадренергічної системи, мали суттєвий і різнонаправлений характер (табл. 3). Через 3 доби після початку експерименту вміст НА, як і А, значно підвищувався в неокортексі – більше ніж у 5 разів по відношенню до вихідного контрольного рівня. На 7 добу застосування сиднокарбу,

коли вміст А у корі продовжував зростати, концентрація НА зменшувалася по відношенню до попереднього періоду тестування, хоча й залишалася утричі більшою відносно вихідного контролю. Після 14-добового формування сиднокарбового психозу кількість НА у неокортексі, навпаки, суттєво зменшилась (у 9 разів). У Гп, СТ характер змін був протилежним – вміст моноаміну зростав на 38,8 % і 79,2 % відповідно. Привертає увагу той факт, що на відміну від вмісту А, зрушення рівня НА в стовбурі мозку були несуттєвими на всіх етапах спостережень.

Аналіз даних щодо змін рівня А та НА показав, що при формуванні експериментального психозу характерною ознакою для МТ і СТ було стабільне підвищення вмісту нейромедіаторів протягом двох тижнів. Для гіпокампа значне накопичення НА спостерігалось лише в кінці експерименту. Особливістю ФК було різке підвищення концентрації А і НА на 3 та 7 добу введення сиднокарбу та реверсивна зміна – збідніння пулу НА наприкінці експерименту.

Таблиця 3

**Концентрація норадреналіну в структурах головного мозку щурів за умов експериментального психозу**

Серії дослідж.	Статистичні показники	Структури головного мозку (нг/г тканини)				
		ФН	СТ	МТ	ВМ	Гп
Контроль (n=6)	М	12,96	51,38	128,56	33,9	92,87
	±m	1,13	1,71	6,08	1,94	10,29
3 доба (n=6)	М	70,2*	78,47*	150,71*	33,32	87,13
	±m	1,12	1,95	9,05	2,23	11,68
7 доба (n=6)	М	38,51**	82,07*	154,28	32,39	118,86
	±m	1,34	7,9	13,7	2,95	10,4
14 доба (n=6)	М	1,34***	92,11*	163,34*	34,13	128,89**
	±m	0,54	8,5	15,8	3,12	11,9

Примітки: \*- $p < 0,05$  порівняно з контролем; \*\*- $p < 0,05$  порівняно з 3 добою введення сиднокарбу.

При зіставленні змін показників умовно-рефлекторної діяльності, що розвивалися за умов експериментального психозу, зі змінами вмісту катехоламінів можна відзначати таке. Зменшення тривалості виконання умовної реакції уникнення болю, тобто оптимізації пам'яті, відбувалося на фоні різкого підвищення концентрації НА,

особливо в корі в перші 3 доби експерименту. Встановлений факт має пряме відношення до покращення процесів навчання з негативним підкріпленням. У подальшому (7, 14 доба) спостерігався зворотній процес – зниження кількості НА та його попередника А, аж до повного виснаження пулу цього моноаміну (14 доба). Це,

відповідно, супроводжувалося порушенням умовно-рефлекторної діяльності.

В умовах хронічного введення сиднокарбу концентрація S-100 у структурах ЦНС значно збільшувалась на всіх етапах спостережень (табл. 4). На 3 добу найменший ступінь зростання вмісту НСБ відзначався в тканинах гіпокампа, де цей показник підвищувався на 36,4 %. У ВМ та МТ вміст білка збільшувався у 7-8 разів, у СТ

– в 11,2 разу. Найбільше зростання рівня S-100 було у ФК, де його концентрація була у 25 разів більшою відносно вихідного контролю.

На сьому добу формування «психотичного еквіваленту» зміни вмісту НСБ мали аналогічний, але дещо більш виражений характер. Найбільше підвищення цього показника, як і на попередньому етапі спостережень, відзначалося у ФК в 28,3 разу.

Таблиця 4

**Концентрація білка S-100 у структурах мозку щурів за умов експериментального психозу**

Серії дослідж.	Стат. показ.	Структури головного мозку (нг/г тканини)				
		ФН	СТ	МТ	ВМ	Гп
Контроль (n=8)	M	14,91	35,96	30,93	39,96	110,72
	±m	2,10	4,71	4,20	2,09	19,47
3 доба (n=8)	M	394,43*	437,48*	296,16*	308,01*	151,02
	±m	13,76	16,83	18,81	13,56	12,47
7 доба (n=8)	M	436,78***	484,09***	477,42***	516,87***	418,06***
	±m	4,08	5,66	2,83	3,63	12,16
14 доба (n=8)	M	312,49***	484,7***	35,15**	118,11***	781,14***
	±m	15,11	12,21	2,04	3,12	26,7

Примітки: \*-p<0,05 порівняно з контролем; \*\*-p<0,05 порівняно з 3 добою введення сиднокарбу, \*\*\*-p<0,05 порівняно з 7 добою введення сиднокарбу.

На 14 добу формування експериментального психозу вміст S-100 в тканинах МТ суттєво не відрізнявся від контрольного вихідного рівня. Приріст цього параметра у ВМ і ФК суттєво знижувався по відношенню до попередніх двох періодів моделювання психотичних розладів, хоча абсолютна величина залишалася на достатньо високому рівні відносно контролю. Підвищення концентрації НСБ у СТ мало стабільний характер і сягало 12,5 разу. У Гп, навпаки, відзначалося більш значне накопичення білка S-100. Кількість його в цій структурі мозку в 7 разів була вищою за рівень вихідного контролю. Тобто, незважаючи на те, що практично у всіх структурах ЦНС, що вивчалися, протягом всього експерименту концентрація S-100 підвищувалася, динаміка зростання була не однаковою.

Особливо виразні зміни спостерігалися в корі мозку на 3 та 7 добу введення сиднокарбу. Саме в цей період формування психотичних розладів відзначалася найбільш виражена активація мнестичної функції. Тривале й занадто виразне підвищення вмісту білка S-100 в подальший період (14 доба), можливо, більшою мірою відо-

бражало процеси нейротоксичного впливу психостимулятора. Особливо щодо гіпокампа, де рівень НСБ на 14 добу експерименту був найвищий і перебільшував контрольний у 7 разів.

Аналізуючи зміни вмісту А, НА і білка S-100, що спостерігалися у процесі погіршення виконання УРАУ при формуванні експериментального психозу, можна представити такі механізми цих психічних розладів. Порушення когнітивної функції, що є результатом нейротоксичної дії сиднокарбу, пов'язані зі зменшенням вмісту НА у ФК, а також А у ВМ. Тобто сиднокарбовий психоз супроводжується зменшенням активуючої ролі кори і стовбурових структур, що, в першу чергу, негативно відбивається на процесах формування довгострокових енграм пам'яті [2, 10]. У Гп та СТ, збудження яких викликає порушення мнестичних реакцій, навпаки, концентрація НА підвищилася.

Окрім того, в корі та, особливо, гіпокампі надмірно (у 7 разів) зростав вміст S-100, що може бути маркером нейротоксичних порушень у мозку.

## ВИСНОВКИ

1. При двотижневому введенні сиднокарбу (по 5 мг/кг) у перші 3 дні спостерігається поліпшення показників стану пам'яті з подальшим їхнім погіршенням, особливо на 14 добу спостережень.

2. Порушення когнітивної функції, що є результатом нейротоксичної дії сиднокарбу, пов'язані зі зменшенням вмісту норадреналіну у фронтальній корі, а також адреналіну у Варолієвому мості. Тобто сиднокарбовий психоз супроводжується зменшенням активуючої ролі

кори і стовбурових структур, що, в першу чергу, негативно відбивається на процесах перебігу пам'яті. У гіпокампі та смугастому тілі, збудження яких викликає порушення мнестичних реакцій, навпаки, концентрація норадреналіну підвищилась.

3. Запропонована модель експериментального психозу достатньо адекватна та може бути альтернативною методикою формування психотичних розладів у тварин з безпосередньою участю катехоламініргічних систем ЦНС.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Базян А.С. Молекулярно-химические основы эмоциональных состояний и подкрепления / А.С. Базян, Г.А. Григорьян // Успехи физиол. наук.- 2006.- Т. 37, № 1.- С. 68-83.
2. Бородкин Ю.С. Фармакология краткосрочной памяти / Ю.С. Бородкин, В.А. Крауз. – М.: Медицина, 1978. – 232 с.
3. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, П. Хьюстон. – М.: Высшая шк., 1991. – 400 с.
4. Григорьян Г.А. Проблема подкрепления. От целостного поведения к нейрохимическим основам и развитию психопатологий / Г.А. Григорьян // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2005.- Т. 55, № 5.- С. 685-698.
5. Дроздов А.Л. Динамика нейроспецифического белка (НСАМ) и лизосомных протеаз гиппокампа при формировании условной реакции активного избегания / А.Л. Дроздов, В.И. Черная // Вопросы мед. химии. – 2010 г.
6. Иззати-Заде К.Ф. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы / К.Ф. Иззати-Заде, А.В. Баша, Н.Д. Демчук // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. – № 9. – С. 62-70.
7. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая [и др.]; под ред. В.В. Меньшикова.-М.: Медицина, 1987. – 368 с.
8. Лакин Г.В. Биометрия / Г.В. Лакин – М.: Высшая шк., 1990. - 352 с.
9. Нейрометаболическая фармакотерапия / под ред. Е.М. Бурцева, О.А. Громова. – М., 2000.- С. 4-21.
10. Пептиды вазопрессинового ряда и поведение / Л.А. Громов, Г.В. Дзяк, А.Л. Дроздов, В.А. Крауз. – Д.: Пороги, 2009.-175 с.
11. Проблемы организации социально-психиатрической и психотерапевтической службы в Украине / Б.В. Михайлов, А.К. Напреенко, И.И. Кутько, А.И. Сердюк [и др] // Вопросы пограничной психиатрии, психотерапии, мед. психологии. материалы науч.-практ. конф. – Харьков, 2008. – С. 4-12.
12. Раевский К.С. Функциональная роль и фармакологическая регуляция дофаминергических систем мозга // Вестник РАМН. – 1998. - № 8. - С. 19-24.
13. Регістр лікарських засобів України / под ред. Стефанова О.В. – К., 2000. – 791 с.
14. Силькис И.Г. Влияние нейромодуляторов на синаптическую пластичность в дофаминергических структурах среднего мозга (гипотетический механизм) // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2003. – Т. 53, № 4. – С. 464-479.
15. Участие дофаминергических систем мозга в развитии МФТП-индуцированного депрессивного состояния у крыс / Н.Б. Панкова, Н.А. Крупина, И.Н. Орлова [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности. – 2007.- Т. 57, № 2. – С. 243-254.
16. Фармакоэкономический анализ использования rispoleпта при лечении больных шизофренией / В.А. Точилов, Е.В. Снедков, В.Л. Семенов-Тян-Шанский // Психиатрия и психофармакотерапия.-2002.- Т.4, № 2.-С. 1118-1123.
17. Davis L.M. Economics and schizophrenia: the real cost / L.M. Davis, M.F. Drummond // Br. J. Psychiatr. – 1994. – Vol. 165, Suppl. 25. – P. 18-21.
18. Drozdov A.L. The participation of the neurospecific protein in processes of learning of conditioned reflex memory / A.L. Drozdov, V.I. Chornaya // Abstr. Conf. Univer. Curie-Sclodowska. – Lublin, 2004. – Vol. XVII, N 2. – P. 265-268.
19. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test / B.K. Lipska, Ph.D. Daniel, R. Daniel, M.D. Weinberger // Neuropsychopharmacology. – 2000. – N 23. – P. 223-239.
20. Ykoyama S. Clinical study S-100beta protein as marker of brain injury in surgery / S. Ykoyama // Kyobu. Geka. – 2005. – Vol. 84, N 15. – P. 1210-1215.

**REFERENCES**

1. Bazyan A, Grigoryan GA. [Molecular and chemical bases of emotional states and reinforcements]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2006;37(1):68-83. Russian.
2. Borodkin S, Krausz VA. [Pharmacology short-term memory]. *Medical*. 1978:232. Russian.
3. Bures J, Bureshova O, Houston P. [Techniques and basic experiments for the study of the brain and povedeniya]. *Vysshaya shkola*. 1991:400. Russian.
4. Grigoryan GA. Problem reinforcements. [From the holistic behavior to neurochemical basis and development of psychopathology]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2005;55(5):685-98. Russian.
5. Drozdov AL, Black VI. [Dynamics neurospecific protein (NCAM) and lysosomal proteases in the formation of hippocampal conditioned reaction of active avoidance]. *Voprosy meditsinskoj khimii*; 2010. Russian.
6. Izzat-Zadeh KF, Basha A, Demchuk ND. [Disorders of serotonin in the pathogenesis of diseases of the nervous system]. *Journal Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;9:62-70. Russian.
7. Menshikov VV, Delektorskaya LN, Zolotnitskaya RP. [Laboratory Methods in the clinic: Directory]. *Medicine*. 1987:368. Russian.
8. Lakin GV. [Biometrics]. M.: Vysshaya shkola. 1990;352. Russian.
9. Burceva EM, Gromova OA. [Neyrometabolicheskie pharmacotherapy]. M. 2000:4-21. Russian.
10. Gromov LA, Dzyak GV, Drozdov AL, Kraus VA. [Peptides and vasopressin series povedenie]. *Dnepropetrovsk: Porogu*. 2009:175. Russian.
11. Mikhaylov BV, Napreenko AK, Kut'ko II, Serdyuk AI. [Problems of organization of social-psychiatric and psychotherapeutic services in Ukraine. Border issues psychiatry, psychotherapy, honey. psychology. Proceedings of konferentsii]. *Kharkiv*. 2008:4-12. Russian.
12. Raevskiy KS. [The functional role and pharmacological regulation of dopaminergic systems in the brain. The functional role and pharmacological regulation of dopaminergic systems in the brain]. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 1998;8:19-24. Russian.
13. Stefanova OV. [Register medicines Ukraine]. *Kiev*. 2000:791. Ukrainian.
14. Silkis IG. [Influence of neuromodulators on synaptic plasticity in the dopaminergic midbrain structures (hypothetical mechanism)]. *Journal of Higher Nervous Activity of I.P. Pavlov*. 2003;53(4):464-79. Russian.
15. Pankov NB, Krupin NA, Orlov I. [Participation of dopaminergic systems in the brain in the development of MPTP-induced depressive state in rats]. *Journal of Higher Nervous Activity*. 2007;57(2):243-54. Russian.
16. Tochilov VA, Snedkov EV, Semenov-Tyan-Shanskiy VL, Bogdan EV, Svistun SYa, Morshchikhina LI. [Pharmacoeconomic analysis of the use of risperidone in the treatment of patients with schizophrenia]. *Psychiatry and psihofarmakoterapiya*. 2002;4(2);1118-23. Russian.
17. Davis LM, Drummond MF. Economics and schizophrenia: the real cost. 1994;165(Suppl. 25):18-21.
18. Drozdov AL, Chornaya VI. The participation of the neurospecific protein in processes of learning of conditioned reflex memory. *Abstr. Conf. Univer. Curie-Sclodowska, Lublin*. 2004;17(2):265-8.
19. Lipska BK, Daniel PhD, Daniel R, Weinberger MD. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23:223-39.
20. Ykoyama S. Clinical study S-100beta protein as marker of brain injury in surgery. *Kyobu. Geka*. 2005;84(15):1210-5.

Стаття надійшла до редакції  
29.11.2013





**Т.В. Бугрім**

## **СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ОСТЕОПОРОЗУ ТА ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ В ЖІНОК У ПІСЛЯМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ В УМОВАХ ПЕРВИННОЇ МЕДИКО- САНІТАРНОЇ ДОПОМОГИ**

*Запорізька медична академія післядипломної освіти  
кафедра терапії, клінічної фармакології та ендокринології  
(зав. - д. мед. н., проф. І.М. Фуштей)  
вул. 40 років Перемоги, 65а, 24, Запоріжжя, 69000, Україна  
Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education  
Department of therapy, clinical pharmacology and endocrinology,  
40 years of Victory, 65a, 24, Zaporozhye, 69000, Ukraine  
e-mail: Dom.doctor@bigmir.net*

**Ключові слова:** дослідження, остеопороз, постменопауза, ішемічна хвороба, рентгенівська адсорбціометрія, велоергометрія

**Key words:** investigations, osteoporosis, postmenopause, ischemic heart disease, X-ray adsorption, veloergometry

**Реферат.** Современные подходы к диагностике остеопороза и ишемической болезни сердца у женщин в постменопаузальном периоде в условиях первичной медико-санитарной помощи. Бугрім Т.В. Проблема остеопороза (ОП) приобрела особенное значение в последние годы, что обусловлено существенным старением населения и увеличением количества женщин в постменопаузальном периоде. У женщин в постменопаузальный период вместе с ОП имеет место увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и ишемической болезни сердца (ИБС). Целью исследования была диагностика ОП и ИБС у женщин постменопаузального периода с помощью современных методов диагностики. В исследование включены 85 женщин возрастом от 45 до 65 лет с физиологическим и патологическим течением климакса. Диагностика ОП проводилась на основе определения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбции. Диагностику ИБС проводили при помощи велоэргометрии по оценке клинических проявлений стенокардии и функционального класса. В результате исследования было установлено, что у женщин постменопаузального периода у 57,1% наблюдается объединенное течение ОП и ИБС. Диагностика ОП и ИБС подтвердила наличие у всех обследуемых женщин изменений со стороны костной системы и сердечно-сосудистой системы.

**Abstract.** Modern approaches to diagnostics of osteoporosis and ischemia in women after menopause under conditions of primary medical and sanitary aid. Bugrim T.V. Problem of osteoporosis has gained a special significance especially in the last years' period. In postmenopausal period women suffer not only from osteoporosis (OP) but of increased incidence of cardiovascular diseases, including ischemic heart disease (IHD). The aim of this investigation was to carry out the diagnostics of OP and ischemic manifestation in women of postmenopause period by modern methods. 85 women aged 45-65 years with physiological and pathological climax were included in the investigation. Diagnostic of OP was carried out basing on the bone mineral density evaluation by X-ray Duoenergetic absorption. Diagnostic of IHD was carried out by veloergometry, evaluating stenocardia clinical manifestations and functional class. As a result it was established that 57,1% women in a postmenopausal period suffered both from osteoporosis and ischemic heart disease. Diagnostic of OP and IHD confirmed presence of changes in bone and cardiovascular systems in all examined women.

Остеопороз – найпоширеніше системне захворювання скелета, яке характеризується зниженням міцності кісткової тканини та подальшим зростанням ризику переломів. Проблема остеопорозу (ОП) набула особливого значення в останні роки, що зумовлено суттєвим старінням населення та збільшенням кількості жінок у післяменопаузальному періоді [5].

ОП розвивається в будь-якому віці, як у чоловіків, так і в жінок. Захворювання уражає переважно жінок старшого віку, що значною мірою зумовлено втратою кісткової маси внаслідок дефіциту естрогенів у цей віковий період. ОП уражає від третини до половини всіх жінок у післяменопаузальному періоді. [11, 12] Втрата кісткової маси розпочинається у жінок

приблизно з 35-40 років і становить 0,5-1% на рік; з настанням менопаузи, а також у перші 3-5 років після менопаузи цей показник зростає до 3-7% на рік. Отже, в перші роки постменопаузи жінка може втратити до 9-35% кісткової маси. У 4 з 10 жінок розвивається 1 або більше остеопоротичних переломів протягом життя. Сумарний ризик остеопоротичних переломів у жінок віком 50 років становить 39,7%, у чоловіків – 13,1%. Ця оцінка є не зовсім точною, оскільки включає лише переломи хребців, які діагностуються. Насправді ж істинний ризик переломів вищий. Для порівняння: ризик розвитку у жінок віком 50 років таких поширених захворювань, як рак молочної залози, становить 9%, серцево-судинної патології – 40%. Внаслідок переломів стегнової кістки середня тривалість життя зменшується на 12-15% [9]. За даними ВООЗ, кількість ліжок-днів на рік для жінок у післяменопаузальному періоді з остеопоротичними переломами проксимального відділу стегнової кістки перевищує цей показник для таких захворювань, як рак молочної залози, гострий інфаркт міокарда, хронічні захворювання легень, цукровий діабет тощо. Наведені дані свідчать про значну поширеність остеопорозу [6, 9].

Характерною локалізацією остеопоротичних переломів є хребет, стегнова кістка, дистальний відділ кісток передпліччя та проксимальна ділянка плечової кістки. У жінок після настання менопаузи ризик виникнення переломів у характерних відділах скелета за період життя, що залишився, перевищує відповідний для раку молочної залози (12%) і становить у розвинених країнах 40% та більше, що наближається до ризику виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС). Остеопоротичні переломи розвиваються і в інших ділянках скелета (кістки таза, ребра, дистальні ділянки стегнової кістки й великогомілкової кістки) [6, 9].

Розвиток ОП асоціюється з низькою масою тіла [10]. Однією з особливостей найбільш частого варіанту ОП, постменопаузального – його розвиток у жінок зі збільшенням маси тіла у зазначеному періоді, яке виникає у зв'язку з розвитком інсулінорезистентності та інших змін нейрон-гуморальних факторів, що виникають у цей період у жінок [2, 3].

У жінок в післяменопаузальному періоді разом з ОП має місце збільшення частоти серцево-судинних захворювань, у т.ч. й ішемічної хвороби серця [2, 4]. Зазвичай таке поєднання захворювань може бути пов'язане з тим, що в зазначених пацієнтів мають місце загальні фактори ризику: паління, цукровий діабет, ожиріння,

недостатність фізичних навантажень, захворювання щитоподібної залози, тощо. Так, у своєму дослідженні щодо оцінки ризику розвитку кардіоваскулярної патології у жінок з остеопенічним синдромом у післяменопаузальному періоді Н.В. Изможерова та співавт. зазначають, що в жінок у зазначеному періоді для встановлення факторів ризику необхідно визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) [2, 4, 9].

Метою нашого дослідження є діагностика остеопорозу й ішемічної хвороби серця у жінок післяменопаузального періоду за допомогою сучасних методів діагностики.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

У дослідження включили 85 жінок віком від 45 до 65 років (середній вік становив  $49,7 \pm 8,5$  року) у післяменопаузальному періоді. Дослідження проводились у поліклінічних умовах КУ Центральної лікарні Орджонікідзевського району м. Запоріжжя. Основну групу склали 45 жінок у післяклімактеричному періоді (середній вік становив  $49,9 \pm 6,9$  року), в яких за анамнезом клімактеричний період проходив бурхливо, зі значними вегето-судинними проявами та підвищеними цифрами артеріального тиску (АТ).

Групу зіставлення (контрольну) склали 40 жінок (середній вік становив  $44,2 \pm 7,4$  року), в яких клімактеричний період мав фізіологічний перебіг.

Діагностика ОП проводилася на основі визначення МЩКТ за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії – DXA на апараті «Lunar» – США [11].

*Двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія – DXA (dual-energy X-ray absorptiometry).*

Метод дозволяє визначити мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ), хребця, стегна та усього тулуба.

У діагностиці МЩКТ використовували критерії ВООЗ, 1994 р.:

- норма – зміна МЩКТ у межах одного стандартного відхилення (SD) від референтного значення в результаті виміру в осіб молодого віку;
- остеопенія – зниження МЩКТ на  $> 1SD$  і  $< 2,5 SD$  від референтного значення;
- остеопороз – зниження МЩКТ на  $> 2,5SD$  від референтного значення;
- тяжкий остеопороз – зниження МЩКТ на  $> 2,5SD$  від референтного значення в сполученні з одним або більше переломами кісток.

Діагностика ІХС проводилася за допомогою велоергометрії на апараті «Corivel» - Німеччина,

на базі клінічних досліджень за оцінкою клінічних проявів стенокардії та функціонального класу [3]. Під час виконання проби в жінок виміряли ЕКГ та показники артеріального тиску. При збільшенні навантажень виміряли ступінь толерантності організму до фізичних навантажень.

Артеріальний тиск (АТ) вимірювали двічі на правій руці в положенні сидячи після п'ятихвилинного відпочинку. До аналізу включали середнє з двох вимірювань.

ЕКГ реєстрували на приладі «Shiller AT-1» (Німеччина) в 12 стандартних відведеннях у положенні лежачи на спині.

Статистичні процедури проводились з використанням пакету прикладних програм Microsoft «Excel» і спеціалізованої програми «STATGRAPHICS Plus версія 2.1.» [7].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було обстежено 85 жінок у віці 45-65 років, в т.ч. у 45 з патологічними проявами перебігу клімактеричного синдрому та у 40 – з фізіологічними проявами. На підставі використання методу денситометрії променевої кістки, шийки стегнової кістки та поперекового хребця жінок обох груп були отримані показники стандартного відхилення від референтного значення, які наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

#### Показники денситометрії у жінок у післяменопаузальному періоді з ОП та ІХС (M±m)

Групи хворих та ділянка визначення	Стандартне відхилення, SD		p1
<b>Основна група (n=45)</b>			
Променева кістка	2,40±0,02	2,55±0,01	<0,05
Шийка стегнової кістки	2,30±0,03	2,40±0,02	>0,05
Поперековий хребець L3-4	2,10±0,01	2,22±0,01	<0,05
<b>Група зіставлення (n=40)</b>			
Променева кістка	1,80±0,02	1,95±0,01	
Р	<0,02	<0,001	<0,05
Шийка стегнової кістки	1,70±0,01	1,82±0,02	
Р	<0,001	<0,001	<0,05
Поперековий хребець L3-4	1,70±0,02	1,79±0,01	
Р	<0,01	<0,02	<0,05

Примітки: р – достовірність відмінностей показників основної та контрольної групи; p1 – достовірність відмінностей показників між методами дослідження.

Порівнюючи між собою показники денситометрії основної та групи зіставлення, нами визначено достовірні відмінності (>2,55 SD).

Ішемічну хворобу серця у досліджуваних жінок оцінювали за допомогою клінічних про-

явів стенокардії та функціонального класу, а також вимірювання ЕКГ.

Результати клінічних та електрокардіографічних показників наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

#### Клінічні та електрокардіографічні показники ішемічної хвороби серця у досліджених пацієнток (M±m)

Група досліджених	Основні клінічні та ЕКГ прояви						
	ФК			ЕКГ прояви			СН I-II ст.
	I, %	II, %	III, %	зміни сегм. ST	зміни зубця Т	блокади НПП	
<b>Основна група n=45</b>	12 (27%)	14 (32%)	4 (9%)	12 (60%)	11 (55%)	12 (60%)	6 (30%)
<b>Група зіставлення n=40</b>	10 (25%)	4 (10%)	-	4 (20%)	3 (15%)	5 (25%)	3 (15%)

Примітки: ФК – функціональний клас; з.Т – зубчик Т на ЕКГ, НПП – блокади ніжок пучка Гіса.

Нами встановлено, що за всіма досліджуваними параметрами у хворих основної групи мало місце більше значних та достовірних показників, що підтверджують ІХС. Так, в основній групі лише у 15-ти хворих (34%) були відсутні напади стенокардії. А у хворих групи зіставлення нападів стенокардії не відзначалися у 26 хворих (65%) та нападів стенокардії III-го ФК не відзначено жодного. Серцева недостатність I – II стадії в основній групі відзначалась у 2 рази частіше.

Окрім цього, ЕКГ прояви ІХС також переважували в основній групі: зміни сегмента ST (елевация чи зміщення вниз від ізолінії) у 3 рази переважали в основній групі, зміни зубця T – більше ніж у 3 рази, а блокада ніжок п. Гіса частіше ніж у 2 рази. Окрім того, ІМТ також переважував у жінок основної групи – в 11 (55%) порівняно з 9 (45%) групи зіставлення.

Толерантність до фізичного навантаження була визначена за допомогою велоергометрії.

Результати дослідження наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

**Навантажувальні тести за даними велоергометрії в обстежуваних хворих (M±m)**

Група	Порогова потужність у ватах (Вт).		
	ступінь 150-100 Вт, %	ступінь 100-75 Вт, %	ступінь нижче 75 Вт, %
Основна група (n=45)	16 (36%)	12 (27%)	4 (9%)
Зіставлення (n=40)	24 (60%)	8 (20%)	—
p	<0,001	<0,01	—

Примітка: p- показник достовірності відмінності в групах.

Так, у групі зіставлення за пороговою потужністю була переважна більшість пацієток, та за першим пороговим ступенем їх було 24 (60%), за другим пороговим ступенем їх було всього 8 (20%) та за третім пороговим ступенем не було жодної. У 4-х пацієток групи зіставлення показники навантаження не відрізнялися від здорових осіб та становили більше ніж 150 Вт.

В основній групі 16 пацієток (36%) витримали навантаження 150Вт, 12 (27%) – 100Вт і 4 (9%) – нижче 75 Вт, що вказує на зниження толерантності до фізичного навантаження.

Таким чином, за даними нашого дослідження у жінок у післяменопаузальному періоді досить часто – у 57,1% виникає поєднання деградації кісткової тканини та серцево-судинних захворювань (остеопороз та ішемічна хвороба серця). Окрім чіткої клінічної картини, на ранніх та поліклінічних етапах виявлення цих захворювань у зазначених жінок необхідно використовувати

найбільш важливі інструментальні методи: денситометрію, велоергометрію.

**ВИСНОВКИ**

1. У жінок у післяменопаузальному періоді у 57,1% виявляється поєднаний перебіг остеопорозу та ішемічної хвороби серця.
2. Анамнестичний метод виявлення тяжкого перебігу клімактеричного періоду має важливе значення для стеження за подальшим розвитком змін з боку кісткової та серцево-судинної систем.
3. Використаний нами метод двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії дав достовірні показники МЩКТ, які підтвердили наявність остеопорозу у всіх досліджуваних жінок.
4. На засадах первинної медико-санітарної допомоги для виявлення ішемічної хвороби серця слід використовувати та оцінювати клінічні, фізикальні та інструментальні методи з урахуванням навантажувальних тестів.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Дедов І.І. Остеопороз – от резкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX – XXI века/ І. І. Дедов, Г. А Мельниченко, Ж. Є. Белая // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 1. – С. 35-44.

2. Изморжева Н.В. Особенности постменопаузального остеопороза у женщин / Н.В. Изморжева, А.А. Попов // Клинич. медицина – 2006. – № 3. – С. 44-46.

3. Карков Р.С. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у женщин / Р.С. Карков, В.Ф. Мардовин. – Томск, 2002. – 190 с.

4. Коваленко В.Н. Патогенетичні аспекти розвитку остеопорозу у пацієнтів із ревматичними хворобами, як нова концепція лікування / В.Н. Коваленко, Н.М. Шуба, О.П. Борткевич // Укр.мед. часопис. – 2011. – № 3. – С. 43-49.

5. Остеопороз хребта у людей різного віку / В.В. Поворознюк, А.В. Макогончук, Т.В. Орлик, Н.І. Дзерович // Ортопедия, траматология и протезирование. – 2008. – № 1. – С. 75-78.

6. Поворознюк В.В. Сучасні принципи діагностики та лікування захворювань кістково-м'язової системи в людей різного віку / В.В. Поворознюк. – К.: МОРІОН, 2007. – 220 с.

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

8. Рубин Н.П. Рентгеновская двухэнергетическая остеоденситометрия в диагностике ранних нарушений МП кости и мониторинге лечения постменопаузального остеопороза. Исследование в амбулаторных условиях / Н. П. Рубин // Терапевт. архив. – 2009. – Т. 81, № 1 – С. 29.

9. Скрипникова И.А. Новые подходы к диагностике остеопороза и связанных с ним переломов / И.А. Скрипникова // Профилактическая медицина. – 2009. – № 6. – С. 34-39.

10. Татарчук Т.Ф. Замісна гормональна терапія у профілактиці та лікуванні постменопаузального остеопорозу / Т.Ф. Татарчук, В.В. Поворознюк // Лікування та діагностика. – 2000. – № 4 (1). – С. 62-67.

11. Bauss F. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing / F. Bauss, R. G. Russel // Osteoporos Int. – 2004. – Vol. 15. – P. 423-433.

12. Reid D.M. Once-monthly dosing: an effective step forward / D.M. Reid // Bone. – 2006. – Vol. 38, Suppl. 1. – S. 18-22.

## REFERENCES

1. Dedov II, Melnichenko GA, Belaya ZhE. [Osteoporosis – from acute symptoms of endocrinic diseases to speechless of epidemic XX –XXI century]. Problemy endokrinologii. 2011;1:35-44. Russian.

2. Izmorzheva NV, Popov AA. [Special feachers of women's postmenopausal osteoporosis]. Klinicheskaya meditsina. 2006;3:44-2. Russian.

3. Karkov RS. [Diagnostic and treatment of women's ischemic heart disease]. Tomsk, 2002:190. Russian.

4. Kovalenko VN, Shuba NM, Bortkevich OP. [Pathogenic aspects of osteoporosis development in patients with rheumatoid diseases as a new concept of treatment]. Ukraïns'kiy medychnyj chasopys. 2011;3:43-5. Russian.

5. Povoroznuk VV, Makogonchuk AV, Orlik TV, Dzerovich NI. [Spinal osteoporosis in people of different age]. Ortopediya, tramatologiya i protezirovaniye. 2008;1:75-3. Ukrainian.

6. Povoroznuk VV. [Modern principles of diagnostic and treatment of musculoskeletal system diseases in people of different age]. Kiev, MORION, 2007:220. Ukrainian.

7. Rebrova OU. [Statistic analysis of medical data. Using of program package STATISTICA]. M.: MediaSphera, 2002:312. Russian.

8. Rubin NP. [X-Ray Duoenergetic osteodensitometry in diagnostic of early disorders of bone mineral density and monitoring of postmenopausal osteoporosis treatment. Investigation in ambulatory conditions]. Terapevt. archive. 2009;2(81):29. Russian.

9. Skripnikova IA. [New approaches to osteoporosis diagnostics and bone fractures combined with it]. Profilakticheskaya meditsina. 2009;6:34-5. Russian.

10. Tatarchuk TF, Povoroznuk VV. [Substitutive hormonal therapy in prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis]. Likuvannja ta diagnostyka. 2000;4(1):62-5. Ukrainian.

11. Bauss F, Russel RG. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. Osteoporos Int. 2004;15:423-10.

12. Reid DM. Once-monthly dosing: an effective step forward. Bone. 2006;38:18-4.

Стаття надійшла до редакції  
16.01.2014



УДК 616.613:616.62-008.22-037-054.4

**О.Є. Козачковський<sup>1</sup>,  
І.Л. Височина<sup>2</sup>**

**ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ  
ПІЄЛОЕКТАЗІЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З  
СЕЧОВИМ СИНДРОМОМ**

*КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 1» ДОР<sup>1</sup>  
Дніпропетровськ, 49000, Україна  
ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України»<sup>2</sup>  
КЗ ДМКЛ № 1  
пр. Воронцова, 29-А, 49023, Дніпропетровськ, Україна  
СС "Dnipropetrovsk City Hospital № 1" DRC<sup>1</sup>  
Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"<sup>2</sup>  
Vorontsova str., 29-A, 49023, Dnipropetrovsk, Ukraine  
e-mail: dosia@ua.fm*

**Ключові слова:** *ультразвукова діагностика, діти раннього віку, пієлоектазія, гострий пієлонефрит*  
**Key words:** *ultrasound examination, young children, diseases and malformations of the kidneys, pyeloectasia.*

**Реферат.** Прогностическое значение пиелоектазий у детей раннего возраста с мочевым синдромом. **Козачковский А.Е., Височина И.Л.** Цель исследования: определить прогностическое значение пиелоектазий у детей раннего возраста с мочевым синдромом. Проведено УЗ исследование 192 детей в возрасте от 1 месяца до 2,5 лет, которые проходили сонологическое обследование мочевыводящей системы в связи с появлением мочевого синдрома на фоне течения острых респираторных заболеваний. УЗ исследование мочевыводящей системы выполнялось по стандартизированной методике с помощью ультразвукового сканера «SIEMENS SONOLINE G40» (фирмы Siemens, Германия) с использованием конвексного датчика 2,5-5 МГц и линейного датчика 7,5-10 МГц. Пиелоектазии являются частым сонологическим симптомом у детей раннего возраста с мочевым синдромом (75% исследований). Полученные данные катamnестического наблюдения детей с пиелоектазиями показало, что размеры лоханки более 10 мм являются фактором риска развития острого пиелонефрита.

**Abstract.** The prognostic value of pyeloectasis in infants with urinary syndrome. **Kozachkovsky A.E., Vysochina I.L.** Aim of the study was of to determine prognostic value of pyeloectasias in the structure of urinary system diseases including the frequency of pyeloectasia and its clinical significance in young children at the stage of hospital treatment at the infectious disease department. The diagnosis of the diseases and malformations of the kidneys and the urinary tract ultrasound study of 192 children at the age of 1 month to – 2,5 years was conducted. Ultrasound study of the urinary system was performed by a standardized technique using ultrasound scanner «SIEMENS SONOLINE G40» (company Siemens, Germany) using a 2.5-5 MHz convex probe, and 7.5-10 MHz linear transducer. Pyeloectasias are the most often sonologic symptom in young age children presenting urinary syndrome (75% of researches). Obtained results of catamnestic follow ups showed that sizes of renal pelvis of more than 10 mm are the risk factors for acute pyelonephritis development.

Ехографія в практиці лікаря є доступним, безпечним і неінвазійним методом, який не лише забезпечує та оптимізує діагностику та диференційну діагностику, але й дозволяє прогнозувати перебіг та прогноз розвитку різних захворювань, що оптимізує лікувальні та реабілітаційні заходи в клінічній практиці [2, 4, 9, 11, 14].

Широке впровадження в клінічну практику ультразвукового дослідження (УЗД) нирок і сечовивідних шляхів привело до значного збільшення числа дітей з вчасно виявленими вадами розвитку і поліпшило діагностику запальних та функціональних захворювань сечовивідної системи [1, 3, 13].

Пієлоектазія є одним з найбільш частих сонологічних симптомів у практиці лікаря ультразвукової діагностики при обстеженні нирок у дітей раннього віку і може виступати маркером як різних урологічних захворювань, так і запальних хвороб сечовивідної системи [1, 5, 6, 10, 12], а в частині випадків повністю зникає у віці до 6 - 7 місяців життя дитини, що, насамперед, пов'язано з морфо-функціональною незрілістю сечовивідної системи [4, 8, 9].

Питання щодо оцінки розмірів пієлоектазій та значення цих змін для прогнозування результатів цього стану у дітей і досі залишається спірним, хоча більшість як вітчизняних, так і іноземних

дослідників вважають, що розміри пієлоектазії 6 мм та більше є діагностично значущими, що зумовлює необхідність контролю в динаміці або проведення додаткового обстеження [1, 3, 4, 6, 12].

Мета дослідження: визначити прогностичне значення пієлоектазій у дітей раннього віку з сечовим синдромом.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліджено 192 дитини віком від 1 місяця до 2,5 років, що знаходились на лікуванні в інфекційному відділенні КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 1» ДОР м. Дніпропетровська, у яких показаннями для проведення УЗД сечовивідної системи в умовах стаціонару були прояви сечового синдрому на фоні перебігу гострої респіраторної патології, а саме наявність будь-якого із загально-лабораторних симптомів - лейкоцитурія, бактеріурія, протеїнурія, зміни в аналізі сечі за Нечипоренком; позитивне бактеріовиділення при мікробіологічному дослідженні сечі на стерильність [8].

УЗД сечовивідної системи виконувалося за допомогою УЗ сканера «SIEMENS SONOLINE G40» (фірми Simens, Германія) з технічними характеристиками: наявність конвексного датчика 2,5-5 МГц та лінійного датчика 7,5-10 МГц. УЗ обстеження всіх дітей раннього віку проводили за стандартизованою методикою з оцінкою результатів сагітальних, корональних і поперечних зрізів при скануванні. Розмір балії та її положення визначали при поперечному скануванні, доповнюючи його в сумнівних випадках корональними [2, 4, 6].

Статистична обробка отриманих результатів проводилась на персональному комп'ютері з використанням пара- та непараметричних методів статистичної обробки [7].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристика дітей, які брали участь у цьому дослідженні, за віком та статтю наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика обстежених дітей за віком та статтю

Стать	Вік дітей			Всього
	1 - 12 місяців	1 - 2 роки	2 - 2,5 роки	
Хлопчики	87	20	8	115
	45,3%	10,4%	4,2%	59,9%
Дівчатка	44	19	14	77
	23%	9,9%	7,3%	40,1%
Всього	131	39	22	192
	68,3%	20,3%	11,5%	100%

За нашими даними, серед дітей раннього віку, які знаходились на лікуванні в інфекційному відділенні, мали прояви сечового синдрому та були обстежені з використанням УЗД, превалювали діти від 1 до 12 місяців життя (68,3%), за статтю ознакою – хлопчики (59,9% всіх спостережень).

Залежно від строків розвинення сечового синдрому на фоні перебігу гострого респіраторного захворювання, УЗ обстеження сечовивідної системи у цих дітей у більшості випадків (53%) проводили на 3-5 добу перебування у стаціонарі, до третьої доби перебування у стаціонарі оглянуто 42% пацієнтів та у 5% випадків ехографічне дослідження проводили пізніше 5 та до 7 доби перебування у стаціонарі.

Аналіз структури шифрів клінічних діагнозів з історій хвороб обстежених дітей раннього віку з сечовим синдромом, яким було проведено УЗ обстеження, показав, що лише в 64 з них (33,3% цього дослідження, перша група спостереження) мав місце гострий пієлонефрит, перебіг якого характеризувався різними ехопроявами структурних порушень нирок.

У більшості наших спостережень (26 дітей, 40,6% випадків) УЗД проявами гострого пієлонефриту у дітей раннього віку було збільшення в 1,5-2 рази від показників вікової норми розмірів нирок (частіше однобічне), зниження ехогенності паренхіми з її потовщенням, згладжування кортико - медулярного диференціювання паренхіми, гіперехогенність, нерівномірне потовщення

стінок збірного комплексу та пієлоектазії, діаметр яких був від 6 до 18 мм.

У 20,4% випадків цього спостереження (13 дітей першої групи спостереження) єдиними ехографічними проявами структурних порушень нирки у хворих з гострим пієлонефритом були ознаки підвищеної ехогенності стінок збірного комплексу, їх потовщення і шарувата структура без змін паренхіми, при цьому просвіт збиральної системи нирок не перевищував фізіологічні показники за віком (не більше 5 мм). В інших 25 дітей (39%) з першої групи спостереження не було зареєстровано УЗД – проявів активності гострого пієлонефриту.

Узагальнення вищенаведених результатів дозволяє констатувати, що, на жаль, у дітей раннього віку перебіг гострого пієлонефриту не завжди супроводжується ехопроявами структурних

порушень нирок, що дещо знижує значущість УЗ дослідження при верифікації такого діагнозу і збігається з результатами інших дослідників [1, 3, 7, 12].

До другої групи спостереження увійшли 118 дітей раннього віку з проявами сечового синдрому (61,5%) з виявленими при УЗ обстеженні пієлоектазіями без розвитку гострого пієлонефриту.

За розмірами розширення балії ці діти були розподілені на 2 підгрупи: перша – діти з пієлоектазією, яка в діаметрі була більша за 10 мм (67%; n=79) та друга підгрупа (33%; n=39) – діти, що мали пієлоектазію, діаметр якої не перевищував 6 мм.

Розподілення дітей другої групи спостереження за їх віком та розміром балії наведено в таблиці 2.

*Таблиця 2*

**Розподіл дітей другої групи спостереження за віком та розміром пієлоектазії**

Вік дітей	Розмір пієлоектазії				Всього	
	1 група - більше 10 мм		2 група - 6 мм та менше			
1 - 12 місяців	47	59%	19	49%	73	56%
1 - 2 роки	21	27%	13	33%	25	29%
2 - 2,5 років	11	11%	7	18%	20	15%
<b>Всього</b>	<b>79</b>	<b>67%</b>	<b>39</b>	<b>33%</b>	<b>118</b>	<b>100%</b>

За даними таблиці 2 видно, що при УЗ обстеженні найчастіше пієлоектазії реєструвались у дітей віком від 1 до 12 місяців життя (73 дитини, 56%) та у 67% даних спостережень (79 дітей) за розмірами збиральної системи, пієлоектазії перевищували 10 мм. Також треба відзначити, що серед всіх дітей другої групи спостереження 13 дітей (15%) мали інформацію про наявність пієлоектазій в анамнезі - у більш ранньому віці, що документально засвідчувалось в історіях розвитку цих дітей до моменту цього УЗ обстеження.

На сьогодні виявлення при УЗ обстеженні нирок балії, розміри якої більше 10 мм, за рекомендаціями Гуревич А.И. (2005); Арениной Н.Ю. (2011) та ін. дослідників, є показаннями для проведення контрольних ехографічних досліджень з огляду на ризик розвитку гострих пієлонефритів у цих дітей за рахунок анатомічної складової цього феномену, що пов'язано з різним ступенем порушення відтоку сечі [1, 3, 4, 10]. Також у практиці лікаря виявлення пієлоектазій різних

розмірів, визначених при УЗ дослідженні нирок у дітей раннього віку, може бути предиктом формування гідронефротичної трансформації нирки або одним з перших проявів вроджених вад нирок [2, 5, 8, 14]. Вищевикладене зумовило необхідність проведення катамнестичного спостереження за дітьми раннього віку з виявленими при УЗ обстеженні пієлоектазіями різних розмірів.

Катамнестичний аналіз оцінки значущості розмірів пієлоектазій показав, що діти з виявленими пієлоектазіями, розмір яких не перевищував 6 мм (друга група спостереження), лише у 5% випадків реалізовували перебіг гострих пієлонефритів у строки понад 6 тижнів після УЗ обстеження в стаціонарі.

Кожна п'ята дитина (19% наших спостережень) з першої групи спостереження (діти з пієлоектазіями понад 10 мм) у строки від 3 тижнів до 6 місяців після виписки зі стаціонару була спрямована на повторне УЗ обстеження з приводу розвитку гострого пієлонефриту.



За нашими даними, у 10 дітей з першої групи спостереження (12,7%) за результатами проведеного додаткового рентгенологічного дослідження мало місце порушення відтоку сечі різного ступеня виразності, при чому у 8 серед цих десяти пацієнтів пієлоектазію було діагностовано ще в періоді новонародженості.

Статистична обробка отриманих нами результатів дозволяє констатувати наявність вірогідно високого ризику (BP=3,8) розвитку гострих пієлонефритів у дітей з пієлоектазіями, діаметр яких перевищує 10 мм (p<0,05).

#### ВИСНОВКИ

1. Серед дітей раннього віку з ГРЗ та сечовим синдромом при проведенні ультразвукового

дослідження у 75% випадків виявляються пієлоектазії.

2. Діагностична значущість пієлоектазій у дітей раннього віку з сечовим синдромом залежить від їх розмірів, а саме: високий ризик розвитку гострого пієлонефриту мають діти з пієлоектазіями понад 10 мм (BP=3,8; p<0,05).

3. На фоні перебігу ГРЗ та сечового синдрому серед дітей раннього віку у 33,3% випадків розвивається гострий пієлонефрит, УЗ характеристика якого лише у 53,1% випадків супроводжуються ехоструктурними проявами порушень нирок.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аренина Н.Ю. Особенности мочеуделительной функции плода при различных вариантах пренатального течения пиелоектазии: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Н.Ю. Аренина. – Саратов, 2011 – 25 с.

2. Васильев А.Ю. Ультразвуковая диагностика в неотложной детской практике / А.Ю. Васильев, Е.Б. Ольхова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 832 с.

3. Гуревич А.И. Комплексное ультразвуковое обследование детей раннего возраста с пиелоектазией / А.И. Гуревич // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 5. – С. 51-56.

4. Детская ультразвуковая диагностика в уро-нефрологии / М.И. Пыков, А.И. Гуревич, А.В. Труфанова [и др.] – М.: Из-во Видар – М, 2007. – 200 с.

5. Диагностические критерии функционального и органического поражения лоханочно-мочеточникового сегмента у новорожденных / Т.В. Красовская, М.В. Левитская, Н.В. Голоденко [и др.] // Детская хирургия. – 2002. – № 2. – С. 17–20.

6. Квятковский Е.А. Ультрасонография и доплерография в диагностике заболеваний почек / Е.А. Квятковский. – Днепропетровск, 2005. – 316 с.

7. 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.

8. Папаян А.В. Неонатальная нефрология / А.В. Папаян, И.С. Стяжкина. – СПб.: Питер, 2002. – 448 с.

9. Ультразвуковая диагностика в неонатологии / под ред. И.В. Дворяковского, Г.В. Яцык // Атмосфера. – М., 2012. – С. 88-91.

10. Ультразвуковая диагностика в оценке пиелоектазий у детей / И.С. Мавричева, И.В. Дворяковский, Т.В. Сергеева, Г.М. Дворяковская // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 2. – С.50-54.

11. De Bruyn R. Pediatric Ultrasound / R. De Bruyn. – Edinburgh: Ch. Livingstone, 2005.- 373 p.

12. Mild pyelectasis diagnosed by prenatal ultrasound is not a predictor of urinary tract morbidity in childhood [H.A. Damen-Elias, S.E. Luijnenburg, G.H. Visser, P.H. Stoutenbeek [et al.] // Prenat. Diagn. – 2005. – Vol. 25, N 13. – P.1239-1247.

13. Renal ultrasonography in infants with hydronephrosis / J. Svitac, M. Zibolen, J. Kliment, J. Buchanec // Int.Urol.- 2001. – Vol. 33, N 3. – P. 431-433.

14. Hélénon O. Techniques et résultats de l'échodoppler dans l'exploration de la vascularisation rénale et de l'appareil urinaire / O. Hélénon, J.-M. Correas // EMC - Radiologie – 2005 – Vol. 2, N 4. – P. 367-412.

## REFERENCES

1. Arenina NYu. [Features of fetal urinary function in different variants of prenatal pyeloectasia course]. Saratov: Avtoreferat na soiskanie uchenoy stepeni k.med.n. 2011:25. Russian.

2. Vasil'ev AYu, Ol'khova EB. [Ultrasound in emergency pediatric practice]. Moskva: GEOTAR-Media. 2010:832. Russian.

3. Gurevich AI. [Integrated ultrasound examination in infants with pyeloectasia]. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika. 2005;5:51-56. Russian.

4. Pykov MI, Gurevich AI, Trufanova AV. [Children ultrasound diagnostics in Uro-nephrology]. M.: Izdatel'stvo Vidar. 2007:200. Russian.

5. Krasovskaya TV, Levitskaya MV, Golodenko NV. [Diagnostic criteria of functional and organic lesions of PPU segment in infants]. Detskaya khirurgiya. 2002;2:17–20. Russian.

6. Kvyatkovskiy EA. [Ultrasonography and Doppler sonography in the diagnosis of kidney disease]. Dnepropetrovsk. 2005:316. Russian.

7. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. [Statistical methods in biomedical research using Excel]. K.: Morion. 2000:320. Russian.

8. Papayan AV, Styazhkina IS. [Neonatal nephrology]. Spb: Piter. 2002:448. Russian.

9. Dvoryakovskogo IV, Yatsyk GV. [Ultrasound diagnosis in neonatology]. Moskva: Atmosfera. 2012:88-91. Russian.

10. Mavricheva IS, Dvoryakovskiy IV, Sergeeva TV, Dvoryakovskaya GM. [Ultrasound in the assessment of children's pyeloectasis]. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika. 2002;2:50-54. Russian.

11. De Bruyn R. Pediatric Ultrasound. Edinburgh: Ch. Livingstone. 2005:373.

12. Damen-Elias HA, Luijnenburg SE, Visser GH, Stoutenbeek PH, TP de Jong. Mild pyelectasis

diagnosed by prenatal ultrasound is not a predictor of urinary tract morbidity in childhood. Prenat Diagn. 2005;25(13):1239-47.

13. Svitac J, Zibolen M, Kliment J, Buchanec J. Renal ultrasonography in infants with hydronephrosis. Int. Urol. 2001;33(3):431-3.

14. Hélon O, Correas J-M. Techniques et résultats de l'échodoppler dans l'exploration de la vascularisation rénale et de l'appareil urinaire. EMC – Radiologie. 2005;2(4):367-412.

Стаття надійшла до редакції  
04.11.2013



УДК 616.33-00 6:616.329-033.2[07-084:615.849.11:615.874.2:615.28]

**Ю.А. Филиппов,  
В.М. Тютюнник\***

### **РАК ЖЕЛУДКА С ПЕРЕХОДОМ НА ПИЩЕВОД. ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ СПЕЦИАЛЬНЫМИ МЕТОДАМИ**

*Областная клиническая больница им. И.И. Мечникова  
консультативная поликлиника  
пл. Октябрьская, 14, Днепропетровск, 49005, Украина  
Международный Информационный Нобелевский Центр\*  
ул. Монтажная, 3, Тамбов, 392000, Российская Федерация  
Regional Clinical Hospital named after II Mechnikov  
consultative clinic  
Octyabrskya sq., 14, Dnepropetrovsk, 49005, Ukraine  
e-mail: 0503200104@mail.ru  
International Information Nobel Centre\*  
Montazhnaya str., 3, Tambov, 392000, Russian Federation*

**Ключевые слова:** хирургическое лечение, рак желудка, пищевод, метастазы  
**Key words:** surgical treatment, cancer of the stomach, gullet, metastases

**Реферат.** Рак шлунка з переходом на стравохід. Діагностика, лікування та попередження спеціальними методами. Філіппов Ю.О., Тютюнник В.М. Захворювання на рак шлунка займає провідне місце в структурі онкологічної патології в Україні і в світі. У статті узагальнені власні результати та літературні дані щодо діагностики, лікування і попередження раку шлунка. Авторами проаналізований досвід та визначена специфіка багаторічного лікувально-діагностичного підходу для хворих на рак шлунка з переходом на стравохід. Проведення перед- і післяопераційної рослинної цитостатичної терапії та криохірургічних дій під час оперативного лікування у пацієнтів з розповсюдженням пухлинного процесу дозволяє статистично достовірно поліпшити 3-х і 5-річну виживаність хворих.

**Abstract.** Stomach cancer involving esophagus. Diagnosis, treatment and prevention by specific methods. Filippov Yu.O., Tyutyunnik V.M. Stomach cancer is a leader in the structure of cancer pathology in Ukraine and in the world. This paper summarizes own results and literature data on diagnosis, treatment and prevention of stomach cancer. Authors analyzed the experience and specific features of long-term treatment and diagnostic approach to patients with stomach cancer involving esophagus. Conducting pre-and postoperative cytostatic herbal therapy and cryosurgical operations during surgical treatment in patients with spread of tumor process allows to statistically significantly improve 3-and 5- year survival of patients.

Рак желудка с переходом на пищевод не является самостоятельной нозологической единицей, а искусственно выделяется в силу некоторых его анатомических и клинических особенностей, и, главное, из-за выработавшейся специфики лечебного подхода [9].

Важно остановиться на особенностях данной патологии.

Локализация опухоли в проксимальных отделах желудка наблюдается по нашим данным в 70% случаях, а по данным литературы – в 15% случаях. Учитывая заболеваемость раком желудка в Украине, это выливается в показатель заболеваемости около 5 на 100 тысяч населения, что сопоставимо с заболеваемостью раком пищевода или опухолями опорно-двигательного аппарата [1, 9].

Выделяют рак кардии, кардиоэзофагальный и гастроэзофагальный рак. Эта классификация во многом условна и отражает стадии опухолевой прогрессии.

С точки зрения анатомии довольно условно и само выделение кардии желудка. Четким анатомическим образованием является пищеводно-желудочный переход, где находится граница между многослойным плоским эпителием пищевода и однослойным железистым эпителием желудка.

Участок кардиального отдела желудка шириной около 2 см кольцевидно схватывает линию пищеводно – желудочного перехода. Кардия, как известно, осуществляет замыкательную функцию, препятствующую желудочно – пищеводному рефлексу посредством мощных циркулярных волокон мышечного слоя. Кардия желудка имеет несколько анатомических особенностей. Задняя стенка его лишена брюшины. Она прочно фиксирована к внутрибрюшинной фасции соединительнотканью элементами и контактирует с ножками диафрагмы и телом поджелудочной железы. Здесь же заканчивается желудочно - поджелудочная связка, и к малой кривизне желудка подходит левая желудочная артерия, которая окружена паракардиальными лимфатическими узлами. Здесь во время оперативного вмешательства мы встретили технические трудности при выделении и удалении опухолей. У 5 пациентов в 1985 г. во время операции не были учтены эти анатомические особенности. Летальный исход наступил в первые полгода после операции у всех 5 пациентов. Пятеро других были оперированы в хирургическом центре. Недостаточная квалификация персонала реанимационного отделения и технические трудности во время операции привели

к острым ранним послеоперационным осложнениям и летальному исходу [7, 8].

Другой особенностью является чрезвычайно высокая пролиферативная и функциональная активность слизистой оболочки желудка в области кардии и смежных отделов дна, проксимальных отделов малой кривизны и тела желудка – здесь вырабатывается основное количество соляной кислоты и пепсина.

В последующие годы в 2-х случаях мы встретились во время операции со сложным кардиальным раком. Рак, возникающий непосредственно в кардии желудка, принято называть кардиальным [9].

В наших случаях опухоль в стенке желудка распространялась в оральном направлении. По мере роста кардиальный рак прорастает в пищеводно-желудочный переход и врастает в стенку пищевода, поражая вначале брюшную его часть, а затем и наддиафрагмальную и, таким образом, становится кардиоэзофагальным раком [9]. Мы имели три подобных случая (Ю. Филиппов, 2011). В других случаях рак, первично развившийся в теле желудка или в антральной части, по мере распространения переходит на кардию (гастрокардиальный рак) и затем врастает в пищевод – гастроэзофагальный рак. В 2013 – 2014 гг. мы проводили лечение у двух пациентов (ж. – 69 лет и м. – 69 лет) с подобной формой рака. В течение 2-х лет в первом случае, и в течении полугодия, во втором случае, мы имеем надёжный результат лечения и общего состояния здоровья пациентов.

Наиболее часто рак желудка наблюдается в антральном отделе (60 –70%), реже на малой кривизне (10-15%), в кардиальном отделе (8-10%), на передней и задней стенке (2-5%), большой кривизне (1%), дне желудка (1%) [3].

По внешнему виду раки желудка могут быть полипозными (грибовидный) с выраженным эндогастральным ростом, размером от горошины до огромного узла (мы имели 6 таких наблюдений); с блюдцеобразным изъязвленным с четкими границами и валикообразно приподнятыми краями; язвенно-инфильтративным, симулирующим обычную хроническую язву; диффузным, сопровождающимся фиброзным утолщением стенки всего желудка или, преимущественно, пилорической части. Язвенно-инфильтративный и диффузный рак имеют наиболее злокачественное течение, чаще дают метастазы и менее благоприятны в прогностическом отношении [3].

Обращаем внимание на наши наблюдения (5 случаев): на блюдцеобразный изъязвленный рак

с четкими границами и валикообразно-приподнятыми краями (в одном наблюдении мы имели прободение опухоли в центральной её части). Рак желудка в данных случаях возник без предшествующего заболевания. Процесс возникновения и развития рака до 1 стадии длился до 10 лет (в 2 случаях - до 11 лет), а течение заболевания (без лечения) от 1 стадии заболевания до летального исхода зависит от митотической активности опухоли и продолжается в среднем 2-3 года.

Кроме того, нами отмечено, что ранняя диагностика, как правило, носила случайный характер. Для планомерного выявления заболевания обязательно проводится функциональное исследование органов и систем организма, особенно у тех лиц, которые выделены из всей популяции населения как группы высокого риска [7].

По микроскопической картине все формы рака желудка можно разделить на две основные группы: недифференцированные и дифференцированные. К недифференцированным относятся диффузные полиморфно-клеточные раки, не образующие определённых гистологических структур. Их разновидность – мелко- или крупноклеточный рак. Дифференцированные раки более разнообразны и включают следующие формы: железистый рак (аденокарцинома), солидный (альвеолярный) рак, фиброзный рак (скирр), смешанные и редкие формы [3, 9].

Исходя из эпителия слизистой оболочки, опухоль постепенно захватывает все слои желудка (раковые клетки могут распространяться также по лимфатическим сосудам).

Местное распространение раковой опухоли происходит по типу ползущей инфильтрации, главным образом в подслизистом слое. Особо важное значение имеет переход рака желудка на двенадцатиперстную кишку и пищевод [3, 9].

В редких случаях наблюдается плоскоклеточный рак, возникающий из эктопированного плоского эпителия пищевода. Макроскопически наиболее часто отмечается смешанная форма роста, реже – эндофитная, редко – экзофитная.

Опухоль редко ограничивается слизистой, подслизистой и мышечными слоями и при относительно небольших размерах прорастает в серозную оболочку, малый сальник и левую долю печени и, особенно часто, из внебрюшинной части врастает в ножки диафрагмы, тело поджелудочной железы и далее в брыжейку поперечной ободочной кишки [3, 9, 11].

Рак проксимальных отделов желудка достаточно быстро и часто метастазирует в па-

ракардиальные лимфатические узлы, а затем – в чревные, селезёночной артерии, печеночной артерии, ворот печени и парааортальные [3, 9]. Мы имели в 3-х наблюдениях метастазы парааортальные узлы. Имела место трудная картина диагностики, лечение заболевания, и только функциональная диагностика функции раковых точек позволила констатировать прогрессирование ракового процесса [7, 8].

При врастании в пищевод метастазирование происходит в параэзофагеальные лимфатические узлы, затем и лимфатические узлы средостения; отмечается высокий, вплоть до шейного отдела раковый лимфангоит в подслизистом слое пищевода [3, 9].

Гематогенные метастазы в печени наблюдаются довольно часто.

При прорастании серозной оболочки диссеминируют имплантационные метастазы по париетальной и висцеральной брюшине [3].

Классификация по системе TNM та же, что и для рака других отделов желудка, при этом врастание в пищевод не квалифицируется, как врастание в соседний орган [3, 9].

Клиника рака кардии и кардиоэзофагального рака специфична. Наиболее ранним симптомом является дисфагия.

Даже при относительно небольших размерах опухоли поражение кардиального жома и особенно пищевода вызывает нарушение нормального акта прохождения пищи. Дисфагия обычно бывает в начале транзиторной, проявляющейся периодически при спешной еде или при приеме особенно грубой пищи, а через 1-2 мес. становится постоянной, а затем и полной, при которой больные не в состоянии выпить даже незначительное количество воды [3, 9].

Мы наблюдали пациентку 30 лет с незначительной дисфагией, которая заметила во время еды, что кусочки яблока как будто за что-то цепляются. Примечательно, что отец пациентки и дед также имели распространенный рак желудка, от которого и умерли [8, 10]. Развитие дисфагии сопровождалось похудением только через 6 месяцев после первичного осмотра. Болевой синдром появляется достаточно рано при локализации опухоли в области задней стенки проксимальных отделов желудка.

При гастрокардиальном и гастроэзофагальном раке дисфагия обычно бывает самым поздним симптомом, так как поражению кардии и пищевода предшествует длительное распространение опухоли в «немых» зонах желудка – в области тела и дна.

При этом раннее проявление опухоли относятся к «синдрому малых признаков», которые, как правило, долго не вызывают у больных должного беспокойства. В итоге – поздняя обращаемость к врачу. Очень часто на момент постановки диагноза уже имеется тотальное поражение желудка с распространением на нижнюю часть пищевода и вращение в начальный отдел двенадцатиперстной кишки [3, 9]. Мы имели 12 таких наблюдений за период 2010-2013 гг.

Постановка диагноза обычно не представляет особых сложностей. Рентгенологическое исследование пищевода и желудка в сочетании с эзофагогастроскопией и патологическим исследованием биопсийного материала позволяет выявить рак и составить детальное представление о его характере и распространении [3, 9].

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости является важным дополнительным методом исследования, позволяющим установить наличие регионарных и отдаленных метастазов. В ряде случаев показательна также компьютерная томография, которая позволяет диагностировать распространение опухоли на соседние ткани и органы [9]. За прошедшие 2 года мы наблюдали у 5 пациентов распространение опухоли на печень, кости, толстую кишку, щитовидную железу, кожу.

Диагностические трудности иногда возникают при дифференцировании рака желудка с переходом на пищевод и рака нижней части пищевода, кардиоспазма, ахалазии кардии, язвы кардии, лимфомы желудка [3, 9]. Мы наблюдали тяжелую ахалазию пищевода у пациента 20 лет, требовавшую длительного бужирования. Лимфомы желудка имели место у 7 пациентов в течении 5 лет наблюдений (2005-2010 гг).

При значительном сужении нижней части пищевода опухолью нередко невозможно изучить состояние желудка ни эндоскопически, ни рентгенологически. Важно учитывать при этом результаты патогистологического исследования ткани, взятые из края опухоли [3, 9].

Ранний рак кардии, особенно эндофитную его форму, трудно отличить от кардиоспазмы или ахалазии кардии [3, 9]. В этом случае в наших 4 наблюдениях поставить правильный диагноз помогла диагностическая лапароскопия, еще и с учетом того, что у одного пациента 42 лет практически не было жалоб, указывающих на тотальное поражение участков желудочно-кишечного тракта и обсеменение брюшины.

Хронические язвы и рак можно разграничить только после патологического исследования биопсийного материала. Нами выявлена была

хроническая язва желудка диаметром 12 см у пациента 68 лет. Проведено консервативное лечение.

Нами изучена литература по вопросу лечения за прошедшие 70 лет. Единственно эффективный метод лечения – хирургический.

При кардиоэзофагеальном раке с целью антибластики показано включение в схему лечения предоперационного облучения. Лучевую терапию проводят методикой дистанционного облучения по интенсивно-концентрационной методике до COD 25-30 гр. Операцию выполняют через 24-48 час. после окончания радиотерапии [9].

Оперативные вмешательства при раке кардии, кардиоэзофагеальном, гастрокардиальном и гастроэзофагеальном раке необходимо выполнять только из торакоабдоминального доступа. Этот доступ обеспечивает соблюдение всех принципов онкологического радикализма и создает технические условия для резекции опухоли в пределах здоровых тканей (в первую очередь, пересечение пищевода практически на любом уровне) [9].

В настоящее время мы проводим лечение пациенту 70 лет, продолжительность операции – 12,5 часов. На отдельном этапе операции пришлось прибегнуть к «кускованию» опухоли. Родственники больного оповещены о раннем неблагоприятном исходе. Нами начата комплексная противоопухолевая терапия: темодал (ТЕМОДАЛ – 5 мг) в течении 8 недель (электронные копии препарата; сахарная крупка по 1 шт. 3 р/день); стеллария (по 10 капель 3 р/день); кониум Д-6 (по 10 капель 3 р/день); черничная паста по 1 столовой ложке 3 р/день со стаканом кефира или сливового сока; цитофил-4 и цитофил-13 по 10 капель 3 р/день 3 месяца; специальная противораковая диета [4, 6, 8]. При указанной терапии самочувствие больного вполне удовлетворительное, водит автомобиль, показатели крови клинические, биохимические без отклонений после сложной операции, каковой является при кардиоэзофагеальном раке проксимальная резекция желудка и нижней части пищевода. Уровень пересечения пищевода 5 см от верхнего края опухоли, уровень пересечения желудка 7 см от нижнего её края (эндофитный рост опухоли). В подобных случаях и при применении криохирургического метода (6-8 воздействий во время операции при T -190°C) пятилетняя выживаемость превышает 45%. Наблюдения продолжаются [2, 5, 11].

В неоперабельных случаях выполняются паллиативные и симптоматические операции,

направленные на устранение голодания больного (обходные пищеводно-желудочные и пищеводно-кишечные анастомозы, гастро-еюностомия). В этих случаях надежная активная жизнь до 3,5 лет обеспечивается при расширении цитостатической терапии до 6 месяцев в год [7, 8].

Таким образом, методика комбинированного лечения рака желудка с переходом на пищевод с применением лучевой терапии и природной химиотерапии позволяет достоверно снизить выра-

женность клинических проявлений опухолевого заболевания и улучшить отдаленные результаты лечения [7]. Проведение пред- и послеоперационной растительной цитостатической терапии и криохирургических воздействий во время оперативного лечения у пациентов с распространенностью опухолевого процесса позволяет статистически достоверно улучшить 3-х и 5-летнюю выживаемость.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными заболеваниями и смертность от них населения стран СНГ в 1995 г./Е. М. Аксель, В.В. Двойрин, Н.Н. Трапезников. – М., 1996. – 286.
2. Власенко Д.Л. Оптимизация лечения местнораспространенного рака дистального отдела желудка путем применения предоперационной лучевой терапии / Д.Л. Власенко // Науч.-практ. журнал Донецкого обл. противоопухолевого центра. – 2009. – № 3-4. – С. 254-259.
3. Рак желудка / Г.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко // Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. – Санкт-Петербург, 1997 – С. 396-402.
4. Лекарственные растения в онкологии / В.Ф. Корсун, К.А. Трескунов, Е.В. Корсун, А. Мицконас // Руководство по клинической фитотерапии. – М., 2007 – С. 303-310.
5. Основы криохірургії / Г.В. Бондар, Н.Н. Корпан, Ю.А. Филиппов [та ін.]. – К.: 2005. – С. 130-161.
6. Растительные ресурсы СССР. – Л.: Наука, 1990 - Т.5 – С. 17-19.

7. Филиппов Ю.А. Информационные методы в диагностике и терапии при раке желудка / Ю.А. Филиппов // Сб. науч. работ. «Информационные системы и процессы». – М.: Изд-во МИНЦ «Нобелистика», 2011 – С. 67-73.
8. Филиппов Ю.А. Информационно-энергетическая технология диагностики заболеваний в неотложной гастроэнтерологии / Ю.А. Филиппов // Неотложная гастроэнтерология: руководство для врачей. – Днепропетровск, 2004 - С. 299-338.
9. Шалимов С.А. Справочник по онкологии / С.А. Шалимов. – К.: Здоров'я, 2008 – С. 420-425.
10. Filippov Yu.A. Gastric cancer disease. New diagnosis and treatment options / Yu.A. Filippov, N.N. Korpan // Gastric cancer in the world 2003: proceeding of Intern. Gastric Cancer Congr. – 2003 – P. 150.
11. Korpan N.N. Development and place of minimal invasive cryosurgery in the treatment of gastric cancer / N.N. Korpan // Gastric cancer in the world: proceedings of Intern. Gastric Cancer Congr. – 2003. – P. 73.

## REFERENCES

1. Aksel' EM, Dvoyrin VV, Trapeznikov NN. [The incidence of malignant diseases and mortality from them in CIS countries in 1995] M., 1996:286. Russian.
2. Vlasenko DL. [Optimization of treatment of locally advanced cancer of the distal stomach by application of preoperative radiotherapy]. Scientific journal of the Donetsk regional center antitumor. 2009;3-4:254-9. Russian.
3. Grigor'ev GYa, Yakovenko EP. [Stomach cancer]. Diagnosis and treatment of diseases of the digestive. Sankt-Peterburg. 1997:396-402. Russian.
4. Korsun VF, Treskunov KA, Korsun EV, Mitskonas A. [Medicinal plants in Oncology]. Manual of Clinical Phytotherapy. M. 2007:303-10. Russian.
5. Bondar GV, Korpan NN, Filippov YuA. [Bases of cryosurgery]. Kiiiv. 2005:130-61. Russian.
6. Plant Resources of the USSR. Nauka. 1990;5:17-19. Russian.

7. Filippov YuA. [Information methods in diagnosis and therapy of gastric cancer]. Sat. scientific. work. «Information systems and processes». Izdotel'stvo MINTS «Nobelistika». 2011:67-73. Russian.
8. Filippov YuA. [Information-energy technology in the diagnosis of diseases in emergency gastroenterology]. Emergency gastroenterology: a guide for physicians. Dnepropetrovsk. 2004:299-338. Russian.
9. Shalimov SA. [Handbook of Oncology]. Kiev. «Zdorov'ja». 2008:420-5. Russian.
10. Filippov YuA, Korpan NN. Gastric cancer disease. New diagnosis and treatment options. Gastric cancer in the world 2003: proceeding of Intern. Gastric Cancer Congr. 2003:150.
11. Korpan NN. Development and place of minimal invasive cryosurgery in the treatment of gastric cancer. Gastric cancer in the world: proceedings of Intern. Gastric Cancer Congr. 2003:73.

Стаття надійшла до редакції  
03.02.2014

**А.А. Гударьян,  
Н.Г. Идашкина,  
С.В. Ширинкин**

## **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕЗОРБИРУЕМЫХ МЕМБРАН ИЗ ПОЛИМОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ И КОЛЛАГЕНА ПРИ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ У БОЛЬНЫХ ПЕРИИМПЛАНТИТОМ**

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»  
кафедра хирургической стоматологии, имплантологии и пародонтологии  
(зав. - д. мед. н, проф. А.А. Гударьян)  
Днепропетровск, 49044, Украина  
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"  
Oral surgery, implantology and periodontology department  
Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: gudaryan@list.ru*

**Ключевые слова:** *периимплантит, направленная регенерация костной ткани, мембраны из полимолочной кислоты*

**Key words:** *periimplantitis, directed bone regeneration membranes from, polylactic acid*

**Реферат.** Порівняльна ефективність використання резорбуючих мембран з полімолочної кислоти й колагену при регенерації кісткових дефектів у хворих на періімплантит. Гудар'ян О.О., Идашкина Н.Г., Ширинкин С.В. У статті наведено результати порівняльного вивчення ефективності застосування розподільних мембран з полімолочної кислоти й колагену при проведенні спрямованої регенерації кісткової тканини у 22 хворих на періімплантит. Мета дослідження: проведення порівняльної клініко-рентгенологічної ефективності використання мембран з ПМК і колагенових мембран для усунення кісткових дефектів альвеолярної кістки у хворих на періімплантит у клінічних умовах. Виявлено, що залежно від використаного типу мембран приріст кісткової тканини перебігає не однаково. Хірургічне втручання при лікуванні періімплантиту з використанням остеоіндуктивного засобу «Bio-Oss» і мембран з ПМК дозволяє досягти повного відновлення кістки в ділянці кісткових дефектів у 90,9 % хворих проти 63,63 % випадків застосування мембран з колагену. Таким чином, відновлення кістки в ділянці кісткових дефектів при періімплантитах досягається більш повноцінно при застосуванні мембран з ПМК, ніж при застосуванні мембран з колагену.

**Abstract.** Comparative effectiveness of using resorbable membranes of polylactic acid and collagen in regeneration of bone defects in patients with periimplantitis. Gudaryan A.A., Idashkina N.G., Shirinkin S.V. The article presents the results of comparative study of effectiveness of usage of separation membranes from polylactic acid (PLA) and collagen in carrying out targeted regeneration of bone tissue in 22 patients with periimplantitis. Purpose: To conduct a comparative clinico-radiological efficiency of PLA membrane and collagen membranes in removing bone defects of the alveolar bone in patients with periimplantitis in clinic. It was found that depending on the type of membrane, bone tissue growth occurs not in the same way. Surgery in treatment of periimplantitis using osteo-inducing agent «Bio-Oss» and PLA membranes allows to reach full recovery of bone in bone defects in 90.9 % of patients versus 63.63 % of cases with collagen membranes. Thus, reconstitution of bone in bone defects in periimplantitis is more of full value in using PLA membranes than with membranes from collagen.

Внедрение инновационных технологий в практику хирургической стоматологии существенно расширило показания к использованию метода дентальной имплантации и позволило достигнуть значительных успехов в реабилитации больных с адентией. Однако, несмотря на несомненные успехи современной имплантологии, вопросы профилактики и лечения воспалительных осложнений, возникающих при дентальной внутрикостной имплантации, остаются актуальными и требуют детального рассмотрения. Согласно литературным данным,

в клинической практике постимплантационные периимплантиты встречаются в 28-56% случаев и занимают первое место среди всех возможных осложнений дентальной имплантации [6, 10]. По данным анализа литературы, проведенного Herbert Deppe et al. (2013), вследствие периимплантита ежегодно «не выживает» от 12 до 43% имплантатов [9]. Следует учесть, что следствием воспалительно-деструктивного процесса, развивающегося в периимплантационных тканях, является прогрессирующая убыль альвеолярной кости, что, в свою очередь, создает

дополнительные сложности при дальнейшем планировании и осуществлении оперативных этапов, связанных с реимплантацией, вплоть до невозможности повторного использования метода дентальной имплантации.

В последние годы на хирургическом этапе дентальной имплантации для моделирования и ремоделирования костной ткани альвеолярного отростка успешно применяется метод направленной регенерации костной ткани, предусматривающий использование различного типа разделительных мембран. При этом особую актуальность имеют такие мембраны, которые в период восстановления костных структур позволяют длительное время надежно ограничивать и восстанавливать анатомическую область дефекта, и, соответственно, предотвращать вращение эпителия в моделируемый участок, способствуя полноценному остеогенезу [1, 8]. Традиционно для этих целей используют нерезорбируемые мембраны, которые в большей степени, чем резорбируемые, способны обеспечить постоянство формы и объем восстанавливаемого участка даже при обширных дефектах. Наиболее широко используемые резорбируемые коллагеновые мембраны не обладают жесткостью и начинают претерпевать структурные изменения сразу после наложения их поверх костного дефекта, вследствие чего не всегда удается воссоздать анатомическую форму тканей, особенно при одностеночных дефектах и при горизонтальной потере кости [7].

С этим связано то, что в последние годы при сложных дефектах альвеолярной кости все чаще используют резорбируемые мембраны из полимолочной кислоты (Polylactic Acid Barrier). Особую популярность данная методика получила при предимплантационном моделировании и ремоделировании альвеолярного отростка после удаления зубов. По литературным данным, мембрана из полимолочной кислоты (ПМК), с одной стороны, предоставляет возможность создать под ней пространство, соответствующее по топографии и размеру ремоделируемым тканям, а с другой – полноценно препятствует миграционной способности эпителия в зону регенерации.

Отдавая должное первым успехам по использованию резорбируемых мембран из полимолочной кислоты при осуществлении метода направленной регенерации костной ткани в стоматологической практике, следует указать на недостаточный опыт их применения при хирургических методах лечения воспалительно-деструктивных процессов в альвеолярном отростке [5]. Данные же о клиническом приме-

нении мембран из ПМК единичные и несистематизированные, не определена степень и полнота восстановления костной ткани в области костных дефектов вокруг имплантатов, не проведено сравнительное изучение эффективности ее использования в сопоставлении с традиционными (коллагеновыми) резорбируемыми мембранами.

В свете вышесказанного представляется перспективным изучение особенностей применения биорезорбируемого материала на основе ПМК для направленной регенерации костных структур у больных с воспалительно-деструктивными процессами в периимплантационных тканях, с последующей разработкой протоколов их оперативного лечения.

Вышеизложенное обуславливает актуальность сравнительного изучения эффективности резорбируемых мембран из ПМК и традиционных коллагеновых мембран при лечении периимплантитов совместно с общепринятыми терапевтическими и хирургическими вмешательствами для устранения различных по топографии костных дефектов альвеолярной кости.

Цель исследования: проведение сравнительной клинико-рентгенологической эффективности использования мембран из ПМК и коллагеновых мембран для устранения костных дефектов альвеолярной кости у больных периимплантитом в клинических условиях.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Всего в исследование было включено 22 пациента с периимплантитом, из них 9 мужчин и 13 женщин, средний возраст  $48,6 \pm 4,8$  года, которые после проведения профилактической гигиены прошли курс комплексной терапии и были подготовлены к дальнейшему хирургическому лечению заболевания. У всех больных не было выявлено тяжелой сопутствующей патологии, существенно влияющей на течение периимплантита.

На предоперационном этапе больные были разделены на две группы, идентичные по полу, возрасту, форме, протяженности костных дефектов альвеолярной кости в перимплантационной зоне (по 11 человек каждая).

В I основной группе с целью восстановления потерянной кости использовали мембраны из ПМК, во II (контрольной) группе – коллагеновую мембрану («Alfa-Bio's Graft», Израиль). Все оперативные вмешательства проводили с информированного согласия больного.

Расширенное клиническое, параклиническое и рентгенологическое обследование осуществлялось



до лечения, после хирургического лечения, а также через 6 и 12 месяцев после.

Всем пациентам перед операцией проводился анализ крови, мочи, анализ крови на сахар, развернутое биохимическое исследование крови, анализы крови на гепатит и ВИЧ – инфекцию, используя общепринятые методики исследований. Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза и изучение гигиенического состояния полости рта [3].

Для объективной оценки состояния тканей пародонта использовали упрощенный индекс гигиены Green-Vermillion, с помощью которого получали количественную оценку налета и зубного камня [3]. Кроме того, определяли степень кровоточивости десневых тканей (Muhlemann H.P., Cowell F.), отражающей состояние тканей и активность воспалительного процесса в области имплантата [3]. Учитывали глубину костных карманов, определяли ее с четырех сторон с помощью калибровочного пародонтального зонда ( $d = 0,5$  мм) [3].

Величину рецессии десны измеряли как расстояние от шеечной части имплантата до уровня края десны. Использовали критерии оценки рецессии десны от 0 до 5 баллов [3].

Дополнительно осуществляли пародонтальный скрининг (ПСР) с помощью системы «Флорида Проуб» («Florida Probe», США). Для исследования использовали откалиброванный пуговчатый зонд диаметром 0,5 мм. Цветная кодировка - от 3,5 до 5,5 мм. Зондирование проводили с легким нажимом вокруг каждого зуба в отдельности. Глубина погружения регистрировалась с помощью цветной кодировки. Каждый зуб обследовался с шести сторон: вестибулярной, медиально-вестибулярной, дистально-вестибулярной, соответствующих язычных/небных. Имплантаты обследовали точно так же, как и естественные зубы. Для скрининга зубной ряд делили на секстанты. Для каждого секстанта с имплантатом, вокруг которого развился периимплантит, регистрировали наивысшее значение. Регистрировали глубину карманов, кровоточивость и наличие гнойного отделяемого. Дополнительно производили регистрацию налета в каждом из секстантов. На каждого пациента создавали карту обследования, которая позволяла отмечать динамику на всех этапах исследования [4].

При оценке состояния костной ткани альвеолярных отростков учитывали костный показатель Фукса. Для цифрового выражения этого показателя вычисляли индекс [3].

Основными способами рентгенологического исследования костных структур альвеолярных отростков челюстей являлись панорамная рентгенография, а при необходимости и компьютерная томография. Панорамное исследование проводили на аппарате «Ротограф-Д» (Villa-System Medical, Италия) в режиме 70 кВ, 10 мА, время оборота системы - 17 сек. КТ исследование проводили на дентальном компьютерном 3D - томографе GALILEOS (со специальным программным обеспечением GALAXIS) (The Dental Company SIRONA, Германия) с рентгеновским излучателем 85 кВ 5-7 мА.

Протокол хирургических вмешательств предусматривал определенную последовательность манипуляций. Больным I и II группы под инфильтрационной анестезией Sol. Ultracaini D-S, с вестибулярной и язычной (небной) сторон слизистой альвеолярного отростка проводили два вертикальных разреза длиной до 7 мм, которые шли от края десны по направлению к переходной складке. Распатором отслаивали слизисто-надкостничные лоскуты по обе стороны альвеолярного отростка. Кюретажными ложками удаляли грануляции. Ревизию поверхности имплантата и костного дефекта проводили пародонтальными кюретами и ультразвуковым скалером. Обработывали стенки костного дефекта с максимальным сохранением здоровой костной ткани. Для удаления грануляций на внутренней поверхности лоскутов использовали хирургические фрезы. Деэпителизация тканей лоскутов проводилась хирургическими ножницами. Операционную рану обрабатывали 0,05% раствором хлоргексидина. Костные дефекты заполняли остетропным материалом («Bio-Oss» – Швейцария), смешанным с плазмой, богатой тромбоцитами. Дефект заполняли до полного покрытия поверхности имплантата и до восполнения анатомического объема утраченной кости. Затем адаптировали мембрану на поверхность дефекта, перекрывая его с вестибулярной стороны на язычную (небную). Мембраной из ПМК в разогретом виде удавалось полностью перекрывать костный дефект, на 2-3 мм отступая от его края в пределах здоровой кости, и добиться плотного прилегания ее к костно-пластическому материалу. После затвердевания мембрана надежно сохраняла объем, необходимый для регенерации кости, при этом не имела складок и острых краев. Фиксировали данную мембрану пинами, изготовленными из ПМК.

Конфигурацию мембраны из коллагена создавали в зависимости от топографии и размеров

дефекта альвеолярной кости, фиксировали к надкостнице по краям раны резорбируемым шовным материалом.

После адаптации лоскуты ушивали наглухо фиксирующими швами. В послеоперационном периоде назначали щадящую диету, по необходимости анальгетики, рекомендовали полоскание рта «Гивалексом» в течение 6-7 дней. Швы снимали на 7-8 день после оперативных вмешательств.

Математическая обработка данных лабораторных исследований проводилась на персональном компьютере методом вариационной статистики. В оценку брались средние арифметические значения и на их основе вычислялись средняя ошибка средней арифметической, среднее квадратическое отклонение. Полученные цифровые данные исследований анализировали с определением достоверности средних значений по критерию Стьюдента [2].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В первой группе пациентов обнаружены следующие виды пародонтальных дефектов: вертикальные дефекты: 3-х стеночные у 5-и (45,46%); 2-х стеночные у 2-х (18,18%); 1-но стеночные у 2-х (18,18%) пациентов; горизонтальные дефекты у 2-х (18,18%) больных. Потеря костной ткани при этих дефектах колебалась от 4 до 6 мм и не превышала более чем 1/2 длины имплантата. В контрольную группу (II) отбирались пациенты, имеющие подобное процентное соотношение видов костных дефектов, что подтверждалось проведенным рентгенологическим обследованием.

При изучении локализации костных дефектов в области имплантатов выявлено, что у 36,3% больных деструктивный очаг преимущественно располагается во фронтальном участке зубного ряда на верхней челюсти, у 45,5% - в области премоляров верхней челюсти и у 18,2% - в области моляров нижней челюсти. Причем на нижней челюсти наблюдали горизонтальные дефекты, в то время как на верхней – 3-х, 2-х и 1-но стеночные.

В первые – третьи сутки после операции пациенты (в среднем по всем группам – 90,9%) предъявляли жалобы на незначительные боли в области операционной раны. Расхождения швов не наблюдалось. В дальнейшем послеоперационный период у всех больных протекал благоприятно. На четвертые сутки после операции десна становилась бледно-розового цвета, без признаков воспаления. Заживление у больных обеих групп проходило первичным натяжением.

При контрольном осмотре у 90,9 % пациентов I группы, а также у 72,72% больных II группы через 1, 6 и 12 месяцев отмечено улучшение местного статуса: отсутствовала гиперемия тканей десны и межзубных десневых сосочков в области имплантатов, ткани десневой манжетки стали плотнее, выделений экссудата не наблюдалось, индекс кровоточивости соответствовал здоровому пародонту. Значения индексов гигиены свидетельствовали о хорошем гигиеническом состоянии полости рта.

Согласно полученным данным, в поздние сроки наблюдений более значительно уменьшалась глубина костных карманов в области имплантатов у лиц I группы, о чем свидетельствует среднее значение до лечения, через 6 и 12 месяцев. До лечения средние значения составляли в I группе 3,24±0,6 мм, во II группе – 3,16±0,6 мм, после лечения через 6 месяцев соответственно 0,48±0,1 и 1,22±0,3. Характерно, что спустя 12 месяцев после лечения этот показатель в I группе больных также снизился более существенно по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы (табл.).

**Динамика изменения глубины костных карманов в области имплантатов после направленной регенерации у больных I и II групп (M±m)**

Группы исследуемых	Глубина костных карманов		
	до лечения	через 6 месяцев	через 12 месяцев
I группа (n=11)	3,24±0,6	0,48±0,1	0,56±0,3
II группа (n=11)	3,16±0,6	1,22±0,3	1,38±0,3

На рентгенограмме через 6-12 месяцев не отмечалось ни в одном случае увеличение деструкции кости. Контуры альвеолярного отростка стали более четкими, не выявлялись очаги остеопороза, в области дефектов рентгенологическая картина свидетельствовала о восстановлении костной ткани у 100 % больных I группы и у 90,9 % пациентов II группы. В этот период с помощью индекса Фукса была вычислена степень восстановления костной ткани у пациентов основной и контрольной групп.

В I группе пациентов полное восстановление имело место в 90,9 %, неполное в 9,1 % случаев, во II – соответственно 63,63 % и 36,37 %.

Таким образом, прирост костной ткани при использовании мембран различного типа происходит неодинаково. Выявлено, что мембраны из ПМК при горизонтальных типах резорбции и вертикальных 3-х стеночных дефектах, в отличие от мембран из коллагена, в большей степени способствует восстановлению костной ткани альвеолярной кости у больных периимплантитом. Мембраны из ПМК способны длительное время поддерживать расположенные сверху ткани и обеспечивать пространство для регенерации даже при обширных и сложных дефектах в области имплантата, в то время как мембраны из коллагена менее жесткие, их сложно использовать при значительной деструкции костной ткани, они к тому же могут претерпевать структурные изменения сразу после помещения их в зону дефекта.

## ВЫВОДЫ

1. Хирургическое вмешательство при лечении периимплантита с использованием остеоиндуктивного средства «Bio-Oss» и мембран из ПМК позволяет добиться полного восстановления кости в области костных дефектов у 90,9% больных. При применении мембран из коллагена полная регенерация костных структур в области имплантата достигнута в 63,63% случаев.

2. Сопоставление эффективности воздействия на процессы восстановления кости в области дефектов при периимплантитах показало, что наиболее она была выражена при использовании для направленной регенерации костной ткани мембран из ПМК за счет более жесткого и длительного ограничения пространства для костеобразования, чем у мембраны из коллагена.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Использование мембранной техники для направленной регенерации костной ткани при хирургических стоматологических вмешательствах / С.Ю. Иванов, Ю.В. Гажва, А.А. Мураев, А.П. Бонарцев // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 3. - С. 15-23.
2. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М.Сессик [пер. с англ. под ред. В.П. Леонова]. - М.: Практ. медицина, 2011. - 480 с.
3. Машенко И.С. Болезни пародонта / И.С. Машенко. - Днепропетровск, 2003. - 212 с.
4. A clinical study on mobility of teeth as assessed through damping characteristics and progress of periodontal disease using advanced diagnostic aids: Mobilometer and florida probe / Y. Doshi, A. Mani, PP. Marawar, P. Mishra // J. Int. Clin. Dent. Res. Organ. - 2010. - Vol. 2, N 1. - P. 12-19.
5. Ashish A. Comparative evaluation of decalcified freeze-dried bone allograft use alone and in combination with polylactic acid, polyglycolic acid membrane in the treatment of noncontained human periodontal infrabody defects / A. Ashish, G. Narindra // J. Quintessence Inter. - 2012. - Vol.43, N 9. -P. 761-768.

6. Lindhe J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology / J. Lindhe, J. Meyle // J. Clin Periodontol. - 2008. - N 35. - P.281-285.
7. Long-term results of guided tissue regeneration therapy with nonresorbable and bioabsorbable barriers. III. Class II furcations after 10 years / P. Eickholz, B. Pretzl, R. Holle, T.S. Kim // J. Periodontol. - 2006. - N 77. -P. 88-94.
8. Long term result of guided tissue regeneration therapy with nonresorbable and bioresorbable barriers. II. A Case series of infrabody defects / T.S. Kim, R. Holle, E. Hausmann, P. Eickholz // J. Periodontol. - 2002. - N 73. -P. 450-459.
9. Nonsurgical antimicrobial photodynamic therapy in moderate vs severe peri-implant defects: A clinical pilot study / D. Herbert, M. Thomas, S. Wagenpfeil, A. Sculean // J. Quintessence Int. - 2013. - Vol. 44, N 8. - P.609-618.
10. Renvert S. Re-ossesintegration on previously contaminated surfaces: a systematic review / S. Renvert, I. Polyzois, R. Maguire // Clin. Oral. Implants Res. - 2009. - N 20. - P. 216-227.

## REFERENCES

1. Ivanov SY, Gazhva Y, Moore AA, Bonartsev AP. [Use of membrane technology for directed regeneration of bone tissue in oral surgery]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012;3:15-23. Russian.
2. Thomas A Lang, Secic M. [How To Report Statistics in Medicine. Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers]. M. *Practicheskaja medicina*, 2011:480. Russian.
3. Mashchenko I. [Periodontal diseases]. Dnepropetrovsk. 2003:212. Russian.
4. Doshi Y, Mani A, Marawar PP, Mishra P. A clinical study on mobility of teeth as assessed through

damping characteristics and progress of periodontal disease using advanced diagnostic aids: Mobilometer and florida probe. *J Int Clin Dent Res Organ*. 2010;2:12-19.

5. Ashish A, Narindra G. Comparative evaluation of decalcified freeze-dried bone allograft use alone and in combination with polylactic acid, polyglycolic acid membrane in the treatment of noncontained human periodontal infrabody defects. *J. Quintessence International*. 2012;43:761-8.
6. Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J. Clin Periodontol* 2008;35:281-5.

7. Eickholz P, Pretzl B, Holle R, Kim TS. Long-term results of guided tissue regeneration therapy with nonresorbable and bioabsorbable barriers. III. Class II furcations after 10 years. J. Periodontol. 2006;77:88-94.

8. Kim TS, Holle R, Hausmann E, Eickholz P. Long term result of guided tissue regeneration therapy with nonresorbable and bioresorbable barriers. II. A Case series of infrabody defects. J. Periodontol. 2002;73:450-9.

9. Herbert D, Thomas M, Wagenpfeil S, Sculean A. Nonsurgical antimicrobial photodynamic therapy in moderate vs severe peri-implant defects: A clinical pilot study. J. Quintessence Int. 2013;44(8):609-18.

10. Renvert S, Polyzois I, Maguire R. Re-ossesintegration on previously contaminated surfaces: a systematic review. Clin Oral Implants Res 2009;20:216-7.

Стаття надійшла до редакції  
09.12.2013



УДК 616.314-007-089.23:616.441-053.2:612.313:577.3:611.018.7

*К.А. Колесник\**,  
*Э.М. Деньга\*\**

**БИОФИЗИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ РОТОВОЙ  
ЖИДКОСТИ И КЛЕТОК БУККАЛЬНОГО  
ЭПИТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ  
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ  
ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ**

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»\**

*кафедра детской стоматологии*

*(зав. – доц., к. мед. н. К.А. Колесник)*

*бул. Ленина, 5/7, Симферополь, 95006, Украина*

*ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины»\*\**

*сектор биофизики*

*(зав. – доц., к. физ-мат. н. Э.М. Деньга)*

*ул. Ришельевская, 11, Одесса, 65000, Украина*

*SE «Crimean state medical university named after S. I. Georgievsky»\**

*department of children's stomatology*

*Lenina boul., 5/7, Simferopol, 95006, Ukraine*

*e-mail: base-kdk@mail.ru*

*SE «The Institute of Dentistry of the NAMS of Ukraine»\*\**

*Rishelyevskaya str., 11, Odessa, 65000, Ukraine*

*e-mail: denga@optima.com.ua*

**Ключевые слова:** ортодонтическое лечение, эндокринные нарушения, комплексная профилактика

**Key words:** orthodontic treatment, endocrine disturbances, complex prophylaxis

**Реферат.** Біофізичні параметри ротової рідини і клітин букального епітелію в дітей із захворюваннями щитовидної залози в процесі ортодонтичного лікування зубощелепних аномалій. Колесник К.О., Деньга Є.М. Порушення тиреоїдного статусу може мати несприятливий вплив на біологічні процеси, що лежать в основі ортодонтичного переміщення зубів. Мета дослідження - вивчення стану ротової рідини і клітин букального епітелію (КБЕ) у процесі комплексного ортодонтичного лікування дітей із захворюваннями щитовидної залози. У 79 дітей з дифузним нетоксичним зобом (ДНЗ) I- III ступеня оцінювали стабільність рН ротової рідини (ДрН), відсоток рухливих ядер КБЕ, відношення амплітуд електрофоретичного зміщення ядер і плазмолем. Оцінка відповідних параметрів проводилася в початковому стані, через 1, 3, 6 і 8 місяців після фіксації незнімного ортодонтичного апарату. Діти основної групи додатково отримували профілактичний комплекс, що включав залежно від ступеня патології препарати «Вітрум Перфоменс», «Терафлекс», «Кальцікор», «Йодид калію», «Ехінацея композитум С», «Лізодент», «Остеобіос». Застосування профілактичного комплексу при ортодонтичному лікуванні дітей з ДНЗ перешкоджає росту ДрН після фіксації брекетів.

Протягом усього терміну спостереження сприяв зменшенню цієї величини, яка через 8 місяців незначно перевищувала середньостатистичну норму для такого віку дітей. Застосування профілактичного комплексу вже через 1 місяць після фіксації брекетів підвищило на 44% кількість рухливих ядер КБЕ і в 1,64 разу збільшило відношення амплітуд зміщення плазмолем і ядер. Через 8 місяців спостереження відсоток рухливих ядер КБЕ і відношення  $Опл / Ая$  в основній групі було в 2 рази більше, ніж у групі порівняння, наближаючись до середньостатистичної норми. Діти із захворюваннями щитовидної залози вимагають особливої тактики ортодонтичного лікування і проведення активних лікувально-профілактичних заходів у період активного апаратного лікування. Розроблений терапевтичний комплекс супроводу ортодонтичного лікування зубо-щелепних аномалій у дітей з ДНЗ дозволяє ефективно підтримувати й покращувати функціональні реакції в організмі і в порожнині рота, компенсуючи стресову дію незнімних ортодонтичних апаратів.

**Abstract. Biophysical parameters of the oral fluid and cells of the buccal epithelium in children with diseases of the thyroid gland in the course of orthodontic treatment of maxillo-dental anomalies. Kolesnik K.A., Denga E.M.**

The thyroid status disturbance may be reflected on the biological processes which underlie orthodontic tooth movement. Aim of research – to study state of the oral fluid and buccal epithelium cells (BEC) in the course of a complex orthodontic treatment of children with thyroid gland diseases. In 79 children with a diffuse nontoxic goiter (DNG) of the I-III degrees, stability of oral fluid pH ( $\Delta pH$ ), rate of mobile nuclei of BEC, ratio of electrophoretic displacement range of nuclei and plasmolemm was estimated. Estimation of corresponding parameters in the initial state, in 1, 3, 6 and 8 months after fixation of the fixed orthodontic apparatus was carried out. Children of the basic group according to pathology degree in addition received a prophylactic complex including preparations: "Vitrum Perfolens", "Teraflex", "Kalcicor", «Potassium iodide», «Echinacea compositum C», "Lizodent", "Osteobios". Application of the prophylactic complex in orthodontic treatment of children with DNG prevented growth of  $\Delta pH$  after fixation of brackets. Throughout all time of supervision it promoted reduction of this rate which slightly exceeded average rate for the given age of children in 8 months. Application of this prophylactic complex already in 1 month after fixation of brackets has raised quantity of mobile BEC nuclei by 44% and by 1,64 times has increased the relation of ranges of plasmolemm and nuclei displacement. In 8 months of supervision percent of mobile nuclei BEC and the relation of  $Опл/Ая$  in the basic group was by 2 times more, than in a comparison group, approaching to average rate. Children with thyroid gland diseases need active treatment-and-prophylactic measures at stages of active apparatus treatment. The developed therapeutic complexes of orthodontic treatment of maxillo-dental anomalies in children with DNG allows to effectively support and improve functional reactions in the organism and in the oral cavity, compensating stressful action of fixed orthodontic apparatuses.

Эндокринная патология, нарушение продуцирования гормонов железами внутренней секреции играют существенную роль в патогенезе различных метаболических аномалий [4, 7, 8, 9]. Данные факторы могут негативно отражаться и на тканевой перестройке, которая возникает под действием ортодонтических сил при лечении зубочелюстных аномалий (ЗЧА) у детей с эндокринными заболеваниями [10, 11]. Однако биохимические, биофизические аспекты перестройки костной ткани, тканей пародонта, ротовой жидкости в процессе ортодонтического лечения детей с нарушениями функции желез внутренней секреции изучены недостаточно. Исследования в этом направлении позволят разработать лечебно-профилактические комплексы, направленные на оптимизацию процессов тканевых перестроек при ортодонтическом лечении данного контингента детей.

Целью данной работы было исследование состояния ротовой жидкости и клеток буккального эпителия (КБЭ) в процессе комплексного ортодонтического лечения у детей с заболеваниями щитовидной железы.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В исследовании участвовало 79 детей 12-16 лет с диффузным нетоксическим зобом (ДНЗ) I-

III степени. Оценка соответствующих параметров производилась в исходном состоянии, через 1, 3, 6 и 8 месяцев после фиксации несъемного ортодонтического аппарата. Оценивались стабильность pH ротовой жидкости детей ( $\Delta pH$ ) [5], процент подвижных ядер КБЭ, отношение амплитуд электрофоретического смещения ядер и плазмолемм [3]. У детей группы сравнения, кроме специфического лечения ДНЗ, проводилась базовая терапия (санация полости рта), а также профессиональная гигиена. Детям с ДНЗ I степени основной группы дополнительно назначали препараты по схеме: Витрум Перфоменс (по 1 табл. 1 раз в день в течение 10 дней перед фиксацией брекетов и в течение 20 дней после фиксации); через месяц после фиксации брекетов - Терафлекс (в течение 3 недель 1 капсула 3 раза в день, 1 неделя - 1 капсула 2 раза в день), Остеобиос (по 10-20 капель 3 раза в сутки, за 30 минут до еды или через час после, за 10-14 дней до приема Са-содержащего препарата), Кальцикор (по 1 табл. 3 раза в день после еды. Курс – 20 дней, который повторяли через 2 месяца); через полгода от начала активного апаратного лечения назначали Витрум Перфоменс в течение месяца. У детей с ДНЗ II–III степени основной группы схема комплексного лечения включала:

до фиксации брекетов – Йодид калия (150 - 200 мкг в сутки в течение 6 месяцев), Эхинацея композитум С ( в течение 10 дней и после фиксации - по 1 ампуле через 2 дня в течение 10 дней); Терафлекс (в течение 3 недель 1 капсула 3 раза в день, 1 неделя - 1 капсула 2 раза в день), Остеобиос (по 10-20 капель 3 раза в сутки, за 30 минут до еды или через час после, за 10-14 дней до приема Са-содержащего препарата), Кальцикор (по 1 табл. 3 раза в день после еды. Курс – 20 дней, с повторением через 2 месяца). Дети обеих групп основных подгрупп применяли ротовые ванночки с зубным эликсиром «Лизодент».

Для статистического анализа использовали двухвыборочный непараметрический критерий Манна-Уитни [1]. Результаты исследований при-

ведены в виде средних значений, а также верхней и нижней границы доверительного интервала.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Стабильность рН ротовой жидкости зависит от уровня функциональных реакций в полости рта и в организме, которые обеспечивают ее гомеорезис, и является одним из репрезентативных показателей уровня неспецифической резистентности в организме и в полости рта в частности.

Была проведена оценка доверительного интервала колебаний величины рН ( $\Delta$ рН) ротовой жидкости в отдельных ее пробах [2] в исходном состоянии и в процессе ортодонтического лечения у детей с ДНЗ (табл. 1).

*Таблица 1*

**Показатели доверительного интервала колебаний рН ротовой жидкости ( $\Delta$ рН) у детей с ДНЗ и с ЗЧА в процессе ортодонтического лечения ( $M \pm m$ )**

Сроки наблюдения	Группы	Группа сравнения, n=39	Основная группа, n=40
Исходное состояние		0,27±0,03	0,30±0,02 p>0,1
Через 1 мес.		0,30±0,02 p <sub>1</sub> >0,1	0,20±0,02 p<0,03 p <sub>1</sub> <0,03
Через 3 мес.		0,31±0,03 p <sub>1</sub> >0,1	0,17±0,02 p<0,02 p <sub>1</sub> <0,01
Через 6 мес.		0,33±0,02 p <sub>1</sub> >0,1	0,16±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> < 0,001
Через 8 мес.		0,33±0,02 p <sub>1</sub> >0,1	0,15±0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> < 0,001

Примечания: p – показатель достоверности отличий от группы сравнения, p<sub>1</sub> – показатель достоверности отличий от исходного состояния.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что доверительный интервал колебаний величины рН ротовой жидкости у детей обеих групп с ДНЗ в исходном состоянии был достаточно велик, что свидетельствует о нарушении функциональных реакций в полости рта и снижении неспецифической резистентности [5].

Проведение базовой терапии и профессиональной гигиены в группе сравнения не позволило улучшить стабильность рН ротовой жидкости детей, в то время как профилактический комплекс сопровождения лечения ЗЧА в основной группе уже через 1 месяц после фиксации брекетов обеспечивал уменьшение интервала колебаний рН на 33 % по сравнению с исходным уровнем. Через 8 месяцев наблюдения величина  $\Delta$ рН в основной группе детей была в 2 раза меньше относительно исходного состояния и в 2,2 раза меньше, чем в группе сравнения.

Полученные данные свидетельствуют о том, что базовая терапия не способна затормозить рост доверительного интервала колебаний величин рН после фиксации ортодонтического аппарата. В то же время профилактический комплекс сопровождения лечения ЗЧА в основной группе не только препятствовал росту  $\Delta$ рН после фиксации брекетов, но и на протяжении всего срока наблюдения способствовал уменьшению этой величины, которая через 8 месяцев незначительно превышала среднестатистическую норму для данного возраста детей.

Оценка общего зарядового состояния КБЭ включала в себя определение процента подвижных ядер клеток, определение изменения заряда ядер и их плазмолемм, оцениваемых по амплитуде электрофоретического смещения во внешнем электрическом поле. Кроме этого, определяли соотношения амплитуд смещения

плазмолемм и ядер, которые коррелируют с иммунным статусом и также являются репрезентативной характеристикой уровня функциональных реакций в организме и полости рта в частности [3].

В таблице 2 представлена динамика изменения зарядовых параметров ядер и плазмолемм КБЭ в процессе ортодонтического лечения детей с ДНЗ.

Таблица 2

**Процент электрофоретически подвижных ядер КБЭ, амплитуды смещения ядер и плазмолемм и их отношение в динамике ортодонтического лечения детей с ДНЗ (M±m)**

Сроки наблюдения	Показатели	Группа сравнения n = 39	Группа основная n = 40
Исходное состояние	Подвижность ядер, %	24	25
	Ая, мкм	1,3±0,2	1,3±0,2 p>0,1
	Апл, мкм	1,45±0,2	1,47±0,2 p>0,1
	Апл/Ая	1,11±0,18	1,13±0,18 p>0,1
Через 1 мес.	Подвижность ядер, %	29	42
	Ая, мкм	1,49±0,2 p <sub>1</sub> >0,1	1,79±0,2 p>0,1 p <sub>1</sub> >0,1
	Апл, мкм	1,61±0,2 p <sub>1</sub> >0,1	3,19±0,2 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
	Апл/Ая	1,08±0,14 p <sub>1</sub> >0,1	1,78±0,15 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01
Через 3 мес.	Подвижность ядер, %	26	50
	Ая, мкм	1,65±0,2 p <sub>1</sub> >0,1	2,20±0,2 p<0,03 p <sub>1</sub> <0,01
	Апл, мкм	1,59±0,2 p <sub>1</sub> >0,1	4,0±0,3 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
	Апл/Ая	0,96±0,1 p <sub>1</sub> >0,1	1,81±0,15 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Через 6 мес.	Подвижность ядер, %	28	51
	Ая, мкм	1,60±0,12 p <sub>1</sub> >0,1	2,20±0,2 p<0,003 p <sub>1</sub> <0,05
	Апл, мкм	1,61±0,12 p <sub>1</sub> >0,1	3,8±0,2 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
	Апл/Ая	1,0±0,15 p <sub>1</sub> >0,1	1,72±0,14 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Через 8 мес.	Подвижность ядер, %	25	50
	Ая, мкм	1,53±0,12 p <sub>1</sub> >0,1	2,15±0,2 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05
	Апл, мкм	1,50±0,12 p <sub>1</sub> >0,1	4,0±0,3 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
	Апл/Ая	0,98±0,10 p <sub>1</sub> >0,1	1,86±0,10 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001

Примечания: p – показатель достоверности отличий от группы сравнения, p<sub>1</sub> – показатель достоверности отличий от исходного состояния

Полученные результаты свидетельствуют о том, что электрофоретическая подвижность ядер КБЭ снижена у детей обеих групп в исходном состоянии по сравнению со среднестатистической нормой почти в 2 раза [6]. Это позволяет говорить о клеточных метаболических процессах и реакциях в организме, присущих хроническому стрессу, при котором энергетические потери клетками восполняются не полностью, имеются повреждения плазматических мембран в результате перекисидации фосфолипидов, снижены цитоплазматические отношения. Это приводит к снижению общей и местной неспецифической резистентности, которая обеспечивается ЦНС, иммунной и эндокринной системами. Зарядовое состояние ядер и плазмолемм КБЭ является репрезентативным показателем состояния клеточного метаболизма не только в клетках буккального эпителия, но и всего организма в целом, который определяет уровень адаптивно-компенсаторных реакций. Ортодонтические аппараты представляют собой для организма, особенно в первый период после их фиксации, достаточно сильный местный и общий стресс, который вызывает адекватную реакцию, сопровождающуюся изменением заряда ядер и плазмолемм клеток в первую очередь в полости рта.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что базовая терапия в группах сравнения, проведенная перед фиксацией брекет-систем, не привела к достоверным изменениям зарядовых параметров КБЭ. В то же время применение профилактического комплекса в основной группе уже через 1 месяц после фиксации брекетов повысило на 44 % количество подвижных ядер КБЭ и в 1,64 раза увеличило отношение амплитуд смещения плазмолемм и ядер. Через 8 месяцев наблюдения процент подвижных ядер КБЭ и отношение Апл/Ая в основной группе было в 2 раза больше, чем в группе сравнения, приближаясь к среднестатистической норме.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что разработанный терапевтический комплекс сопровождения ортодонтического лечения ЗЧА у детей с ДНЗ позволяет эффективно поддерживать и улучшать функциональные реакции в организме и в полости рта у таких детей, компенсируя стрессовое действие ортодонтической аппаратуры, особенно при наличии эндокринных нарушений.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гублер Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Л., 1973. – 73 с.
2. Деньга О.В. Адаптогенная 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. – К., 2001. – 36с.
3. Деньга О.В. Метод оценки поверхностного заряда плазматических мембран клеток буккального эпителия у детей / О.В. Деньга // Вісник стоматології. – 1997. – № 3. – С. 449-451.
4. Казимирко В.К. Остеопороз как биологическая проблема / В.К. Казимирко, В. И. Мальцев // Здоров'я України. – 2005. – № 21 (130). – С. 27-29.
5. Пат. № 47093, Україна. МПК (2009) G01N 33/487, u2009 09524. Спосіб прогнозування стоматологічних захворювань / О.В. Деньга, Е.М. Деньга, А.Е. Деньга; опубл. 11.01.10; Бюл. № 1.– 4 с.
6. Шахбазов В.Г. Новый метод определения биологического возраста человека / В.Г. Шахбазов, Т.В. Колупаева, А. Л. Набоков // Лаб. дело.–1986.–№ 7.–С.404-406.
7. Carlos Fabue L. Dental management of patients with endocrine disorders / L. Carlos Fabue, Y. Jiménez Soriano, MG. Sarrión Pérez // J. Clin. Exp. Dent. – 2010. – Vol. 2, N 4. – P. 196-203.
8. Influence of sex hormone disturbances on the internal structure of the mandible in newborn mice / T. Fujita, J. Ohtani, M. Shigekawa [et al] // Eur. J. Orthod. – 2006. – Vol. 28, N 2. – P. 190-194.
9. Kerimov E.E. The metabolic and structural changes in periodontal tissue in patients with hypothyroidism / E.E. Kerimov, R.S. Binnatov // Georgian Med. News. – 2009. – Vol. 177. – P. 23-27.
10. Verna C. Tissue reaction to orthodontic tooth movement in different bone turnover conditions / C. Verna, B. Melsen // Orthod. Craniofac Res. – 2003. – Vol. 6, N 3. – P. 155-163.
11. Zhang YL. Mechanical stimulus alters conformation of type 1 parathyroid hormone receptor in bone cells / Y.L. Zhang, J.A. Frangos, M. Chachisvilis // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2009. – Vol. 296, N 6. – P. 1391-1399.

### REFERENCES

1. Gubler EV, Genkin AA. [The use of nonparametric statistics criteria in biomedical research]. L. 1973:73. Russian.
2. Denga OV. [Adaptogenic prevention and treatment of major dental diseases in children: autoabs. diss.



doc. med. sciences, specialty 14.01.22 "Dentistry"]. Kiev. 2001:36. Russian.

3. Denga OV. [Evaluation method of surface charge of the plasma membrane of buccal epithelium cells in children]. *Vesnik stomatologii*. 1997;3:449-51. Russian.

4. Kazimirko VK, Maltsev V. [Osteoporosis as biological problem]. *Zdorov'ja Ukraïny*. 2005;21(130):27-29. Russian.

5. Denga OV, Denga EM, Denga AE. [Method of predicting dental diseases. Patent number 47093, Ukraine. IPC (2009) G01N 33/487, u2009 09,524., publ. 11.01.10. 2010;1:4. Ukrainian.

6. Shakhbazov VG, Kolupaeva TV, Nabokov AL. [New method of determining biological age of the individual]. *Laboratory delo*. 1986;7:404-6. Russian.

7. Carlos Fabue L, Jiménez Soriano Y, Sarrión Pérez MG. Dental management of patients with endocrine disorders. *J. Clin. Exp. Dent*. 2010;2(4):196-203.

8. Fujita T, Ohtani J, Shigekawa M. Influence of sex hormone disturbances on the internal structure of the mandible in newborn mice. *Eur. J. Orthod*. 2006;28,(2):190-4.

9. Kerimov EE, Binnatov RS. The metabolic and structural changes in periodontal tissue in patients with hypothyroidism. *Georgian Med. News* 2009;177:23-27.

10. Verna C, Melsen B. Tissue reaction to orthodontic tooth movement in different bone turnover conditions. *Orthod Craniofac Res*. 2003;6(3):155-63.

11. Zhang YL, Frangos JA, Chachisvilis M. Mechanical stimulus alters conformation of type 1 parathyroid hormone receptor in bone cells. *Am J. Physiol. Cell Physiol*. 2009;296(6):1391-9.

Стаття надійшла до редакції  
18.09.2013



УДК 618.3 – 008.6 - 037

*Т.О. Лоскутова*

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра акушерства та гінекології  
(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Потапов)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
obstetrics and gynecology department  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: loskutovata@gmail.com*

**Ключові слова:** вагітність, преєклампсія, поліморфізм генів, гемостаз, антифосфоліпідні антитіла, прогнозування, вірогідність, група ризику

**Key words:** pregnancy, pre-eclampsia, gene polymorphism, hemostasis, antiphospholipid antibodies, prognosis, probability, risk group

**Реферат.** *Эффективность прогнозирования преэклампсии у беременных. Лоскутова Т.А. С целью разработки и оценки эффективности способа прогнозирования преэклампсии (ПЭ) у беременных было обследовано 177 женщин в III триместре беременности. Из них: 133 с преэклампсией различной степени тяжести, 44 – с неосложненным течением беременности. Способ прогнозирования основан на результатах тестирования генов тромбофилии, уровня антител к  $\beta 2$  гликопротеину 1, уровня Д-димера, значения коэффициента атерогенности. Используя метод максимального правдоподобия, была рассчитана функция риска и построена формула, позволяющая оценить вероятность развития преэклампсии. Для практического применения представлено графическое изображение вероятности развития преэклампсии от значения рассчитанной функции риска. Значение вероятности развития преэклампсии более чем 0,683 определено как критическое. Превышение данного показателя свидетельствует о том, что беременная относится к группе*

высокого риска развития преэклампсии. Чувствительность предложенной модели составляет 82,5% (95% ДИ 74,2-88,9%), специфичность – 90,9% (95% ДИ 78,3-97,5%). Для оценки эффективности данный способ прогнозирования преэклампсии был апробирован на группе из 108 беременных, которые были протестированы в I триместре. 84 беременных составили группу с прогнозируемым низким риском ( $P(y) < 0,683$ ) и 24 – с прогнозируемым высоким риском ( $P(y) \geq 0,683$ ) развития ПЭ. Анализируя эффективность способа прогнозирования, было доказано, что в группе прогнозируемого высокого риска развития ПЭ абсолютный риск развития преэклампсии увеличен на 54,7% (95 % ДИ 50,3-59,08), ПЭ легкой степени на 21,34% (95 % ДИ 16,75-25,92), ПЭ средней степени на 33,33% (95 % ДИ 28,7-37,9), преждевременных родов на 30,86% (95 % ДИ 41,8-50,57), кесарева сечения во время досрочных родов и преждевременной отслойки плаценты на 9,5% (95 % ДИ 4,8-14,2), дистресса плода во время родов на 14,3% (95 % ДИ 9,6-18,97), перинатальных потерь на 14,2% (95 % ДИ 9,6-18,97), задержки развития плода на 42,9% (95 % ДИ 38,3-47,4), необходимости новорожденного в интенсивной терапии на 26,1% (95 % ДИ 21,5-30,6). Использование на практике предлагаемой модели позволяет выявлять беременных группы риска развития преэклампсии, проводить у них профилактические мероприятия, пересмотреть план наблюдения за беременной в сторону своевременной госпитализации, назначения медикаментозных средств, определения состояния плода.

**Abstract. Effectiveness of preeclampsia prognosis in pregnancy. Loskutova T.O.** With the purpose to develop and assess the effectiveness of prediction method of pre-eclampsia (PE) 177 women in III trimester of pregnancy were examined. Of them: 133 women with preeclampsia of varying severity, 44 - with uncomplicated pregnancy. Prediction method is based on testing of thrombophilia genes, level of antibodies to  $\beta 2$  glycoprotein-1, D-dimer, value of atherogenicity coefficient. Using maximum likelihood method risk function was designed and formula which allows to estimate probability of pre-eclampsia development was made. For practical applications, a graphical representation of likelihood of pre-eclampsia development from the calculated risk function is given. The sensitivity of the proposed model is 82,5% (95% CI 74,2-88,9%), specificity – 90,9% (95% CI 78,3-88,9%). To evaluate the effectiveness this prediction method was tested on a group of 108 pregnant women who were tested in the first trimester. 84 pregnant women were in the group with the predicted low risk ( $P(y) < 0,683$ ) and 24 in the group with a predicted high risk ( $P(y) \geq 0,683$ ) of pre-eclampsia development. Analyzing the effectiveness of a prediction method it was proved that in the group with predicted high risk of PE absolute risk of preeclampsia increased by 54.7% (95% CI 50,3-59,08), PE of mild severity – by 21,34% (95% CI 16,75-25,92), PE of moderate severity – by 33,33% (95% CI 28,7-37,9), preterm delivery – by 30,86% (95% CI 41,8-50,57), cesarean section in preterm labor and placenta abruption – by 9,5% (95% CI 4,8-14,2), fetal distress during labor – by 14,3% (95% CI 9,6-18,97), perinatal losses by 14,2% (95% CI 9,6-18,97), fetal growth retardation – by 42,9% (95% CI 38,3-47,4), the need for neonatal intensive care – by 26,1% (95% CI 21,5-30,6). Practical use of the proposed model allows to identify pregnant women with high risk of pre-eclampsia, to conduct preventive measures, to review plan of prenatal care as for timely hospitalization and to determine fetus state.

Преэклампсія є однією з найважливіших проблем сучасного акушерства. Це пов'язано з високою частотністю цієї патології вагітності (2-8%), що не має тенденції до зниження. Існує ряд факторів, які значно збільшують ризик розвитку преєклампсії (ПЕ) у вагітних. Такими факторами є: плацентарна ішемія, імунна дезадаптація, підвищений вміст ліпопротеїнів низької щільності, оксидативний стрес [1,2,10]. Останнім часом встановлена роль антифосфоліпідного синдрому та генетичних форм тромбофілії (мутації в генах фактора V Leiden, протромбіну 20210 G→A, метилентетрагідролатредуктази 677 C→T, поліморфізм 455 G→A гена фібриногену  $\beta$  (FGB) і 4G/5G гена інгібітора активатора плазміногену – 1 типу (PAI-1)) в патогенезі багатьох акушерських ускладнень, зокрема і ПЕ [3,6,8-11]. Перераховані фактори, за їх наявності, впливають у сукупності і зазвичай викликають потенціюючий ефект на перебіг вагітності.

Метою дослідження стала розробка та оцінка ефективності способу прогнозування розвитку преєклампсії у вагітних за результатами тесту-

вання генів тромбофілії, рівня антитіл до  $\beta 2$  глікопротеїну 1, рівня Д-димеру, значення коефіцієнта атерогенності.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для реалізації поставленої мети було обстежено 177 жінок у третьому триместрі вагітності. З них 44 з фізіологічним перебігом вагітності, що утворили контрольну групу, яку в цьому розділі будемо називати групою «0». Групу 1А утворили 64 вагітних з гестаційною артеріальною гіпертензією або преєклампсією легкого ступеня. Групу 2В – 69 вагітних з преєклампсією середнього або тяжкого ступеня тяжкості. Вагітні були розділені на групи за величиною артеріального тиску, рівня протеїнурії, деяких додаткових досліджень і відповідно до клінічного протоколу МОЗ України № 676 [4]. У всіх вагітних було проведено забір крові з метою визначення генних поліморфізмів, стану системи гемостазу, обміну ліпідів, рівня антифосфоліпідних антитіл.

Визначення концентрації загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої

щільності (ХСЛПВП), холестерину ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів у плазмі крові проводилося на автоматичному аналізаторі «Biochemistry Analyzer 88», з використанням реактивів «Біо-Ла-Тест» (Lachema-Pliva, Чеська Республіка). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували так:  $КА = (ЗХС-ХСЛПВП) / ХСЛПВП$ .

Рівень Д-димеру в плазмі крові визначали на підставі імунотурбодиметричного аналізу за допомогою латекс-тесту «Tina - quant a D-Dimer» (Roche Diagnostics, США) на системі Roche / Hitachi Cobas c 6000.

Дослідження генетичних поліморфізмів проводилося алейспецифічною полімеразною ланцюговою реакцією, з подальшою детекцією методом електрофорезу в 3% агарозному гелі. Використовувався комплект реагентів «SNP-експрес» виробництва НВФ «Літех» (Росія) для визначення поліморфізмів у геномі людини: 675 4G/5G в гені PAI-1, поліморфізм 455 G → A в гені фібриногену β (FIB), мутація 20210 G → A в гені протромбіну.

Визначення сумарних антитіл класів Ig M і Ig G до β2 глікопротеїну 1 (At β2 ГП 1) проводили методом непрямой твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) в сироватці крові за допомогою реагентів виробництва «Orgentec Diagnostica GmbH» (Німеччина).

Маркери прогнозу. Як такі фактори запропоновано розглядати: Д-димер, поліморфізми в геномі людини: 675 4G/5G PAI-1, поліморфізм 455 G → A в гені FIB, мутація 20210 G → A в гені протромбіну; антитіла до β2 глікопротеїну - 1, коефіцієнт атерогенності. Цей вибір заснований на нижчеперелічених фактах.

Маркер – Д-димер. Рівень Д-димеру в 2А групі ( $1,13 \pm 0,09$  мкг/мл) перевищував в 2,35 разу ( $p < 0,001$ ), а в 2В – в 3,17 разу ( $1,52 \pm 0,18$  мкг/мл,  $p < 0,001$ ) показник контрольної групи ( $0,48 \pm 0,03$  мкг/мл).

Маркер – поліморфізм у гені фібриногену β 455 G → A. Кількість нормальних гомозигот гена фібриногену β 455 GG в 2В групі (28,99%) знижено у 2,59 разу порівняно з контрольною групою (75,0%,  $p < 0,05$ ), кількість гетерозигот в 2А групі (35,94%) – в 1,76 разу, у 2В групі (57,97%) – в 2,83 разу більше, ніж у контрольній групі (20,45%,  $p < 0,05$ ).

Маркер – поліморфізм у гені PAI-1 675 5G/4G. Кількість нормальних гомозигот 675 5G/5G гена PAI-1 в групі 2А (18,75%) в 2,9 разу, а в 2В групі (24,64%) в 2,21 разу менше, ніж у контрольній групі (54,55%,  $p < 0,05$ ). Кількість гетерозигот 675 5G/4G гена PAI-1 в 1,58 разу більше в групі 2А (60,94%), а патологічних гомо-

зигот 675 4G/4G гена PAI-1 в 3,61 разу більше в групі 2В (24,64%), ніж у контрольній групі (38,64% і 6,82% відповідно,  $p < 0,05$ ).

Маркер – рівень сумарних антитіл до β2 ГП-1. Істотно вищий рівень сумарних антитіл до β2 ГП-1 класів Ig M, Ig G встановлено у вагітних 2В групи  $6,52 \pm 0,46$  Од/мл проти  $4,02 \pm 0,24$  Од/мл контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Маркер – коефіцієнт атерогенності. Інтегральним показником обміну ліпідів є коефіцієнт атерогенності (КА), що істотно вище в 2А групі ( $3,71 \pm 0,12$ ) в 1,14 разу, у 2В групі ( $3,99 \pm 0,16$ ) – в 1,29 разу, ніж у контрольній групі ( $3,16 \pm 0,15$ ,  $p < 0,05$ ).

Статистична обробка результатів дослідження проводилася на персональному комп'ютері. Для обчислень використовували комп'ютерні програми Microsoft Excel 2010 і Graph Pad Prism 5 for Windows, методи аналітичної та варіаційної статистики. Висунуті гіпотези перевірялася з використанням статистичних критеріїв, рівень значущості 0,05 [5,7].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Досліджуючи генні поліморфізми, виокремлюємо групу з мутацією в гені протромбіну 20210 G → A. У групі 0 (контрольній) немає вагітних з мутацією в гені протромбіну (мутантні гомозиготи та гетерозиготи). Усі вагітні з мутацією протромбіну опинилися в групі 1А або 1В. Тому наявність гомо- або гетерозиготної мутації в гені протромбіну 20210 G → A є маркером ускладнення гестації розвитку ПЕ. Група вагітних з протромбіновою мутацією становить 19 осіб, серед яких прееклампсію легкого ступеня мали – 3 (16%), прееклампсію середнього або тяжкого ступеня – 16 (84%). Отже, виявлення мутації в гені протромбіну є маркером розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності, а таких жінок потрібно одразу включити до групи ризику розвитку тяжкої або середньої тяжкості прееклампсії.

Оскільки вагітні з мутацією в гені протромбіну явно потрапляють у групу з гіпертензивними розладами під час вагітності, то з груп 1А і 1В у подальших розрахунках було виключено вагітних, що мають мутацію в гені протромбіну 20210 G → A, а вагітних з ПЕ, що залишилися, було об'єднано в групу 1. Число вагітних у групі 1 становило 114.

Надалі використовуємо такі позначення:  $x_D$  – кількість Д-димеру,  $x_{КА}$  – значення коефіцієнта атерогенності,  $x_{At\beta 2}$  – кількість антитіл до β2 глікопротеїну 1,  $x_{PAI-1}$  – значення PAI-1,  $x_{FGB}$  – значення FGB. Значення  $x_{PAI-1}$  дорівнює 1, якщо ген

нормальний, дорівнює 2, якщо ген гетерозиготний, і дорівнює 3, якщо ген-мутантна (патологічна) гомозигота; аналогічно  $x_{FGB}$  приймає значення 1, 2 і 3. Кожній вагітній приписуємо вектор чинників:  $x=(x_D, x_{KA}, x_{At\beta 2}, x_{PAI}, x_{FGB})$  – результати її лабораторного обстеження.

Виходимо з того, що ймовірність розвитку гіпертензивних розладів у вагітних є функцією:

$$P(y)=P(x_D, x_{KA}, x_{PAI}, x_{FIB}, x_{At\beta 2})=1/(1+\exp\{-y\}) \quad (1)$$

від лінійної комбінації:

$$y=a+b_D x_D+b_{KA} x_{KA}+b_{PAI} x_{PAI}+b_{FIB} x_{FIB}+b_{At\beta 2} x_{At\beta 2} \quad (2)$$

чинників  $x_D, x_{KA}, x_{At\beta 2}, x_{PAI}, x_{FGB}$ . Функцію (2) називаємо функцією ризику, її значення обчислене за значеннями  $x_D, x_{KA}, x_{At\beta 2}, x_{PAI}, x_{FGB}$  та визначає ймовірність розвитку гіпертензивних розладів. Коефіцієнти  $b_d, b_{KA}, b_{At\beta 2}, b_{PAI}, b_{FGB}$  невідомі, вони були оцінені за вибіркою так, щоб залежність ймовірності  $P(y)=P(x_D, x_{KA}, x_{PAI}, x_{FIB}, x_{At\beta 2})$  розвитку гіпертензивних розладів від лі-

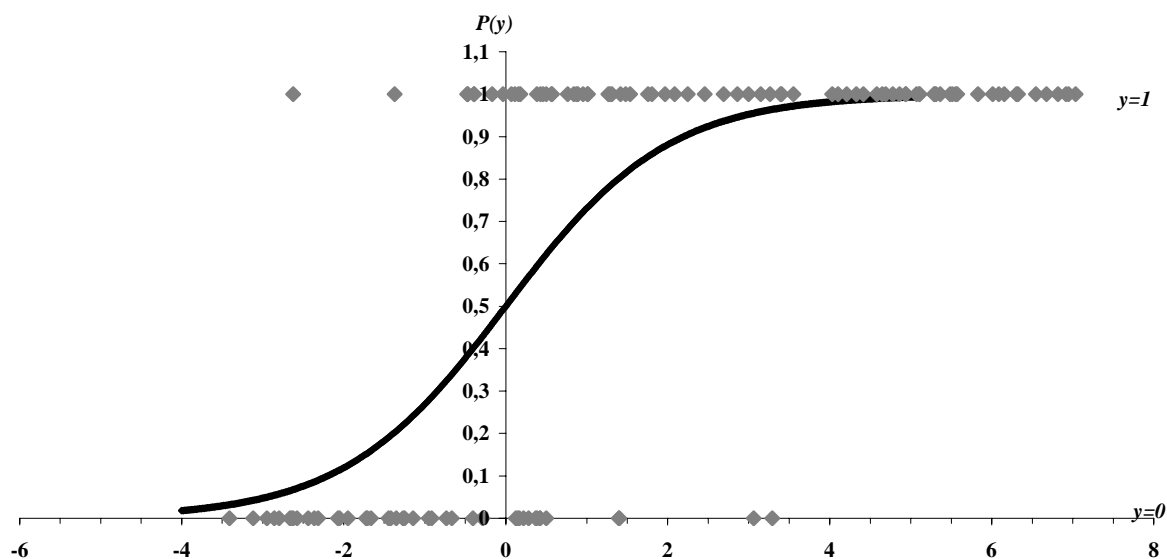
нійної комбінації чинників (2) була найкращою. Відповідну оцінку отримуємо за методом максимальної правдоподібності. Результат:  $a=-11,74, b_D=6,25, b_{KA}=0,8, b_{PAI}=1,08, b_{FIB}=1,25, b_{At\beta 2}=0,49$ . Функція ризику, таким чином, має такий вигляд:

$$y = -11,74+6,25x_D+0,80x_{KA}+1,08x_{PAI}+1,25x_{FIB}+0,49x_{At\beta 2} \quad (3)$$

Ймовірність розвитку гіпертензивних розладів у вагітної з вектором чинників

$$x=(x_D, x_{KA}, x_{At\beta 2}, x_{PAI}, x_{FGB}) \text{ дорівнює: } P(y)=P(x_D, x_{KA}, x_{PAI}, x_{FIB}, x_{At\beta 2})=1/(1+\exp\{-y\})=1/(1+\exp\{-(-11,74+6,25x_D+0,80x_{KA}+1,08x_{PAI}+1,25x_{FIB}+0,49x_{At\beta 2})\}) \quad (4)$$

Графік функції  $P(y)=1/(1+\exp\{-y\})$  зображено на рисунку. На осі абсцис відкладені значення у функції ризику, на осі ординат - значення ймовірностей  $P(y)$  розвитку прееклампсії. Для наочності отримані значення у до 0 і 1 груп позначені на осях  $y=0$  і  $y=1$  відповідно.



**Графік залежності ймовірності  $P(y)$  розвитку прееклампсії від значення у функції ризику**

Примітка. • - значення функції ризику: на осі  $y=0$  для вагітних з групи 0, на осі  $y=1$  для вагітних з групи 1

Залежність (4) ймовірності  $P(y)$  розвитку прееклампсії від значення у функції ризику можемо оцінити різні частотні характеристики, пов'язані з ризиком розвитку ПЕ. Зокрема, можемо визначити значення у функції ризику, перевищення якої у вагітної з ймовірністю більшої  $P$  відносить її до групи високого ризику розвитку прееклампсії. Наприклад, для  $P$  рівних 0,75; 0,80; 0,90; 0,95 маємо відповідно  $P(1,099)=0,75$ ;  $P(1,386)=0,80$ ;  $P(2,197)=0,90$ ;  $P(2,944)=0,95$ . Якщо у вагітної значення функції ризику

дорівнює 1,099 (або більше), то з ймовірністю не меншою 0,75 вона опиниться в групі високого ризику розвитку прееклампсії (у середньому зі 100 вагітних зі значенням функції ризику 2,944 (або більше) не менше ніж у 75 будуть гіпертензивні розлади). Для вагітних зі значенням функції ризику 2,944 (або більше) ймовірність опинитися в групі високого ризику дорівнює 0,95 (у середньому на 100 вагітних зі значенням функції ризику перевищує 2,944, близько 95 будуть мати гіпертензивні розлади).

Для зручності практичного використання потрібно розрахувати значення у функції ризику за формулою (3). Потім, використовуючи рис., відкласти отримане значення на осі абсцис і, піднявши вгору перпендикуляр до перетину з кривою, дізнатися значення  $P(y)$  ймовірності розвитку преєклампсії для цієї вагітної.

Аналіз отриманих нами результатів свідчить про те, що при значенні  $P(0,765)=0,683$  число вагітних з фактичною і прогнозованою кількістю преєклампсії різко підвищується, а число здорових – падає. Тому значення  $P(0,765)=0,683$  визначено як критичне. Перевищення такого показника свідчить про те, що вагітну потрібно відносити до групи високого ризику розвитку преєклампсії. Чутливість запропонованої моделі становить 82,5% (95% ДІ 74,2-88,9%), специфічність - 90,9% (95% ДІ 78,3-97,5%).

*Приклад визначення ймовірності розвитку преєклампсії.* Вагітна М, результати обстеження: Д-димер=1,1 мкг/мл, антитіла до  $\beta 2$ ГП - 1=3,7 Од/мл, результати генетичного тестування: PAI-1 675 5G/4G – гетерозигота, фібриноген  $\beta$  455 GG – нормальна гомозигота, коефіцієнт атерогенності - 3,3. Тобто вектор чинників  $(x_D, x_{КА}, x_{A\beta 2}, x_{PAI}, x_{FGV})=(1,1; 3,3; 3,7; 2; 1)$ ; значення функції ризику:

$$y = -11,74 + 6,25 \cdot 1,1 + 0,80 \cdot 3,3 + 1,08 \cdot 2 + 1,25 \cdot 1 + 0,49 \cdot 3,7 = 2,998.$$

Відповідно до формули (4) ймовірність  $P(y)$  розвитку ПЕ у вагітної М становить:

$$P(y) = 1 / (1 + \exp\{-2,998\}) = 0,952.$$

Значення  $P(2,998)=0,952$  означає, що вагітна відноситься до групи високого ризику розвитку преєклампсії.

Для оцінки ефективності спосіб прогнозування розвитку преєклампсії був апробований на групі з 108 вагітних, які були протестовані в 1 триместрі. 84 вагітних склали групу з прогнозованим низьким ризиком ( $P(y) < 0,683$ ) і 24 з прогнозованим високим ризиком ( $P(y) \geq 0,683$ ) розвитку ПЕ. У 14,3% пацієнток групи високого ризику і 3,7% групи низького ризику вагітність перервалася в термін 10-14 тижнів, тому надалі вони були виключені з дослідження. У тих, що залишилися, надалі були оцінені результати вагітності та пологів, розраховане абсолютне зниження (збільшення) ризику з 95 % довірчим інтервалом. Аналізуючи ефективність способу прогнозування, було доведено, що в групі прогнозованого високого ризику розвитку ПЕ абсолютний ризик розвитку преєклампсії збільшено на 54,7% (95% ДІ 50,3-59,08), ПЕ легкого ступеня на 21,34% (95% ДІ 16,75-25,92), ПЕ

середнього ступеня на 33,33% (95% ДІ 28,7-37,9), передчасних пологів на 30,86% (95% ДІ 41,8-50,57), кесаревого розтину під час дострокових пологів та ПВНРП на 9,5% (95% ДІ 4,8-14,2), дистресу плода під час пологів на 14,3% (95% ДІ 9,6-18,97), перинатальних втрат на 14,2% (95% ДІ 9,6-18,97), ЗРП на 42,9% (95% ДІ 38,3-47,4), потребі новонародженого в інтенсивній терапії на 26,1% (95% ДІ 21,5-30,6), зменшення кількості новонароджених, які будуть виписані додому, на 32,1% (95% ДІ 30,7-33,3).

Таким чином, у групі, де прогнозовано високий ризик, розраховані ризики розвитку ПЕ, передчасних та ускладнених пологів, дистресу плода, ЗРП, перинатальних втрат, необхідності лікування новонародженого у відділенні інтенсивної терапії, які значно перевищували ризики в групі низького ризику, що свідчить про високу інформативність розробленого методу прогнозування ПЕ, а також про те, що комплекс чинників, що включені до способу прогнозування, дають змогу не лише прогнозувати розвиток ПЕ, а й здатність розвитку інших ускладнень, які трапляються при ПЕ.

## ВИСНОВКИ

1. Мутації в гені протромбіну є маркером розвитку преєклампсії у вагітних. При наявності мутації в гені протромбіну вагітну слід включити до групи ризику розвитку преєклампсії тяжкого або середнього ступеня тяжкості.

2. Запропоновано модель залежності ймовірності розвитку гіпертензивних розладів у вагітних від значення Д-димера, коефіцієнта атерогенності, кількості антитіл до  $\beta 2$  глікопротеїну 1, наявності поліморфізму 455G  $\rightarrow$  А в гені фібриногену  $\beta$  і 4G/5G в гені інгібітора активатора плазміногену - 1 типу. У моделі враховується не тільки внесок кожного фактора, але і їх сукупний внесок у розвиток преєклампсії.

3. Запропонована модель має хороші прогностичні властивості, що дозволяє з великою ймовірністю оцінити ймовірність ризику розвитку преєклампсії.

4. Використання в практиці запропонованої моделі дозволяє виявити вагітних групи ризику розвитку преєклампсії за результатами тестування генів тромбофілії, рівнем антитіл до  $\beta 2$  глікопротеїну 1, рівня Д-димера, значенням коефіцієнта атерогенності, проводити у них профілактичні заходи, переглянути план спостереження за вагітною в бік своєчасної госпіталізації, призначення медикаментозних засобів, визначення стану плода.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Макацария А.Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе.-М.: Триада Х, 2003. – 904 с.

2. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений / Л.В. Ванько, В.Г. Сафронова, Н.К. Матвеева, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 264с.

3. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности: метод. рекомендации / В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, А.С. Глотов [и др.]; под ред. В.С. Баранова и Э.К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во «Н-Л», 2009. – 68 с.

4. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги: Наказ від 31.12.2004 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2004. – № 676.

5. Риски и их оценка в медико-биологических исследованиях: метод. рекомендации / С.А. Максимов, С.Ф. Зинчук, Е.А. Давыдова, В.Г. Зинчук. – Кемерово, 2010. – 28 с.

6. Роль молекулярно-генетических факторов тромбофилии в развитии преэклампсии у женщин восточного региона Украины / В.К. Чайка, Е.Н. Но-

сенко, Б. Мертил [и др.] // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2010. – Т. 148, №3. – С.222-224.

7. Турчин В.Н. Теория вероятностей и математическая статистика. Основные понятия, примеры и задачи / В.Н. Турчин. – Днепропетровск: ИМА-ПРЕСС, 2012. – 576 с.

8. -455G/A beta-fibrinogen gene polymorphism, factor V Leiden, prothrombin G20210A mutation and MTHFR C677T, and placental vascular complications / R.C. Camilleri, D. Peebles, C. Portmann [et al.] // Blood Coagulation Fibrinolysis. – 2004. – Vol. 15, N 2. – P.139-147.

9. Brenner B. Thrombophilia and pregnancy complications / B. Brenner // Pathophysiol. Haemost. Thromb. – 2006 – Vol. 35, N 1-2 – P. 28-35.

10. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology / A.C. Palei, F.T. Spradley, J.P. Warrington [et al.] // Acta. Physiol. – 2013. – Vol 208, N 4. – P. 224-233.

11. Relationship between thrombophilic disorders and type of severe early hypertensive disorders of pregnancy / W.Ganzevoort, A. Rep, J.I. DeVries [et al.] // Hypertens. Pregnancy. – 2007.–Vol. 26, N 4 –P. 433-445.

**REFERENCES**

1. Makatsariya AD, Bitsadze VO. [Thrombophilia and antithrombotic therapy in obstetric practice]. M.: Triada Kh. 2003; 904 p. Russian.

2. Van'ko LV, Safronova VG, Matveeva NK, Sukhikh GT. [Oxidative stress in the genesis of obstetric complications]. M.: GEOTAR-Media. 2010; 264 p. Russian.

3. Baranov VS, Ivashchenko TE, Glotov AS. [Determination of genetic predisposition to certain diseases common in pregnancy: guidelines]. SPb.: «Iz-vo N-L». 2009; 68 p. Russian.

4. [On approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care: Order of 31.12.2004 № 676]. Ministerstvo okhoroni zdorov'ya Ukraïni. K; 2004. Ukrainian.

5. Maksimov SA, Zinchuk SF, Davydova EA, Zinchuk VG. [Risks and their evaluation in biomedical research: guidelines].– Kemerovo, 2010; 28 p. Russian.

6. Chayka VK, Nosenko EN, Mertil B. [The role of molecular genetic factors of thrombophilia in the development of preeclampsia, in women of eastern region of

Ukraine]. Tavr. med.-biol. vestnik. 2010;148(3):222-224. Russian.

7. Turchin VN. [Probability theory and mathematical statistics. Basic concepts, examples and problems]. Dnepropetrovsk: IMA-PRESS. 2012; 576 p. Russian.

8. Camilleri RC, Peebles D, Portmann C. -455G/A beta-fibrinogen gene polymorphism, factor V Leiden, prothrombin G20210A mutation and MTHFR C677T, and placental vascular complications. Blood Coagulation Fibrinolysis. 2004;15 (2):139-147.

9. Brenner B. Thrombophilia and pregnancy complications. Pathophysiol. Haemost. Thromb. 2006; 35(1-2): 28-35.

10. Palei AC, Spradley FT, Warrington JP. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. Acta. Physiol. 2013; 208 (4): 224-233.

11. Ganzevoort W, Rep A, DeVries JI. Relationship between thrombophilic disorders and type of severe early hypertensive disorders of pregnancy. Hypertens. Pregnancy. 2007; 26 (4): 433-445.

Стаття надійшла до редакції  
24.01.2014



1УДК 502:613.8:711.454

**С.В. Грищенко,  
И.И. Грищенко,  
М.В. Охотникова,  
А.А. Мустафина,  
П.В. Кудимов,  
Т.А. Мустафин**

## АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ТЕХНОГЕННОГО РЕГИОНА И ЕЕ ОПАСНОСТИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького  
кафедра социальной медицины, организации здравоохранения и истории медицины  
пр. Ильича 16, Донецк, 83003, Украина  
Donetsk National Medical University of Maxim Gorky  
Illich Av. 16, Donetsk, 83003, Ukraine  
e-mail: cometa982@gmail.com

**Ключевые слова:** окружающая среда, гигиена, здоровье населения  
**Key words:** environment, hygiene, population health

**Реферат.** Аналіз стану навколишнього середовища техногенного регіону та його небезпеки для здоров'я населення. Грищенко С.В., Грищенко І.І., Охотнікова М.В., Мустафіна А.О., Кудимов П.В., Мустафін Т.А. Мета роботи - дати комплексну гігієнічну оцінку стану основних об'єктів екологічного середовища Донецького регіону і визначити ступінь їх потенційної небезпеки для здоров'я населення. У зв'язку з цим проведена комплексна гігієнічна оцінка стану навколишнього середовища Донецької області (атмосферне повітря, питна вода, ґрунт). Усього було проаналізовано близько 43000 проб атмосферного повітря, 32000 проб питної води та 4500 проб ґрунту. Встановлено міста й сільські райони з найбільш високим рівнем ксенобіотичного забруднення довкілля. Було виявлено, що основними джерелами техногенного забруднення екологічного середовища Донецької області є підприємства чорної і кольорової металургії, енергетики, вугільної промисловості, будівельної індустрії, транспорт. На частку всіх інших джерел припадає лише 5-10% валових викидів. Визначено ступінь небезпеки техногенного пресингу на здоров'я населення.

**Abstract.** Analysis of environment state in technogenic region and its threat to public health. Grishenko S.V., Grishenko I.I., Ohotnikova M.V., Mustafina A.O., Kudimov P.V., Mustafin T.A. The purpose of the research is to give a complex hygienic evaluation of environment state in Donetsk region and to determine the degree of their potential danger to population health. It includes air pollution, water contamination, state of soil. Nearly 43000 samples of air, 32000 drinking water samples and 4500 soil samples were analyzed. Regions with the highest rate of environmental pollution were defined. It was found that the main sources of environment pollution in Donetsk region are ferrous and nonferrous metallurgy enterprises, power, coal, building industry and transport. All other sources account for only 5-10% of total emissions. Level of harmful technogenic pressing on population's health was determined.

В настоящее время окружающая среда рассматривается многими учеными как важнейший фактор, формирующий здоровье современного человека [5-10]. Особую актуальность проблема оценки ее качества приобретает в регионах с неблагоприятными экологическими условиями, к которым относится и Донецкая область Украины [1, 4]. Несмотря на значительное количество работ, посвященных гигиенической оценке экологической среды Донбасса, преобладающее их большинство касается лишь отдельных, узких аспектов данной проблемы – определению уровня антропогенного загрязнения атмосферного воздуха, питьевой воды, почвы и т.п. [1, 2, 4]. В то же время мало исследований, комплексно оценивающих состояние окружающей среды экологического региона Украины – Донецкой области. В связи с этим, актуальной представляется

цель настоящей работы – дать комплексную гигиеническую оценку состояния основных объектов экологической среды Донецкой области и оценить степень их потенциальной опасности для здоровья населения.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Гигиеническая характеристика загрязнения воздушного бассейна проводилась на основании обобщения данных стационарных постов наблюдения Госкомгидромета, а также санэпидслужбы в соответствии с требованиями «Державних санітарних правил охорони атмосферного повітря населених місць від забруднення хімічними і біологічними речовинами» ДСП – 201-97 от 9 июня 1997г. за период с 1995г. по 2012 г. В отобранных пробах атмосферного воздуха определялись концентрации (среднесуточные,

среднемесячные и среднегодовые) следующих ксенобиотиков: взвешенных веществ (пыли), оксида углерода, диоксида серы, диоксида и монооксида азота, формальдегида, фтористого водорода, сероуглерода, сероводорода, серной, синильной и соляной кислот, 3,4-бенз(а)пирена, сажи, аммиака, фенола и тяжелых металлов (свинец, ртуть, марганец). Всего было проанализировано около 43000 проб атмосферного воздуха. Качество питьевой воды оценивалось по химическому составу, минерализации и общей жесткости в соответствии с требованиями ГСанПиН «Вода питна. Гігієнічні вимоги до якості води централізованого господарсько-питного водопостачання» (1996р.). В питьевой воде по стандартным методикам определялись: общая жесткость, минерализация (сухой остаток), хлориды, сульфаты, кальций, магний, свинец, медь, никель, цинк, хром, марганец, нитраты и пестициды. Всего исследованиями были охвачены более 32000 проб питьевой воды. Загрязнение почвы оценивалось по содержанию в ней меди, марганца, цинка, хрома, свинца, никеля, молибдена, кобальта, бериллия, а также остаточных количеств пестицидов. Для определения в почве концентраций химических элементов использовался полуколичественный спектральный анализ. Всего было проанализировано около 4500 проб почвы.

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистического анализа MedStat [3].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате качественного анализа проб атмосферного воздуха в городах и районах Донецкой области установлено, что 85-95% всего объема ксенобиотиков, загрязняющих воздушный бассейн, составляют восемь ингредиентов: взвешенные вещества (более 15%), оксид углерода (около 30%), диоксид серы (более 20%), оксиды азота (до 6%), углеводороды (более 5%), сероводород (около 4%), аммиак и фенол (приблизительно по 3,5%).

Наибольший интерес в плане изучения влияния загрязнений воздушного бассейна на здоровье и особенно на онкологическую заболеваемость населения представляют полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), в особенности 3,4-бенз(а)пирен (1 класс опасности), который на 80% обуславливает канцерогенную опасность всей суммы углеводородов. Основными техногенными источниками канцерогенных ПАУ являются промышленность, транспорт и отопительные системы.

Большую роль в антропогенном загрязнении воздушного бассейна играют взвешенные ве-

щества (твердые частицы, или химически активная многокомпонентная пыль, 3-й класс опасности), на долю которых в среднем приходится 15-20% общего объема атмосферных выбросов. Почти 100% выбросов данного ингредиента приходится на стационарные источники. Приблизительно 76,5% валового выброса взвешенных веществ в атмосферу Донецкой области приходится на промышленность, а около 23,5% – на отопление и теплоснабжение.

Важнейшим антропогенным загрязнителем воздушного бассейна Донецкой области по праву считается оксид углерода – СО (4-й класс опасности). В отличие от взвешенных веществ и большинства других ксенобиотиков, одним из главных источников поступления оксида углерода в воздушный бассейн области является автотранспорт – около 30% валового выброса. Среди отраслей промышленности лидирующее положение занимает черная металлургия, дающая более 70% всех поступлений СО от стационарных источников, около 24% дает добыча и обогащение угля, а все остальные отрасли в совокупности выбрасывают не более 6%.

Оксиды азота составляют около 6% всего объема атмосферных выбросов в Донецкой области, однако их роль в формировании патологии населения также высоко значима. Важнейшим и самым опасным веществом из этой группы является диоксид азота (NO<sub>2</sub>, 2-й класс опасности). Удельный вес стационарных источников в поступлении NO<sub>2</sub> в воздушный бассейн области составляет 85%, а 15% приходится на долю автотранспорта. Из стационарных источников наибольшее значение имеет промышленность – более 79%, на втором месте – отопление и теплоснабжение. Среди отраслей промышленности главным источником атмосферных выбросов диоксида азота является энергетика (59,1%), меньшая роль принадлежит черной металлургии (31,0%), а на долю всех остальных отраслей приходится менее 10%.

Соединения серы (диоксид серы, 3-й класс опасности) и сероводород (2-й класс опасности) составляют вместе около четверти всех выбросов в воздушный бассейн Донецкой области. Основное количество этих загрязнений связано со сжиганием угля и нефтепродуктов, причем 80% – из топлива, использованного в промышленности и в быту, 19% – в черной металлургии и при нефтеочистке и лишь около 1% – за счет автотранспорта. В условиях Донбасса основным антропогенным источником поступления диоксида серы в окружающую среду является промышленность (85%) и около 15% приходится на



отопление и теплоснабжение. Среди отраслей индустрии ведущая роль в этом процессе принадлежит энергетике (70%), черной металлургии (15%), добыче и обогащению угля (13%). Сероводород поступает в воздушный бассейн исключительно от стационарных источников (угольная промышленность - 69%, черная металлургия - 30%).

Специфическими загрязнителями воздушного бассейна ряда городов Донецкой области являются фенол (2-й класс опасности) и аммиак (4-й класс опасности), несмотря на то, что их удельный вес в общей структуре валового выброса не превышает 7%. В Донецкой области лишь в 9 городах атмосферный воздух содержит вышеуказанные соединения, где главным источником атмосферных выбросов данных ксенобиотиков являются коксохимические и химические комбинаты (в том числе по производству азотных удобрений), фенольные и металлургические заводы.

Кроме основных восьми соединений в атмосферном воздухе некоторых городов практически ежегодно регистрируются высокие концентрации ряда других веществ, достоверно ( $p < 0,05$ ) превышающие ПДКсс: ртуть и свинец (1-й класс опасности), марганец, формальдегид, фтористый водород и синильная кислота (2-й класс опасности).

Полученные значения суммарного показателя загрязнения воздушного бассейна городов и сельских районов Донецкой области позволяют распределить их на группы по уровню загрязнения атмосферного воздуха и степени его опасности для здоровья населения. В качестве количественного критерия такой интегральной оценки используется кратность превышения суммарного предельного допустимого загрязнения ( $\Sigma ПДЗ$ ) (табл. ).

### Интегральная оценка уровня загрязнения атмосферного воздуха Донецкой области и степени его опасности для здоровья населения

Уровень загрязнения	Степень опасности	Кратность превышения суммарного предельного допустимого загрязнения ( $\Sigma ПДЗ$ )	Наименования городов и районов в группах сравнения
Допустимый	Безопасная	<1	–
Недопустимый	Слабо опасная	>1-2	Краснолиманский, Александровский, В.-Новоселковский сельские районы
Недопустимый	Умеренно опасная	>2-4,4	Тельмановский, Славянский, Волновахский, Амвросиевский, Новоазовский, Володарский, Первомайский, Марьинский, Шахтерский, Старобешевский, Ясиноватский сельские районы
Недопустимый	Опасная	> 4,4 – 8,0	Города Артемовск, Селидово, Снежное, Торез, Харцызск, Шахтерск, Красноармейск и Славянск
Недопустимый	Очень опасная	>8,0	Города Донецк, Дзержинск, Дружковка, Краматорск, Енакиево, Мариуполь, Макеевка, Горловка, Доброполье, Константиновка, Дебальцево

Второй по своему значению для попадания ксенобиотиков в организм человека путь – водная среда. В реки и водохранилища Донецкой области сбрасывается ежегодно более 2 млн м<sup>3</sup> загрязненных стоков – 24% всех выбросов в водоемы нашего государства. Основными загрязнителями водных объектов являются предприятия металлургии, химической и угольной промышленности, а также энергетики и теплоснабжения.

Большинство рек области относятся к категории загрязненных и очень загрязненных, что определяется как поступлением в водные объекты неочищенных сточных вод промышленных предприятий, ливневых вод с территории городов, сельскохозяйственных угодий, так и значительной многолетней аккумуляцией ксенобиотиков в донных отложениях. В воде практически всех рек области отмечается высокая концентрация солей, в основном обусловленная

сбросом в пригородные водные объекты высокоминерализованных шахтно-рудничных вод. Кроме минеральных солей, в поверхностные водоемы ежегодно сбрасывается более 20 тыс. тонн взвешенных веществ, 18 тыс. тонн нитратов, около 7 тыс. тонн органических веществ, 2 тыс. тонн азота аммонийного, а также значительное количество других вредных веществ.

Наименее доброкачественную по химическому составу воду, в особенности по степени ее загрязнения тяжелыми металлами, потребляют жители городов Мариуполь, Дружковка, Доброполье, Краматорск, Красноармейск, Константиновка и Шахтерск, а также Первомайского, Володарского, Старобешевского, Марьинского, Волновахского, Амвросиевского и Шахтерского сельских районов (зоны повышенной опасности для здоровья населения). Самую качественную в этом отношении и безопасную для здоровья воду использует население городов Снежное, Торез, Харцызск, Славянск, Артемовск, Донецк, Дзержинск и Дебальцево, а также Краснолиманского, Славянского, Великоновоселковского и Тельмановского сельских районов. В Донецкой области практически все почвы (более 95%) относятся к техногенно измененным в результате интенсивного использования их в промышленности и сельском хозяйстве. Удельный вес анализов почвы с превышением гигиенических регламентов по тяжелым металлам с высокой степенью достоверности ( $p < 0,01$ ) больше в городах ( $50,1 \pm 3,8\%$ ) по сравнению с сельскими районами ( $30,8 \pm 5,7\%$ ).

Гигиенический анализ качества почв Донецкой области по показателям химического загрязнения показывает, что ксенобиотики, помимо накопления в данной среде, оказывают сочетанное и комбинированное действие на организм человека. В связи с этим, проведена оценка суммарного загрязнения почв различных территорий области, согласно которой наименее

загрязненные почвы и, следовательно, самые безопасные для здоровья человека находятся в городах Снежное и Торез, а также в Краснолиманском, Славянском, Александровском, Великоновоселковском, Тельмановском, Новоазовском и Шахтерском сельских районах. Наиболее загрязненные и самые опасные для здоровья населения почвы отмечены в городах Горловка, Енакиево, Константиновка, Дзержинск, Краматорск, Дружковка, Донецк, Макеевка и Мариуполь, а также в Володарском и Первомайском сельских районах.

### ВЫВОДЫ

1. Результаты комплексной гигиенической оценки состояния основных объектов окружающей среды (атмосферный воздух, питьевая вода, почва) показали, что наиболее высокий уровень их загрязнения антропогенными ксенобиотиками (опасный и чрезвычайно опасный для здоровья населения) отмечается в городах Донецк, Дзержинск, Дружковка, Краматорск, Енакиево, Мариуполь, Макеевка, Горловка, Доброполье, Константиновка, Красноармейск, Шахтерск, а также в Первомайском и Володарском сельских районах Донецкой области.

2. Основными источниками техногенного загрязнения экологической среды Донецкой области являются предприятия черной и цветной металлургии, энергетики, угольной промышленности, строительной индустрии, а также транспорт и жилищно-коммунальное хозяйство. На долю всех остальных источников приходится лишь 5-10% валовых выбросов.

3. Ведущее значение в формировании антропогенного прессинга на окружающую среду Донецкой области принадлежит тяжелым металлам, 3,4-бенз(а)пирену, диоксиду серы, оксидам углерода, взвешенным веществам, сероводороду, аммиаку, фенолу, оксидам азота, а также пестицидам.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балюк А. Принципы экологического нормирования допустимой антропогенной нагрузки на почвенный покров Украины / А. Балюк, Н.И. Мирошниченко, А.И. Фатеев // Почвоведение. — 2008. — № 12. — С. 1501-1509.

2. Комплексная оценка содержания свинца в объектах окружающей среды Донецкого региона / Н.Ф. Иванецкая, М.Г. Степанова, З.Л. Усикова [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. — 2013. - Т.18, №2. - С. 25-28.

3. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко. — Донецк, 2006. — 214 с.

4. Принципы и меры профилактики вредного воздействия тяжелых металлов на здоровье населения экологически неблагоприятного региона / Н.Ф. Иванецкая, М.Г. Степанова, Д.С. Зыков [и др.] // Зб. наук. праць ДонДУУ «Державні механізми управління

екологічним і соціально-економічним розвитком регіону». – Донецьк, 2007. – Т. 8, вип. 83. – С. 41-46.

5. Эколого-гигиеническая оценка влияния загрязнения воды на показатели репродуктивного здоровья женщин Донецкой области / Н.Ф. Иванническая, М.Г. Степанова, В.П. Квашенко [и др.] // Зб. наук. праць ДонДУУ «Державні механізми управління природокористуванням». – Донецьк, 2008. – Т. 9, вип. 111. – С. 47-52.

6. Carlsten C. Air pollution, genetics, and allergy: an update / C. Carlsten, E. Melén // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 12, N 5. – P. 455-460.

7. Fuentes-Leonarte V. Environmental factors affecting children's respiratory health in the first years of life: a review of the scientific literature / V. Fuentes-Leonarte,

JM. Tenías, F. Ballester // *Eur. J. Pediatr.* – 2008. – Vol.167, N 10. – P.1103-1109.

8. Investigation of trace and ultratrace elements of nutritional and toxicological significance in Italian portable water by INAA / G. Capannesi, L.Diacio, A.Rosada [et al.] // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* – 2008. – Vol. 278, N 2. – P. 353-357.

9. Prenatal and perinatal environmental influences on the human fetal and placental epigenome / K. Hogg, E. M. Price, C. W. Hanna [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 92, N 6. – P. 716-726.

10. Zimmermann M.B. Iron deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review / M.B. Zimmermann // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89. – P. 668-672.

## REFERENCES

1. Balyuk A, Miroshnichenko NI, Fateev AI. [The principles of environmental regulation of permissible anthropogenic load on soil of Ukraine]. *Pochvovedenie*. 2008;12:1501-9. Russian.

2. Ivanitskaya NF, Stepanova MG, Usikova ZL. [Comprehensive assessment of lead content in the environment of Donetsk region]. *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i*. 2013;18(2):25-28. Russian.

3. Lyakh YuE, Gur'yanov VG, Khomenko VN. [Fundamentals of Biostatistics computer analysis of information in biology, medicine and pharmacy by statistical package Medstat]. Donetsk, 2006:214. Russian.

4. Ivanitskaya NF, Stepanova MG., Zykov DS. [Principles and prevention of harmful effects of heavy metals on the health of the population in the environmentally unfriendly region]. *Derzhavni mekhanizmi upravlinnya ekologichnim i sotsial'no-ekonomichnim rozvitkom regionu*. Donetsk. 2007;8(83):41-46. Russian.

5. Ivanitskaya NF, Stepanova MG, Kvashenko VP. [Ecological and hygienic assessment of the impact of water pollution on reproductive health of women' in Donetsk region]. *Derzhavni mekhanizmi upravlinnya*

*prirodokoristuvannya*. Donetsk. 2008;9(111):47-52. Russian.

6. Carlsten C, Melén E. Air pollution, genetics, and allergy: an update. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012;12(5): 455-60.

7. Fuentes-Leonarte V, Tenías JM, Ballester F. Environmental factors affecting children's respiratory health in the first years of life: a review of the scientific literature. *Eur. J. Pediatr.* 2008;167(10):1103-9.

8. Capannesi G, Diaco L, Rosada A, Avino P. Investigation of trace and ultratrace elements of nutritional and toxicological significance in Italian portable water by INAA.J. *Radioanal. and Nucl. Chem.* 2008;278(2):353-7.

9. Hogg K, Price EM, Hanna CW. Prenatal and perinatal environmental influences on the human fetal and placental epigenome. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 92(6):716-26.

10. Zimmermann MB. Iron deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;89:668-72.

Стаття надійшла до редакції  
14.11.2013



УДК 614.777:556.55/.56:543.393

*І.М. Пельо,  
А.В. Благая*

## НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ГРАНИЧНО ДОПУСТИМОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ФЛУОПІКОЛІДУ У ВОДІ

*Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця  
кафедра гігієни та екології  
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. В. Г. Бардов)  
пр. Перемоги, 34, Київ, 03680, Україна  
Bogomolets National medical university  
department of hygiene and ecology  
Peremogy av., 34, Kyiv, 03680, Ukraine  
e-mail: i.pelo@mail.ru*

**Ключові слова:** вода, органолептичні властивості, санітарний режим водойм, флуопіколід, гранично допустима концентрація

**Key words:** water, organoleptic properties, sanitary regimen of water reservoirs, fluopicolide, maximum allowable concentration

**Реферат.** Научное обоснование предельно допустимой концентрации флуопиколида в воде. Пельо И.М., Благая А.В. Проведены исследования с целью научного обоснования предельно допустимой концентрации флуопиколида в воде водоёмов. Методы исследования: лабораторный гигиенический эксперимент с использованием органолептических, санитарно-химических, санитарно-токсикологических, санитарно-микробиологических и математических методов. Приведены результаты изучения влияния флуопиколида на органолептические свойства воды, санитарный режим водоёмов хозяйственно-бытового назначения и рассчитана его подпороговая концентрация в воде по санитарно-токсикологическому показателю вредности. Установлены пороговые концентрации вещества по основным критериям вредности, обоснована предельно допустимая концентрация в воде. Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы. Пороговая концентрация флуопиколида в воде: по органолептическому показателю вредности (лимитирующий критерий – запах) – 0,15 мг/дм<sup>3</sup>; по общесанитарному показателю вредности (лимитирующий критерий – влияние на численность сапрофитной микрофлоры, биохимическое потребление кислорода и процесс нитрификации) – 0,015 мг/дм<sup>3</sup>; максимально недействующая концентрация – 0,14 мг/дм<sup>3</sup>; предельно допустимая концентрация – 0,015 мг/дм<sup>3</sup>.

**Abstract.** Scientific substantiation of maximum allowable concentration of fluopicolide in water. Pelo I.M., Błagaia A.V. In order to substantiate fluopicolide maximum allowable concentration in the water of water reservoirs the research was carried out. Methods of study: laboratory hygienic experiment using organoleptic and sanitary-chemical, sanitary-toxicological, sanitary-microbiological and mathematical methods. The results of fluopicolide influence on organoleptic properties of water, sanitary regimen of reservoirs for household purposes were given and its subthreshold concentration in water by sanitary and toxicological hazard index was calculated. The threshold concentration of the substance by the main hazard criteria was established, the maximum allowable concentration in water was substantiated. The studies led to the following conclusions: fluopicolide threshold concentration in water by organoleptic hazard index (limiting criterion – the smell) – 0.15 mg/dm<sup>3</sup>, general sanitary hazard index (limiting criteria – impact on the number of saprophytic microflora, biochemical oxygen demand and nitrification) – 0.015 mg/dm<sup>3</sup>, the maximum noneffective concentration – 0.14 mg/dm<sup>3</sup>, the maximum allowable concentration - 0.015 mg/dm<sup>3</sup>.

Вода є одним з найважливіших елементів біосфери, з яким людина контактує протягом усього життя, і від якості якого значною мірою залежить її здоров'я. Якість води в поверхневих водних об'єктах є одним з вирішальних чинників санітарного та епідемічного благополуччя населення. Всесвітня організація охорони здоров'я при визначенні якості життя поставила «фактор води» на перше місце, підкресливши, що потреба забезпечення населення питною водою на сьогодні є однією з найважливіших у світі [14].

Зростання техногенного впливу на водні екосистеми й екстенсивне використання водних ресурсів різними галузями економіки призводять до виснаження та забруднення природних вод, порушення екологічної рівноваги. В Україні техногенне навантаження на водні екосистеми і територію в цілому досягло критичних значень [6].

Хімізація, зокрема використання пестицидів, була й залишається одним з основних шляхів інтенсифікації сільського господарства. З другої половини нашого століття пестициди перетворилися

на постійно діючий чинник, який чинить як позитивний, так і негативний вплив на довкілля і здоров'я людини [13]. У ряді регіонів України, серед інших хімічних забруднювачів навколишнього середовища, пестициди займають пріоритетне місце [1].

За даними ВООЗ, квота пестицидів у сукупному викиді хімічних забруднювачів становить 3% [2, 14]. Широке використання пестицидів у сільському господарстві створює потенційну небезпеку забруднення води водойм їх залишковими кількостями.

Дані літератури свідчать про те, що до 25% отрутохімікатів, внесених у ґрунт, потрапляє у воду. Потрапивши до водойми, пестициди включаються у складні цикли, накопичуючись у значних кількостях у гідробіонтах та мулі. Це призводить до погіршення органолептичних властивостей води і санітарного режиму водойми, негативно впливає на водні екосистеми та опосередковано через харчові й міграційні ланцюги на організм людини [9, 10, 11].

В умовах зростання антропогенного впливу пестицидів на водні об'єкти екологічні дослідження з експериментального обґрунтування гранично допустимих концентрацій (ГДК) хімічних речовин у воді водойм можуть слугувати одним із суттєвих профілактичних заходів.

У зв'язку з викладеним, нами проведені експериментальні дослідження з обґрунтуванням ГДК флуопіколід (діючої речовини препарату Інфініто к.с.) у воді водойм господарсько-побутового призначення [9, 10, 11].

Фунгіцид Інфініто к.с. проходив випробування на овочевих культурах (огірках, помідорах, картоплі) з нормою витрати 1,2 – 1,6 л/га двократно, у тому числі в умовах приватних підсобних господарств з нормою витрат 15 мл/0,01га двократно.

До складу препарату входять дві діючі речовини: пропамокарб гідрохлорид (62,5 г/л) та флуопіколід (6,25 г/л). В Україні препарати на основі флуопіколіду не використовувались. Гігієнічна регламентація флуопіколіду не проводилась.

Мета дослідження - наукове обґрунтування гранично допустимої концентрації флуопіколіду у воді водойм господарсько-побутового призначення.

Для досягнення мети необхідно було вирішити такі задачі:

1) комплексне гігієнічне вивчення впливу флуопіколіду на органолептичні властивості води;

2) дослідження впливу флуопіколіду на загальний санітарний режим водойми;

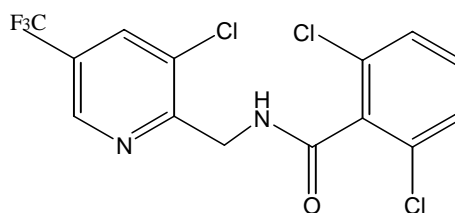
3) визначення порогової концентрації флуопіколіду за санітарно-токсикологічним показником шкідливості.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліджувана речовина: флуопіколід АЕС38206.

Хімічна назва (за ІЮПАК): 2,6-дихлор-N-{[3-хлор-5-(трифторметил)-2-пиридиніл]метил}бензамід. Реєстраційний номер CASN:239110-15-7, ступінь чистоти 99,3%.

Структурна формула:



Емпірична формула:  $C_{14}H_8Cl_3F_3N_2O$ .

Молекулярна формула 383,59.

Хімічно чистий флуопіколід – це кристалічний порошок білого кольору зі слабким фенольним запахом, температурою плавлення 150°C, щільністю 1,62 г/см<sup>3</sup> (20°C). Тиск пари: 3,03x10<sup>-7</sup>Па (20°C), 8,03x10<sup>-7</sup>Па (25°C). Розчинність у воді (25°C) – 2,86 мг/л (рН 1,04). Розчинність в органічних розчинниках (20°C) г/л: гексан - 0,2, етанол – 19,2, толуол – 20,5, етилацетат – 37,7, ацетон – 120, диметилсульфоксид – 180. Коефіцієнт розподілу н-октанол/вода - 2,9 (P<sub>ow</sub>- 79,4) [15].

Флуопіколід, виходячи з параметрів гострої токсичності при надходженні в організм пероральним і дермальним шляхом, згідно з Гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПін 8.8.1.002-98) [3] належить до IV класу небезпечності. За вираженістю подразливої дії та інгаляційної токсичності - до III класу. Віддалені ефекти дії (мутагенна, канцерогенна, тератогенна активність та вплив на репродуктивну функцію) не є лімітуючими критеріями при оцінці небезпечності флуопіколіду.

Для досягнення поставленої мети нами проведений лабораторний гігієнічний експеримент відповідно до загальноприйнятих методичних підходів [4, 9, 10, 11], з використанням органолептичних, санітарно-хімічних, санітарно-мікробіологічних методів аналізу. Одержані в експерименті дані оброблялися методами варіаційної статистики згідно [5, 9, 10] з розрахунком

середніх арифметичних величин порогових концентрацій, похибок середніх величин і стандартного відхилення, використовуючи програми Excel та MULTIFAC 2.2 на персональному комп'ютері.

Для більшості хімічних забруднювачів, що надходять до водойм зі стічними водами або поверхневими стоками із сільськогосподарських угідь, лімітуючою ознакою шкідливості є несприятливий вплив на органолептичні властивості води водойм [11]. Погіршення органолептичних властивостей води водойм легко виявляється населенням, не завжди усувається сучасними методами водопідготовки, обмежує водокористування і може призводити до несприятливих еколого-гігієнічних наслідків [8, 10, 11]. Саме тому нами приділена значна увага проведенню експериментів для вивчення порогових концентрацій флуопіколідів за органолептичною ознакою шкідливості.

Вивчення впливу флуопіколідів на органолептичні властивості води проводилось згідно з ГОСТ 3351-74 [4] та методичними документами [9, 10, 11]. Порогові концентрації флуопіколідів за органолептичною ознакою шкідливості визначали при концентраціях його у воді від 0,039 до 10,0 мг/дм<sup>3</sup>. Для приготування розчинів препарату використовували дехлоровану водо-

провідну воду. Концентрації препарату підбирали таким чином, щоб кожна наступна була вдвічі меншою за попередню. Інтенсивність запаху досліджуваних водних розчинів препарату оцінювали за п'ятибальною шкалою, де нульовий бал відповідав повній відсутності запаху (контрольна проба води), при температурах 20°C і 60°C. Порогову концентрацію флуопіколідів за впливом на запах води визначали методом бригадної закритої оцінки.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Статистична обробка даних експериментальних досліджень показала, що нижня довірча межа концентрації препарату, яка надає воді запах інтенсивністю 2 бали при температурі 20°C (практичний поріг), становить 0,396 мг/дм<sup>3</sup> (табл. 1). Нижня довірча межа концентрації флуопіколідів, яка надає воді запах інтенсивністю 1 бал при температурі 20°C (поріг сприйняття), становить 0,147 мг/дм<sup>3</sup>. При цьому встановлена достовірна залежність (p<0,05) між вмістом препарату у воді та інтенсивністю його запаху. Необхідно відмітити, що всі одоратори оцінювали запах як різкий аптечний, фенольний. Підігрівання розчинів до 60°C практично не впливало на інтенсивність та характер запаху.

*Таблиця 1*

**Вплив флуопіколідів на органолептичні властивості води (запах) при 20°C і 60°C**

Інтенсивність запаху (в балах)	Температура води (°C)	Статистичні параметри				
		n	$\bar{X}$	$s\bar{X}$	p	$\bar{X} - 2s\bar{X}$
1	20°C	14	0,167	0,009	5,9	0,1472
2		29	0,436	0,02	4,6	0,396
1	60°C	35	0,168	0,001	0,8	0,1644
2		45	0,430	0,004	1,0	0,4212

Таким чином, за впливом на запах води концентрацію флуопіколідів 0,147 мг/дм<sup>3</sup> (поріг сприйняття при 20°C) можна оцінювати як порогову.

Важливою в гігієнічному відношенні характеристикою поведінки пестициду у водному середовищі є його стабільність.

Саме стабільність, у кінцевому результаті, буде визначати інші властивості, які відбуваються в природних умовах водного середовища: швидкість і характер міграції, транслокації, де-

градації, адсорбції та кумуляції. Стабільність препарату вивчали опосередкованим методом (за стійкістю запаху).

Встановлено, що запах силою в 1 бал не визначався на 20-у добу досліджень, а запах інтенсивністю 2 бали одоратори відзначали протягом 30-и днів експерименту, що дозволило нам віднести досліджувану речовину до помірно стабільних сполук.

З огляду на те, що в літературі є відомості про погіршення органолептичних властивостей води

після її хлорування [9, 11], нами була проведена серія дослідів з вивчення впливу цього процесу на органолептичні властивості води, що містить флуопіколід. Воду з флуопіколідом у концентраціях 0,147 і 0,421 мг/дм<sup>3</sup> обробляли 1% розчином хлорного вапна. При цьому концентрація використаного розчину забезпечувала наявність у воді залишкового активного хлору на рівні 0,3 - 0,5 мг/дм<sup>3</sup>. Визначення запаху проводили відповідно до [11], методом бригадної одорації через 30 хвилин, 1, 12 і 24 години після хлорування при температурі 20°C та після підігрівання розчинів на водяній бані до 60°C. У ході експерименту встановлено, що хлорування водних розчинів препарату не вплинуло на інтенсивність і характер запаху. При підігріванні води до 60°C інтенсивність запаху не змінювалась.

Згідно з [11], було проведено дослідження впливу флуопіколіду на прозорість та забарвлення води. У ході експерименту встановлено, що вміст у воді флуопіколіду в концентраціях 0,039 – 10 мг/дм<sup>3</sup> не змінює прозорість 10 і 20 см шару води. Всі розчини флуопіколіду в досліджуваних

концентраціях мали високу прозорість – понад 30 см, що дозволило за цим показником встановити порогову концентрацію – 10,0 мг/дм<sup>3</sup>.

Вивчення впливу досліджуваної речовини на кольоровість води дозволило встановити порогову величину на рівні 2,5 мг/дм<sup>3</sup> при 20°C.

Для визначення порогової концентрації препарату за впливом на піноутворення використовували циліндричний метод Г. Штюпеля в модифікації Є. А. Можасєва [9, 11].

При цьому досліджували концентрації препарату у воді від 0,039 до 10,0 мг/дм<sup>3</sup>. Встановлено, що наявність у воді флуопіколіду не впливає на процеси піноутворення як при температурі 20°C, так і при 60°C. Це дозволяє рекомендувати концентрацію 10,0 мг/дм<sup>3</sup> як порогову за піноутворенням.

Таким чином, результати проведених досліджень, наведені в таблиці 2, дозволяють рекомендувати концентрацію флуопіколіду у воді 0,15 мг/дм<sup>3</sup> як порогову за органолептичною ознакою шкідливості (лімітуючий критерій – запах).

Таблиця 2

**Підсумкова таблиця по обґрунтуванню порогової концентрації флуопіколіду за впливом на органолептичні властивості води**

Органолептичні властивості	Характер прояву	Концентрація, мг/дм <sup>3</sup>
Запах	поріг	0,147
Забарвлення	поріг	10,0
Прозорість	поріг	> 10,0
Кольоровість	поріг	2,5
Піноутворення	поріг	10,0

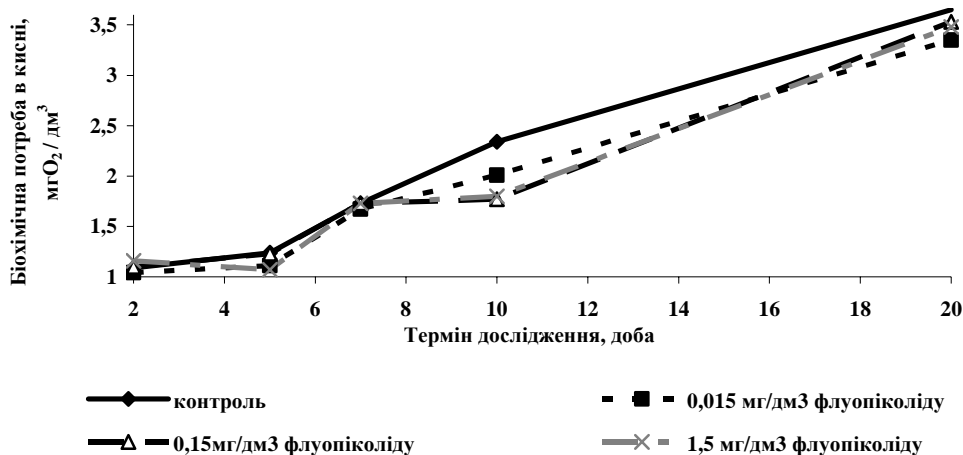
Дослідження останніх років [7, 8] свідчать про те, що внаслідок своєї біологічної активності пестициди, потрапляючи до водойм, здатні порушувати перебіг природних процесів їх самоочищення. У модельних водоймах лабораторії нами були проведені дослідження з вивчення впливу флуопіколіду на загальний санітарний режим водойм.

Вивчали інтенсивність процесу біохімічної потреби кисню (БПК), зміни чисельності сапрофітної мікрофлори, динаміку мінералізації азотвмісних речовин, рівень вмісту розчиненого у воді кисню і зміни активної реакції води (рН) при концентраціях флуопіколіду від 0,015 до 1,5 мг/дм<sup>3</sup>. Такий діапазон концентрації був обраний на основі результатів визначення порогової

концентрації флуопіколіду у воді за органолептичною ознакою шкідливості.

У результаті проведених досліджень встановлено, що флуопіколід у концентрації 0,015 мг/дм<sup>3</sup> достовірно не впливає на перебіг процесів самоочищення водойми від наявного органічного забруднення. Про це свідчить той факт, що відхилення біохімічної потреби в кисні порівняно з контролем не перевищує 5 – 14% (рис. 1).

Концентрації досліджуваної речовини 0,15 і 1,5 мг/дм<sup>3</sup> викликали на 10-у добу достовірне зниження БПК на 24 – 27% порівняно з контролем. На 20-у добу досліджень процес біохімічної потреби в кисні нормалізувався і відмінності від контролю становили лише 3 – 5% (рис. 1).



**Рис. 1. Вплив флуоріквінолону на процес біохімічної потреби в кисні у воді модельних водойм**

Це дозволило зробити висновок, що флуоріквінолід за характером впливу на процес БПК належить до речовин, які гальмують цей процес. А як порогова величина може бути рекомендована концентрація флуоріквінолону 0,015 мг/дм<sup>3</sup>, при якій процес біологічної потреби в кисні у воді модельних водойм знаходився на рівні величин контрольних проб (рис. 1).

Паралельно нами визначена кількість водної сапрофітної мікрофлори (табл. 3). Контроль здійснювали за мікробним числом. У результаті

проведених досліджень встановлено, що флуоріквінолід у концентраціях 0,15 і 1,5 мг/дм<sup>3</sup> викликає пригнічення росту і розвитку мікрофлори. Аналіз отриманих даних свідчить про достовірне зменшення числа мікроорганізмів ( $p < 0,05$ ) при концентраціях флуоріквінолону у воді 0,15 і 1,5 мг/дм<sup>3</sup> (табл. 3).

Таким чином, ці результати дозволили нам рекомендувати як порогову за впливом на інтенсивність розвитку водної сапрофітної мікрофлори концентрацію флуоріквінолону 0,015 мг/дм<sup>3</sup>.

*Таблиця 3*

**Вплив флуоріквінолону на динаміку сапрофітної мікрофлори**

Строки спостереження (доба)	Кількість бактерій (мікробне число) при концентрації речовини, мг/дм <sup>3</sup>							
	контроль		0,015 мг/л		0,15 мг/л		1,5 мг/л	
	$\bar{X}$	$S\bar{X}$	$\bar{X}$	$S\bar{X}$	$\bar{X}$	$S\bar{X}$	$\bar{X}$	$S\bar{X}$
1	3,1x10 <sup>4</sup>	1,57x10 <sup>3</sup>	2,9x10 <sup>4</sup>	1,25x10 <sup>3</sup>	2,51x10 <sup>4*</sup>	1,44x10 <sup>3</sup>	2,29x10 <sup>4*</sup>	1,19x10 <sup>3</sup>
2	2,83x10 <sup>4</sup>	1,88x10 <sup>3</sup>	2,52x10 <sup>4</sup>	1,57x10 <sup>3</sup>	2,11x10 <sup>4*</sup>	1,5x10 <sup>3</sup>	2,06x10 <sup>4*</sup>	1,19x10 <sup>3</sup>
3	2,7x10 <sup>4</sup>	1,25x10 <sup>3</sup>	2,4x10 <sup>4</sup>	1,25x10 <sup>3</sup>	2,1x10 <sup>4*</sup>	1,25x10 <sup>3</sup>	2,02x10 <sup>4*</sup>	1,07x10 <sup>3</sup>
5	2,59x10 <sup>4</sup>	1,2x10 <sup>3</sup>	2,28x10 <sup>4</sup>	1,24x10 <sup>3</sup>	2,06x10 <sup>4*</sup>	1,2x10 <sup>3</sup>	1,99x10 <sup>4*</sup>	1,0x10 <sup>3</sup>
7	1,91x10 <sup>4</sup>	1,13x10 <sup>3</sup>	1,69x10 <sup>4</sup>	1,13x10 <sup>3</sup>	1,39x10 <sup>4*</sup>	1,13x10 <sup>3</sup>	1,29x10 <sup>4*</sup>	1,07x10 <sup>3</sup>
10	4,13x 10 <sup>3</sup>	1,88x 10 <sup>2</sup>	3,72x 10 <sup>3</sup>	1,63x 10 <sup>2</sup>	3,45x 10 <sup>3*</sup>	1,57x 10 <sup>2</sup>	3,3x 10 <sup>2*</sup>	1,25x 10 <sup>1</sup>
15	3,08x10 <sup>2</sup>	1,44x 10 <sup>1</sup>	2,7x 10 <sup>2</sup>	1,44x 10 <sup>1</sup>	2,41x 10 <sup>2*</sup>	1,44x 10 <sup>1</sup>	2,31x 10 <sup>2*</sup>	1,38x 10 <sup>1</sup>
20	2,4x10 <sup>2</sup>	1,25x 10 <sup>1</sup>	2,2x 10 <sup>2</sup>	1,25x 10 <sup>1</sup>	1,8x 10 <sup>2*</sup>	1,25x 10 <sup>1</sup>	1,73x 10 <sup>2*</sup>	1,19x 10 <sup>1</sup>

Примітка: \*відмінності достовірні,  $p < 0,05$ .

Внаслідок процесів самоочищення водойми складні азотвмісні органічні сполуки мінералізуються з утворенням амонійних солей, що в

подальшому окиснюються до нітритів, і зрештою до нітратів, вміст яких вважають непрямими санітарно-хімічними показниками епідемічної



безпеки води. Саме тому, користуючись загальноприйнятими методами [9, 11], ми провели дослідження з вивчення впливу флуопіколіді на динаміку процесу нітрифікації азотвмісних органічних сполук. Вміст амонійного азоту, азоту нітритів та нітратів визначали відповідно до [4]. Одержані результати представлені в таблицях 4 - 6.

Результати вивчення впливу флуопіколіді на динаміку процесу нітрифікації азотвмісних органічних речовин у воді дозволили встановити, що наявність досліджуваної речовини у воді в концентраціях 0,015 і 0,15 мг/дм<sup>3</sup> не впливають на вміст азоту аміаку (табл. 4).

Таблиця 4

**Вплив флуопіколіді на швидкість окиснення амонійних солей у воді модельних водойм**

Строки спостереження (доба)	Азот аміаку (мг/дм <sup>3</sup> ) при концентрації речовини, мг/дм <sup>3</sup>										
	контроль		0,015 мг/л			0,15 мг/л			1,5 мг/л		
	$\bar{X}$	$S\bar{X}$	$\bar{X}$	$S\bar{X}$	%	$\bar{X}$	$S\bar{X}$	%	$\bar{X}$	$S\bar{X}$	%
1	0,80	0,00	0,80	0,00	100	0,79	0,02	99	0,80	0,00	100
3	0,73	0,00	0,72	0,008	99	0,72	0,00	99	0,72	0,04	99
5	0,72	0,07	0,72	0,05	100	0,71	0,01	99	0,70	0,05	97
7	0,87	0,00	0,89	0,04	102	0,85	0,008	98	0,85	0,009	98
10	0,81	0,00	0,71	0,01	88	0,71	0,06	88	0,85	0,02	105
15	0,77	0,008	0,72	0,00	94	0,73	0,01	95	0,86	0,03	112
20	0,74	0,05	0,75	0,06	101	0,71	0,06	96	0,88*	0,00	119*
30	0,74	0,04	0,74	0,05	100	0,70	0,04	95	0,84	0,01	114

Примітка: \*відмінності достовірні, p<0,05.

Концентрація аміаку у всіх досліджуваних пробах відрізнялась від контрольних на 1-2% (p>0,05). Концентрація флуопіколіді у воді 1,5 мг/дм<sup>3</sup> на 20-у добу дослідження спричиняла підвищення азоту аміаку на 19% (p<0,05) (табл. 4).

Азот нітритів у модельній воді з вмістом препарату в концентрації 0,15 і 1,5 мг/дм<sup>3</sup> у пе-

ріод з 7-ї по 20-у добу досліджень зменшився на 39-68% (p<0,05), а азот нітратів у період з 7-ї по 10-у добу спостережень зріс на 22-23% (p>0,05) у воді з концентрацією флуопіколіді 1,5 мг/дм<sup>3</sup> (табл. 5, 6).

Таблиця 5

**Вплив флуопіколіді на процеси нітрифікації (вміст азоту нітритів) у воді модельних водойм**

Строки спостереження (доба)	Азот нітритів (мг/дм <sup>3</sup> ) при концентрації речовини, мг/дм <sup>3</sup>										
	контроль		0,015 мг/л			0,15 мг/л			1,5 мг/л		
	$\bar{X}$	$S\bar{X}$	$\bar{X}$	$S\bar{X}$	%	$\bar{X}$	$S\bar{X}$	%	$\bar{X}$	$S\bar{X}$	%
1	0,103	0,00	0,110	0,009	107	0,110	0,009	107	0,100	0,00	97
3	0,160	0,00	0,150	0,00	94	0,130	0,017	81	0,150	0,00	94
5	0,102	0,003	0,098	0,001	96	0,110	0,00	108	0,091	0,00	89
7	0,23	0,008	0,21	0,00	91	0,14*	0,009	61*	0,13*	0,001	57*
10	0,093	0,00	0,087	0,017	94	0,03*	0,00	32*	0,03*	0,00	32*
15	0,036	0,007	0,036	0,00	100	0,033	0,004	92	0,02*	0,00	56*
20	0,023	0,005	0,023	0,005	100	0,022	0,00	96	0,014*	0,001	61*
30	0,017	0,002	0,017	0,004	100	0,016	0,007	94	0,015	0,001	88

Примітка: \*відмінності достовірні, p<0,05.

В експерименті нами встановлена закономірна послідовність стадій мінералізації органічних речовин у модельній воді. Процес мінералізації завершився до 30-ї доби спостереження.

Таким чином, отримані результати дозволяють рекомендувати концентрацію флуопіколідіду 0,015 мг/дм<sup>3</sup> як порогову за показниками нітрифікації.

Таблиця 6

**Вплив флуопіколідіду на процеси нітрифікації (вміст азоту нітратів) у воді модельних водойм**

Строки спостереження (доба)	Азот нітратів (мг/дм <sup>3</sup> ) при концентрації речовини, мг/дм <sup>3</sup>										
	контроль		0,015 мг/л			0,15 мг/л			1,5 мг/л		
	$\bar{X}$	$s\bar{X}$	$\bar{X}$	$s\bar{X}$	%	$\bar{X}$	$s\bar{X}$	%	$\bar{X}$	$s\bar{X}$	%
1	1,19	0,02	1,37	0,03	115	1,36	0,09	114	1,35	0,07	113
3	0,96	0,00	0,92	0,10	96	1,0	0,12	104	1,0	0,00	104
5	0,96	0,00	0,96	0,00	100	1,0	0,12	104	1,0	0,12	104
7	2,0	0,00	2,06	0,07	103	2,4	0,00	120	2,46*	0,03	123*
10	1,93	0,17	2,0	0,00	104	2,2	0,05	113	2,35*	0,14	122*
15	2,15	0,12	2,15	0,12	100	1,82	0,00	85	2,43	0,40	113
20	1,68	0,03	1,95	0,30	89	1,95	0,30	89	2,08	0,20	107
30	0,97	0,02	1,0	0,00	103	0,97	0,02	100	0,99	0,07	102

Примітка: \*відмінності достовірні, p<0,05.

Контроль динаміки процесу нітрифікації в модельних водоймах здійснювали при дослідженні активної реакції води (рН) і розчиненого у воді кисню.

У результаті проведених досліджень встановлено, що протягом усього експерименту жодна з досліджуваних концентрацій флуопіколідіду (0,015, 0,15 та 5 мг/дм<sup>3</sup>) не викликала статистично достовірну зміну кількості розчиненого у воді кисню й активної реакції води (рН). Відхилення від контрольних проб води не перевищувало 1- 4% (p>0,05), при чому навіть ця різниця не була залежною від концентрації. Це можна пояснити як наявністю у воді певної буферної ємності, що може компенсувати невеликі зміни активної реакції середовища, так і тим, що рН розчинів флуопіколідіду є близькою до нейтральної.

Таким чином, пороговою за вмістом розчиненого у воді кисню та впливом на активну реакцію води може бути рекомендована концентрація флуопіколідіду 1,5 мг/дм<sup>3</sup>.

Підводячи підсумки експериментальних досліджень особливостей впливу флуопіколідіду на санітарний режим водойм, слід зробити висновок, що пороговою за загальносанітарним показником шкідливості може бути прийнята концентрація флуопіколідіду у воді на рівні 0,015 мг/дм<sup>3</sup> (лімітуючий показник шкідливості – вплив на

чисельність сапрофітної мікрофлори, БПК та процес нітрифікації).

Найбільш відповідальними й характерними для гігієнічного нормування у галузі санітарної охорони водойм від шкідливих речовин, що потрапляють до них з поверхневими стоками, є санітарно-токсикологічні дослідження з метою виявлення порогових і підпорогових (недіючих) концентрацій у воді водойм [9, 11]. Цим шляхом враховується можливість безпосереднього несприятливого впливу на здоров'я населення шкідливих речовин, що надходять до водойм.

Керуючись методичними підходами до комплексного гігієнічного нормування пестицидів в об'єктах навколишнього середовища, підпорогову концентрацію флуопіколідіду у воді за санітарно-токсикологічним показником шкідливості визначали за формулою:

$$MNC = \frac{DDD \times A \times M}{100\% \times N},$$

де: МНК – максимально недіюча концентрація флуопіколідіду у воді;  
 ДДД – допустима добова доза речовини для людини, мг/дм<sup>3</sup>;  
 А – частка речовини, що надходить в організм з питною водою, у %;  
 М – маса тіла людини, 60кг;  
 N – норма водоспоживання людини протягом доби, 3дм<sup>3</sup>.

Звідси МНК для флуопіколіду становить:

$$\text{МНК} = \frac{0,07 \times 10 \times 60}{100 \times 3} = 0,14 \text{ мг/дм}^3$$

Проведені дослідження дозволили встановити порогові рівні флуопіколіду (д.р. Інфініто, к.с.) за основними показниками шкідливості (табл. 7).

Як відомо [11], гранично допустимі концентрації речовин - забруднювачів у воді водойм встановлюють за тією ознакою шкідливості, якій відповідає найменший показник порогової концентрації, оскільки ця ознака шкідливості визначає характер найбільш ймовірної несприятливої дії найменших концентрацій досліджуваних речовин.

Таблиця 7

### Порогові концентрації флуопіколіду за основними ознаками шкідливості

Ознака шкідливості	Характер прояву	Концентрація, мг/дм <sup>3</sup>
Органолептичні	порог	0,147
Загальносанітарні	порог	0,015
Санітарно-токсикологічні	Недіюча концентрація	0,14
Гранично допустима концентрація		0,015

У нашому випадку лімітуючою ознакою шкідливості для флуопіколіду є загальносанітарна, що дозволило обґрунтувати ГДК флуопіколіду у воді на рівні 0,015 мг/дм<sup>3</sup>.

Таким чином, як ГДК може бути рекомендована концентрація у воді флуопіколіду 0,015 мг/дм<sup>3</sup> за загальносанітарним показником шкідливості. Існуючий аналітичний метод визначення (межа кількісного визначення 0,005 мг/дм<sup>3</sup>) дозволяє контролювати встановлену величину [12].

#### ВИСНОВКИ

1. Результати проведених досліджень дозволяють рекомендувати концентрацію флуопіколіду у воді 0,15 мг/дм<sup>3</sup> як порогову за органолептичною ознакою шкідливості (лімітуючий критерій – запах).

2. Пороговою за загальносанітарним показником шкідливості рекомендована концентрація флуопіколіду у воді на рівні 0,015 мг/дм<sup>3</sup> (лімітуючий показник шкідливості – вплив на чисельність сапрофітної мікрофлори, БПК та процес нітрифікації).

3. Максимально недіюча концентрація флуопіколіду у воді за санітарно-токсикологічною ознакою шкідливості, визначена з урахуванням методичних підходів до комплексного гігієнічного нормування пестицидів у об'єктах навколишнього середовища, становить 0,14 мг/дм<sup>3</sup>.

4. Гранично допустима концентрація флуопіколіду у воді водойм господарсько-побутового призначення обґрунтована на рівні 0,015 мг/дм<sup>3</sup> за загальносанітарним показником шкідливості.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арсан О.М. Екологічна оцінка небезпечності пестицидів для водної екосистеми / О.М. Арсан // Матеріали наук.-практ. семінарів «Сучасні наукові підходи до реєстрації пестицидів». – К., 1998. – С. 70-72.
2. Влияние пестицидов на состояние водоемных / М.М. Сайфутдинов, Ю.В. Новиков, В.Г. Гуськов, Н.В. Талакин // Гигиена и санитария. – 1997. – № 6. – С. 64-66.
3. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності. ДСанПін 8.8.1.002.-98; затв. МОЗ України 28.08.98. – К., 1998. – 20 с.
4. Государственные стандарты Союза СССР. Вода питьевая. Методы анализа: сб. – М.: Изд-во стандартов, 1984. – 239 с.

5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В. Чубейко, П.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
6. Левицька С.П. Сучасний вплив антропогенного навантаження на якісний стан поверхневих вод України / С.П. Левицька // Матеріали II міжнар. водного форуму «Аква Україна». – К., 2004. – С. 56-57.
7. Лунев М.И. Пестициды и охрана агрофитоценозов / М.И. Лунев. – М.: Колос, 1992. – 269 с.
8. Методические особенности гигиенического нормирования пестицидов в воде / А.В. Тулакин, В.Н. Ракитский, Е.Ф. Горшкова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2004. – № 1. – С. 56-58.

9. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. № 4263-87, утв. 13.03.87 / МЗ СССР. – К., 1988. – 212 с.

10. Методические указания по применению расчетных и экспериментальных методов при гигиеническом нормировании химических соединений в воде водных объектов. № 1943-78, утв. 08.12.78. / МЗ СССР. – М., 1979. – 28 с.

11. Методические указания по разработке и научному обоснованию предельно допустимых концентраций вредных веществ в воде водоёмов. № 1296-75, утв. 15.04.75 / МЗ СССР. – М., 1976. – 80 с.

12. Методичні вказівки з визначення флуопіколіду у воді методом газорідної хроматографії № 777-2007 // Методичні вказівки з визначення мікро-

кількостей пестицидів в харчових продуктах, кормах та навколишньому середовищі. – К., 2011. – № 69. – С. 115-128.

13. Румянцев Г.І. Проблемы прогнозирования риска воздействия химических веществ на здоровье населения / Г.І. Румянцев, С.М. Новиков // Гигиена и санитария – 1997. – № 6. – С. 13-18.

14. Яцик А.В. Наукові і організаційні засади екологічно безпечного водокористування в Україні / А.В. Яцик // Водозабезпечення та водне господарство. – 2004. – № 1. – С. 4-8.

15. The Pesticide Manual, Incorporating The Agrochemicals Handbook / Edited by Clive Tomlin. – Tenth edition. – Bath, UK: The Bass Press, 1994.

## REFERENCES

1. Arsan OM. [Environmental assessment of pesticides hazard to aquatic ecosystems. Proceedings of the seminar "Modern scientific approaches to the registration of pesticides"]. 1998:70-72. Ukrainian.

2. Sayfutdinov MM, Novikov YuV, Gus'kov VG, Talakin NV. [The effect of pesticides on the state of water sources]. *Gigiena i sanitariya*. 1997;6:64-66. Russian.

3. [Hygienic classification of pesticides by the degree of hazard. SSAN&R 8.8.1.002.-98]. MOZ Ukraine 28.08.98. K. 1998:20. Ukrainian.

4. [State Standards of the USSR. Drinking water. Methods of analysis: Collected]. 1984:239. Russian.

5. Lapach SN, Chubeyko AV, Babich PN. [Statistical methods in biomedical studies using Excel]. *Morion*. 2000:320. Russian.

6. Levits'ka SP. [The current impact of anthropogenic load on surface water quality status of Ukraine. Materials of the Second International Water Forum. "Aqua Ukraine". 2004:56-57. Ukrainian.

7. Lunev MI. [Pesticides and agrophytocenosis protection]. *Kolos*. 1992:269. Russian.

8. Tulakin AV, Rakitskij VN, Gorshkova EF. [Methodical features of pesticides hygienic regulation in water]. *Gigiena i sanitariya*. 2004;6:56-58. Russian.

9. [Methodological guidelines for the hygienic assessment of new pesticides]. MZ SSSR N 4263-87, 13.03.87. K. 1988:212. Russian.

10. [Methodical guidelines on use the calculative and experimental methods for hygienic regulation of chemical compounds in water of water objects]. MZ SSSR N 1943-78, 08.12.78. M. 1979:28. Russian.

11. [Methodical guidelines on development and scientific substantiation of the maximum allowable concentrations of harmful substances in water of water reservoirs]. MZ SSSR N 1296-75, 15.04.75. M. 1976:80. Russian.

12. [Guidelines for fluopicolide determination in water by gas-liquid chromatography N 777-2007. Guidelines for the determination of pesticides residues in food, feed and environmental objects]. 2011;69:115-28. Ukrainian.

13. Rumjancev GI, Novikov SM. [The problems of predicting the risk of chemical exposure on human health]. *Gigiena i sanitariya*. 1997;6:13-18. Russian.

14. Jacyk AV. [The scientific and organizational principles of environmentally safe water management in Ukraine]. *Vodozabezpechennja ta vodne gospodarstvo*. 2004;1:4-8. Ukrainian.

15. The Pesticide Manual, Incorporating The Agrochemicals Handbook. /Edited by Clive Tomlin. Tenth edition. Bath, UK: The Bass Press; 1994.

Стаття надійшла до редакції  
14.01.2014



**М.П. Гребняк<sup>1</sup>,  
С.А. Щудро<sup>2</sup>,  
К.О. Якимова<sup>1</sup>**

## **ІДЕНТИФІКАЦІЯ ЧИННИКІВ РИЗИКУ ІНФОРМАЦІЙНО-КОМП'ЮТЕРНИХ ТЕХНОЛОГІЙ НАВЧАННЯ**

*Донецький національний медичний університет ім. М.Горького<sup>1</sup>  
кафедра гігієни, екології і БЖД*

*(зав. – д. мед. н., проф. Д.О. Ластков)*

*пр. Ілліча, 16, Донецьк, 83003, Україна*

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»<sup>2</sup>  
кафедра гігієни та екології*

*(зав. – д.мед.н., проф. О.А.Шевченко)*

*вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна*

*Donetskyi National Medical University named after M.Horkyi<sup>1</sup>*

*hygiene, ecology and life safety department*

*Illich pr., 16, Donetsk, 83003, Ukraine*

*e-mail: Vladimir.doc@mail.ru*

*SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"<sup>2</sup>*

*hygiene and ecology department*

*Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine*

*e-mail: dsma@dsma.dp.ua*

**Ключові слова:** *інформаційно-комп'ютерна технологія, навчання, ризик, здоров'я*

**Key words:** *computer information technology, education, risk, health*

**Реферат. Идентификация факторов риска информационно-компьютерных технологий обучения.**

**Гребняк Н.П., Щудро С.А., Якимова К.А.** *Ведущим направлением развития общеобразовательной школы и профессионально-технической подготовки студенческой молодежи является компьютерное обучение школьников и студентов, внедрение дистанционных форм обучения и широкое использование мировой информационной системы. Цель работы – определение факторов риска для школьников и студентов при использовании современных информационно-компьютерных технологий обучения. Результаты исследований позволили установить динамичность формирования навыков при использовании информационно-компьютерных технологий обучения и особенностей умственной работоспособности в процессе занятий у учащихся старших классов и первокурсников. Наиболее распространенными факторами риска при работе с компьютерами являются интенсификация и формализация интеллектуальной деятельности, неблагоприятные эргономические параметры, неблагоприятная рабочая поза, превышение гигиенических нормативов по химическим и физическим показателям. Основными профилактическими направлениями при информационно-компьютерных технологиях обучения являются: обеспечение оптимальных визуальных параметров деятельности, рационализация эргономических параметров, минимизация неблагоприятного влияния химических и физических условий, рационализация режима труда и отдыха.*

**Abstract. Identification of risk factors of computer information technologies in education. Hrebniak M.P., Shchudro S.A., Yakimova K.O.** *The basic direction of development of secondary school and vocational training is computer training of schoolchildren and students, including distance forms of education and widespread usage of world information systems. The purpose of the work is to determine risk factors for schoolchildren and students, when using modern information and computer technologies. Results of researches allowed to establish dynamics of formation of skills using computer information technologies in education and characteristics of mental ability among schoolchildren and students during training in high school. Common risk factors, while operating CIT, are: intensification and formalization of intellectual activity, adverse ergonomic parameters, unfavorable working posture, excess of hygiene standards by chemical and physical characteristics. The priority preventive directions in applying computer information technology in education are: improvement of optimal visual parameters of activity, rationalization of ergonomic parameters, minimizing of adverse effects of chemical and physical conditions, rationalization of work and rest activity.*

Сучасним реаліям властиве зростаюче застосування інформаційно-комп'ютерних технологій (ІКТ). Провідними напрямками розвитку загальноосвітньої школи та професійної підготовки студентської молоді є комп'ютерне навчання

школярів і студентів, впровадження дистанційних форм освіти та широке використання світової інформаційної системи. ІКТ суттєвим чином змінюють традиційні форми навчально-виховного процесу [2, 5, 6, 7, 8, 9]. Загальний

баланс комп'ютерної праці також зростає за рахунок широкого застосування підручників на електронних носіях.

На перший план виходять формування інформаційно-освітньої спільноти в Інтернеті, різноманітні форми навчання (електронне, мобільне, інтерактивне), доступність до різних типів інформації (бази даних, словники, навчальні програми, тести, фільми), розмаїття технічних засобів (ноутбуки, рідери, букрідери, нетбуки, мультимедійні прилади, гаджети, електронний папір) [5, 7, 9, 12].

Модифікація освітнього середовища і бурхливий розвиток ІКТ зумовлюють низку гігієнічних проблем: необхідність обґрунтування гігієнічних регламентів, поява нових чинників впливу технічних комп'ютерних засобів, невизначеність фізіологічної ціни при різних формах ІКТ, підвищення напруження функціональних систем організму при комп'ютерному навчанні [1, 2, 4, 5, 8, 10]. Вказані проблеми мають глобальний характер, спричинюючи, в першу чергу, підвищення напруження центральної та вегетативної нервової системи і розвиток нервово-психічних відхилень [11, 13, 14]. У зв'язку з цим чільне місце в управлінні формуванням здоров'я учнівської та студентської молоді займає ідентифікація чинників ризику.

Мета роботи – визначити чинники ризику для учнів і студентів при використанні сучасних інформаційно-комп'ютерних технологій навчання.

### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Системний аналіз чинників ризику проведено на підставі офіційних матеріалів Центру медичної статистики МОЗ України за період 2001-2010 рр. Перевищення гігієнічних нормативів оцінювали як чинники ризику для здоров'я. Проаналізовано навчальні програми з комп'ютерного навчання в загальноосвітніх закладах та медичних ВНЗ. Розумова працездатність та функціональний стан організму в процесі занять досліджувались за допомогою зорово-моторної реакції та коректурної проби В.Я. Анфімова. Оцінка розумової працездатності здійснювалась за співвідношеннями основних процесів [3]. Всього обстежено 312 осіб. Статистичний аналіз здійснювався з використанням пакета програм Microsoft Excel v.7.0 і STATISTIC. Методи, використані у роботі, – аналітико-синтетичний та системного підходу.

### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При аналізі навчальних програм встановлено, що комп'ютеризація навчально-виховного процесу в загальноосвітній школі складається із

трьох етапів. В 1-6-х класах (пропедевтичний етап) учні знайомляться з ПЕОМ, у них формуються елементи інформаційної культури. Навчальні навички пов'язані з процесами збору, введення, виведення, відображення та зберігання інформації, оброблення й передачі даних. У 7-9-х класах (базовий рівень) формуються навички підготовки текстових і графічних документів, їх захист від пошкодження й несанкціонованого доступу. Основна увага зосереджується на вміннях використання комп'ютера з навчальною метою для оволодіння природно-науковими, гуманітарними й загальнотехнічними предметами. У 10-11-х класах (допрофесійний етап) формуються первинні навички програмування, інтеграції та використання пріоритетних інформаційних ресурсів, що диференціюються за характером і об'ємом.

У вищих медичних навчальних закладах при вивченні навчальної дисципліни «Медична інформатика» студенти засвоюють методи комп'ютерної обробки медико-біологічної інформації (навички використання статистичних функцій та критеріїв для аналізу, пошук медичної інформації з використанням інформаційних технологій, загальна та локальна трансформація зображень, контроль етапу розрахунково-графічної роботи, використання основних медичних ресурсів Internet, клінічне використання госпітальних інформаційних систем). «Біостатистика» присвячена прикладним аспектам комп'ютерних технологій (інформаційне забезпечення епідеміологічних та клінічних досліджень, аналіз взаємозв'язку між досліджуваними параметрами, формування баз даних для аналізу, розрахунок і оцінка ризиків).

Застосовані засоби інформаційних технологій зумовлюють трудність навчання. Найлегшою є навчальна база знань (методика орієнтована на певний рівень підготовки учнів), навчальна база даних (пошук, аналіз і зміна інформації за заданими показниками) та експертна навчальна система (хід міркувань про вирішування навчального завдання, доступних учням) і контроль результатів навчання (засвоєння вимог і діагностування помилок). До важких належать технології інтерактивного діалогу учнів з системою, потребуючі вмінь формування абстрактних образів і понять, створювати в думках просторову конструкцію об'єктів за його графічними параметрами.

Таким чином, ідентифікація ризику передбачає визначення чинників, шляхів впливу і рівнів, що зумовлюють несприятливі наслідки для здоров'я. Аналітичною оцінкою навчальних

програм і організації навчання встановлено, що впровадження у навчально-виховний процес комп'ютерів радикально змінює традиційні форми навчальної діяльності школярів та студентів. Провідними рисами навчання стають інтенсифікація інформаційного потоку знань та формування специфічного комплексу факторів у кабінетах інформатики й електронно-обчислювальної техніки.

До найбільш актуальних проблем медичних аспектів роботи на персональних комп'ютерах належить їх вплив на функціонування організму. Характеристика впливу роботи з ПК на розумову працездатність учнівської молоді наведена в таблиці 1. Як з неї видно, в динаміці навчання з 10-го класу до 1-го курсу кількість осіб з підвищенням рівня розумової працездатності зростала

з  $14,6 \pm 0,3\%$  до  $19,6 \pm 0,9\%$  ( $p < 0,05$ ). Протилежний напрям мала динаміка питомої ваги учнів з початковою фазою зниження працездатності, тобто без змін, а саме  $40,7\text{--}45,4\%$  у 10-11-х класах до  $29,2 \pm 2,4\%$  на 1-му курсі ( $p < 0,05$ ). Кількість учнів та студентів з легким ступенем втоми після комп'ютерних занять, тобто з послабленням активного збудження, була відносно сталою –  $23,8\text{--}29,4\%$ . Вельми специфічними були розбіжності в питомій вазі осіб із середнім ступенем втоми, а саме більша кількість студентів (на  $9,8 \pm 11,7\%$ ,  $p < 0,05$ ) зі зростанням захисного гальмування. Вказане свідчить, що навчальне навантаження для кожного четвертого студента перевищує функціональні можливості його організму, а інформаційно-комп'ютерні технології потребують психогігієнічної корекції.

Таблиця 1

**Зміни розумової працездатності учнів та студентів після комп'ютерних занять ( $P \pm m$ ), %**

Характер розумової працездатності	10 клас (n=97)	11 клас (n=92)	1 курс (n=123)
Підвищення	14,6±0,3	18,1±0,4 <sup>х</sup>	19,6±0,9 <sup>х</sup>
Без змін	40,7±3,1	45,4±3,2	29,2±2,4 <sup>х</sup>
Легкий ступінь втоми	29,4±2,6	23,8±2,3	26,9±2,3
Середній ступінь втоми	15,3±0,3	12,7±0,2	24,3±2,1 <sup>х</sup>

Примітка: х – вірогідні відмінності по відношенню до 10-го класу ( $p < 0,05$ ).

Здійснення системного аналізу за матеріалами санітарно-гігієнічного контролю за кабінетами комп'ютерної техніки в навчальних закладах показало, що найрозповсюдженішими чинниками ризику є середовище приміщень, фізичні та візуальні ергономічні параметри ПК, обладнання робочого місця та організація режиму праці учнів на ПК (табл. 2).

Чинники ризику інформаційно-комп'ютерного навчання зумовлюють розмаїття патологічних станів організму, різноманітних за характером проявів та ступенем виразності (табл. 3).

Значно утрудняють розумову працю на комп'ютері інтенсифікація і формалізація інтелектуальної діяльності учнів, велике зорове навантаження, постійна концентрація уваги і швидке її переключення від одного об'єкту на інший. Робота на ПК призводить до високого напруження зорового аналізатора внаслідок такого: меншої чіткості та незвичної форми знаків на екрані, неможливості довільно змінювати напрям погляду і відстань між очима та

екраном, незвичного контрасту між фоном і символами на екрані, більшої трудності горизонтального фокусування погляду порівняно з поглядом вниз, наявності тремтіння або мигтіння зображення, різноманітних відблисків або віддзеркалення на екрані.

Ідентифікація чинників ризику інформаційно-комп'ютерних технологій належить до важливих профілактичних компонентів охорони здоров'я учнівської молоді. Профілактичні технології на підставі ідентифікації надають можливість науково обґрунтувати заходи щодо попередження несприятливого впливу факторів ризику на організм.

Початковим елементом є: створення оптимальних візуальних параметрів праці, раціоналізація ергономічних параметрів, забезпечення оптимальних параметрів мікроклімату, захист від шуму і вібрації, мінімізація несприятливого впливу хімічних та фізичних параметрів повітря робочої зони, раціоналізація режиму праці й відпочинку.

**Вірогідні чинники ризику при роботі з ПК**

Параметр	Чинник ризику
Температура повітря	Перевищення до 22-23 <sup>0</sup> С, при південній орієнтації весною до 25 <sup>0</sup> С
Відносна вологість повітря	Зниження зумовлює накопичення в повітрі мікрочастинок з великим електростатичним зарядом, що здатні адсорбувати частинки пилу та володіють алергізувальними властивостями
Використання полімерних матеріалів	Забруднення приміщення шкідливими хімічними речовинами (ацетон, бензин, мезитилен, m, p-кіслоли, псевдокумол, фенол, формальдегід)
Повітрообмін (вентиляція, провітрювання)	Антропогенне забруднення повітря приміщень аміаком, вуглекислим газом Збільшення нетоксичного пилу Поява озону в приміщенні
Ергономічні характеристики	Нераціональна робоча поза учнів
Рентгенівське випромінювання	Навіть при малій інтенсивності, але при значній кількості ПК в приміщенні сприяє іонізації повітря (позитивні іони)
Штучне освітлення	Знижене на робочих місцях теоретичних занять і клавіатури, завищене на екранах моніторів
Контраст між фоном і символами на екрані	Незначний контраст сприяє швидкій зоровій втомі
Нестабільність зображення	Перекручення й спотворення зображення внаслідок відхилення форми робочого екрана від правильного прямокутника, просторова нестабільність зображення
Інтенсифікація та формалізація інтелектуальної діяльності	Велике зорове навантаження, постійна концентрація уваги та швидке її перемикавання від одного об'єкту до іншого
Режим праці та відпочинку	Значна тривалість безперервної роботи, зменшення тривалості перерв на проведення комплексів фізичних вправ, порушення режиму дня
Навчальне навантаження	Перевищення навчального навантаження, відсутність синхронізації динаміки розумової працездатності та навчального навантаження

У приміщеннях з ПК забезпечують оптимальні параметри мікроклімату. Температура повітря в кабінеті повинна становити 19-21<sup>0</sup>С, відносна вологість повітря – 55-65%, швидкість руху повітря – <0,1 м/с. Для оптимізації мікроклімату застосовують кондиціонери. Підвищити вологість повітря також можливо за допомогою зволожувача з дистильованою або кип'яченою водою. Кабінети з ПК наскрізно провітрюють перед заняттями та на кожній перерві протягом 10 хв. Природна вентиляція повинна забезпечувати 3-кратний обмін повітря за 1 годину.

Захист учнів від шуму забезпечується обладнанням стін кабінетів з ПК звукопоглинаючими матеріалами, підвішенням штор з цупкої тканини в складку на відстані 15-20 см від стін. Навчальні кабінети з ПК не повинні межувати з приміщеннями, в яких рівні шуму й вібрації перевищують нормативні вимоги. У точ-

ках контролю вібрації датчики встановлюються по осі Х (горизонтальна від спини до грудей) і У (горизонтальна від правого плеча до лівого). Із нормами порівнюються результати спектральних вимірів тієї точки, де реєструються найвищі її значення. Як нормативний параметр застосовується критерій «комфорт», що забезпечує учням відчуття комфорту праці при повній відсутності заважуючого впливу. Профілактичні заходи спрямовуються на підвищення загальної резистентності й працездатності, нормалізацію окисно-відновних процесів та трофіки тканин. З цією метою використовуються різноманітні комплекси фізичних вправ (ввідна гімнастика, індивідуальні фізкультурхвилинки, відновно-профілактична гімнастика, психологічне розвантаження). Серед заходів зі зменшенням несприятливого впливу вібрації на організм учнів важливе значення має режим праці й відпочинку.



## Характеристика впливу з ПК на стан здоров'я дітей

Параметр	Біологічний ефект	Патологічні та передпатологічні стани
Електромагнітні поля	Нерівномірність нагрівання тканин  Нетепловий ефект  Астенічні невротичні й вегетативні реакції	Від'ємний градієнт температури  Зміна біоелектричної активності мозку, зниження чутливості до звукових подразнювачів, гіпотензивний ефект  Погане самовідчуття, головний біль, запаморочення, неприємні відчуття в очах
Електростатичні поля	Порушення функціонування ЦНС	Асиметрія температури і електричного опору шкіри. Астенічний синдром. Зниження імунобіологічної резистентності
Сумісні СЕП і аероіони	Синергізм дії	Астенічний синдром, зниження імунобіологічної резистентності
Візуальні ергономічні параметри		Астенопія: зорові симптоми (паволака перед очима, нечіткі контури); очні симптоми (відчуття втоми очей, дискомфорт, підвищення температури), психічні розлади (неспокій, тривога, пригніченість, дратівливість, порушення сну)
Тривала локальна робота кистями рук	Зниження швидкості сенсомоторних реакцій	Уповільнення відновлення й порушення нормального перебігу відновних процесів
Статичне навантаження на опорно-руховий апарат	Напруга м'язів плечового поясу і рук. Погіршення кровопостачання, застійні явища крово- і лімфообігу	Позотонічна напруга, розвиток втоми і перевтоми
Нечітке зображення	Постійна піднастройка кришталика ока, зумовлена пошуком оптимуму зорового сприйняття	Перевтома м'язового апарату ока, спазм акомодатії, зниження зору
Тривала робота на ПК	Зниження стійкості акомодатії. Підвищення порогу контрастної чутливості	Збільшення залишкової напруги, спазм акомодатії
Комп'ютерні ігри з нав'язаним ритмом роботи	Підвищення порогу сенсомоторних реакцій, КЧЗСМ, зменшення об'єму акомодатії	Зорова втома, зниження працездатності
Високий рівень освітленості екрана	Швидке та значне зниження видимості й КЧЗСМ	Зорова втома, астенічні симптоми

Сенсорне поле повинно відповідати таким вимогам: екран на відстані 600-700 мм, центр екрана на рівні очей, лінія погляду перпендикулярна центру екрана, оптимальне її відхилення від перпендикуляра  $\pm 5^{\circ}$ , а допустиме  $\pm 10^{\circ}$ ; у горизонтальній поверхні оптимальний огляд –  $\pm 15^{\circ}$ , допустимий –  $\pm 30^{\circ}$ . Конструкція відеомоніторів повинна забезпечувати можливість повороту корпусу справа-наліво відносно вертикальної осі ( $\pm 30^{\circ}$ ), зміну нахилу екрана вперед (до  $85^{\circ}$ ) та назад (до  $105^{\circ}$ ).

Важливою складовою профілактики зорової втоми є візуальні ергономічні параметри. Стратегічно важливо забезпечити оптимальний діа-

пазон візуальних ергономічних параметрів, в крайньому випадку – допустимий оптимальний діапазон візуального ергономічного параметру (діапазон, в межах якого забезпечується безпомилкове зчитування інформації при часі реакції, що перевищує мінімальний не більше ніж в 1,2 разу); допустимий діапазон – відповідно в 1,5 разу. Для зменшення напруження акомодатійного апарату очей необхідно забезпечити мінімальний візуальний маршрут (екран, підручник, зошит, клавіатура).

Мерехтіння при позитивному контрасті зображення не повинні сприймати 90% учнів, амплітуда дрижання не повинна перевищувати

0,1 мм по кожній осі. Необхідно забезпечити можливість регулювання учнями яскравості поля зображення від максимальної до її половини. Розміри прописних літер повинні відповідати регламентованим значенням. До числа важливих візуальних параметрів належать яскравість знаків або фона (яскравість світлих елементів), контраст між фоном і символом на екрані (3:1 – 1,5:1), кутовий розмір знака (16-60 кутових величин), відношення ширини знака до висоти для прописних букв (0,5:1,0).

До числа пріоритетних ергономічних параметрів ПК відноситься клавіатура. Гігієнічні вимоги до її конструкції полягають у такому: можливість вільного переміщення, відповідність форми клавiш анатомічній будові пальців руки (мінімальний розмір – 13 мм, заглиблення в центрі), крок клавiш (19±1 мм), відстань між клавiшами (не менше 3 мм), розміщення з урахуванням частоти використання (часто – в центрі, внизу і справа), виділення кольором і формою, розміром і місцем розміщення функціональних груп клавiш, однаковий опір ходу всіх клавiш, захист клавiш від стирання, наявність антиполюскісового покриття.

Стілець повинен мати регулювання по висоті в межах 260-460 мм. Робоче крісло повинно бути підйомно-поворотним, регульованим по висоті й кутам нахилу сидіння (0-4°) і спинки (95-108°), а також дистанції спинки (260-400 мм). Поверхня сидіння повинна бути профільована, неслизька, без електризації, повітряпроникна, забезпечувати легке очищення. Конструкція крісла (стільця) передбачає можливість підтримки раціональної робочої пози під час праці на ПК, створення умов для попередження втоми та зниження статичного напруження шийно-плечових м'язів та спини.

Раціональна організація режиму праці учнів на ПК передбачає регламентацію загальної тривалості занять, тривалості безперервної роботи з ПК, гімнастики, перерв та форму їх проведення. Робота з ПК проводиться в індивідуальному режимі. Під час канікул тривалість роботи з ПК становить 45 хв. У молодших класах регламентовано 1 заняття, у середніх класах – 2 заняття, у старших класах – 3 заняття. П'ятихвилинні перерви проводяться через кожні 20 хв. роботи, а через кожні 45 хв. роботи перерви по 10-15 хв. Режим праці передбачає проведення після безперервної роботи з ПК 1,5-2 хвилинних вправ для профілактики зорової втоми. Фізичні вправи для профілактики загальної втоми проводяться через 45 хв. роботи з ПК. Практичні заняття з основ інформатики й обчислювальної техніки в

старших класах передбачають такий режим праці: безперервна робота з екраном ПК (25-30 хв.) – виконання комплексу вправ для профілактики зорового і статичного стомлення (5 хв.) – робота з ПК до кінця заняття (10-15 хв.).

Доцільне використання комплексів фізичних вправ для очей, виконуваних під час фізкультурних хвилин (загального впливу, для поліпшення мозкового кровообігу, для зняття втоми з плечового поясу і рук, для зняття втоми з тулуба і ніг), виконуваних під час фізкультурних пауз. Комплекси для очей учні виконують відвернутими від екрана в позі сидячи або стоячи, при максимальній амплітуді руху очей і ритмічному диханні. Комплекси вправ під час фізкультурних хвилин спрямовані на зняття локальної втоми шляхом задіяння тієї чи іншої групи м'язів залежно від самопочуття й відчуття втоми. Метою комплексів вправ під час фізкультурних хвилин є підвищення рухової активності, зняття загальної втоми, стимуляція діяльності нервово-м'язової, серцево-судинної систем та органів дихання, а також підвищення розумової працездатності.

### ВИСНОВКИ

1. Навчальним навикам при застосуванні ІКТ властива динамічність їх формування: основні елементи інформаційної культури (1-6-і класи), використання персонального комп'ютера для оволодіння предметами (7-9-і класи), програмування, інтеграція та використання пріоритетних інформаційних ресурсів (10-11-і класи), комп'ютерна обробка медико-біологічної інформації та інші прикладні аспекти комп'ютерних технологій (1-й курс).

2. Інформаційно-комп'ютерні технології диференціюються за формами навчання, доступністю до різних типів інформації, технічними засобами, модифікацією освітнього середовища.

3. Комп'ютерні заняття зумовлюють різноспрямовані зміни розумової працездатності: підвищення рівня, особливо в 11-му класі (18,1%) та у першокурсників (19,6%), зростання втоми в учнів 9-го класу (44,7%) та у студентів (51,2%).

4. Найрозповсюдженішими чинниками ризику при роботі з персональними комп'ютерами є інтенсифікація та формалізація інтелектуальної діяльності, несприятливі ергономічні параметри (візуальні, робоча поза), нераціональний режим праці та відпочинку, перевищення ГДК і ГДР хімічних та фізичних показників.

5. Основними профілактичними напрямками при інформаційно-комп'ютерних технологіях є: створення оптимальних візуальних параметрів

праці, раціоналізація ергономічних параметрів, мінімізація несприятливого впливу хімічних та

фізичних умов, раціоналізація режиму праці й відпочинку.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бышевец Н.Г. Организация учебного процесса вуза в условиях информатизации образования / Н.Г. Бышевец, К.Н. Сергиенко, И.В. Синиговец // Вісник Чернігів. держ. пед. ун-ту ім. Т.Г. Шевченка. Серія: Педагогічні науки. – 2007. – С. 328-331.
2. Гигиеническая оценка визуального окружения детей младшего школьного возраста / Н.С. Полька, А.Г. Платонова, Н.Я. Яцковская, С.Н. Джурина // Довкілля і здоров'я. – 2010. – № 3. – С. 55-56.
3. Гребняк Н.П. Адаптация старшеклассников к обучению / Н.П. Гребняк, С.А. Щудро // Гигиена и санитария. – 2008. – №1. – С.55-58.
4. Макарова Л.В. Динамика функционального состояния физиологических систем организма младших школьников в процессе работы на компьютере / Л.В. Макарова, Г.Н. Лукьянец // Школа здоровья. – 2012. – № 1. – С. 17-23.
5. Подригало Л.В. Анализ зрительной работоспособности школьников при использовании разных технических средств предоставления информации / Л.В. Подригало, Е.А. Голодько // Гігієна населених місць. – 2012. – Вип. 60. – С. 274-278.
6. Подригало Л.В. Оценка влияния информационно-компьютерных технологий, используемых на уроках, на умственную работоспособность младших школьников / Л.В. Подригало, Е.А. Голодько // Гігієна населених місць. – 2012. – Вип. 59. – С. 271-275.
7. Полька Н.С. Актуальные проблемы использования инновационно-коммуникационных технологий в образовательном процессе / Н.С. Полька // Актуальные проблемы здоровья детей и подростков и пути их решения: материалы 3-го Всерос. конгресса с междунар. участием. – М., 2012. – С. 324-326.

8. Сергета И.В. Офтальмо-гигиенические аспекты современного визуального окружения детей, подростков и молодежи / И.В. Сергета, Л.В. Подригало, И.В. Малачкова. – Винница: Діло, 2009. – 176 с.
9. Физиолого-гигиеническая оценка восприятия информации с электронного устройства для чтения (ридера) / В.Р. Кучма, Л.А. Текшева, О.А. Вятлева, А.М. Курганский // Гигиена и санитария. – 2013. – № 1. – С. 22-26.
10. Яценко С.Г. Биотропность факторов, возникающих в процессе работы на персональных компьютерах и пользования мобильными телефонами для лиц молодого возраста / С.Г. Яценко, С.Ю. Рыбалко, О.А. Пилунская // Східноєвроп. журнал громадського здоров'я. – 2013. – № 1(21). – С. 287-288.
11. Cremades J.G. Human-computer interfaces with regional lower and upper alpha frequencies as on-line indexes of mental activity / J.G. Cremades // Computers in Human Behavior. – 2004. – Vol. 20, N 4. – P. 569-579.
12. Schrader G. Uber den Einfluss von Raumlufttemperatur und Feuchte sowie unterschiedlicher Frischluftzufuhr auf die mentale Leistung von Schulern / G. Schrader, W. Bischof, L. Bahndi // Z. Ges. Hyg. – 1988. – Vol. 34, N 11. – S. 612-614.
13. Shen I.-H. Lighting, font style, and polarity on visual performance and visual fatigue with electronic paper displays / I.-H. Shen // Displays. – 2009. – Vol. 30, N 2. – P. 53-58.
14. Slap G. Adoption as a Risk Faktor for Attempted Suicide During Adolescence / G. Slap, E. Goodman, B. Huang // Pediatrics. – 2001. – N 2. – P. 30.

## REFERENCES

1. Byshevets NG. [Organization of educational process in the university in the conditions of informatization of education]. Chernyivskyi sovereign pedagogical University Vestnyk, named by T.G. Shevchenko. Seriya: Pedagogical science. 2007:328-31. Russian.
2. Polka NS, Platonov AG, Yatskovska NYa, Dzhurinska SN. [Hygienic assessment of visual environment to the primary school age children]. Environment and health. 2010;3:55-56. Russian.
3. Grebnyak NP, Shchudro SA. [Adaptation of senior school children to learning]. Gigiena i sanitariya. 2008;1:55-58. Russian.
4. Makarova LV, Lukyanets GN. [Dynamics of functional state of physiological systems among junior schoolchildren in the process of working on the computer]. Shkola zdorov'ya. 2012;1:17-23. Russian.

5. Podryhalo LV, Holodko EA. [Analysis of visual performance in the pupils, using various technical means of providing information]. Gigiena i sanitariya. 2012;60:274-8. Russian.
6. Podryhalo LV, Holodko EA. [Assessment impact of ICT in the lessons and influence on the mental capacity of students]. Gigijena naselenyh misc'. 2012;59:271-5. Russian.
7. Polka NS. [Actual problems connected with use of innovative communication technologies in the educational process. Materials of the 3rd all-Russian Congress with International participation: Actual health problems of children and adolescents and their solutions]. M; 2012:324-6. Russian.
8. Serheta IV, Podryhalo LV, Malachkova IV. [Ophthalmic and hygienic aspects contemporary visual of

the children, teenagers and youth environment]. Vinita: Dilo. 2009:176. Russian.

9. Kuchma WR, Teksheva LA, Viatleva OA, Kurhanskyi AM. [Physiological-hygienic assessment of comprehension of information from an electronic device to read (reader)]. *Gigiena i sanitariya*. 2013;1:22-26. Russian.

10. Yashchenko SH, Rybalko SY, Pylunskaiia OA. [Biological factors arising in the process of work on the personal computers and mobile phones usage among young person]. *Shidnojevropejs'kyj zhurnal gromads'kogo zdorov'ja*. 2013;1(21):287-8. Russian.

11. Cremades JG. Human-computer interfaces with regional lower and upper alpha frequencies as on-line

indexes of mental activity. *Computers in Human Behavior*. 2004;20(4):569-79.

12. Schrader G., Bischof W, Banhidi L. About the Einfluss of indoor air temperature and humidity as well as different Frischluftzufuhrauf the mental capacity of Schulern. *Z. ges. Hyg.* 1988;34(11):612-4.

13. Shen IH. Lighting, font style, and polarity on visual performance and visual fatigue with electronic paper displays. *Displays*. 2009;30(2):53-58.

14. Slap G, Goodman E, Huang B. Adoption as a Risk Faktor for Attempted Suicide During Adolescence. *Pediatrics*. 2001;2:30.

Стаття надійшла до редакції  
08.01.2014



УДК 369.223.23/.24:351.84:616-053(470+571)

**Т.Ю. Коваленко**

## **АНАЛІЗ ДОСВІДУ ПРАВОВОГО РЕГУЛЮВАННЯ У СФЕРІ ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ САНАТОРНО-КУРОРТНИМ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯМ ДІТЕЙ У РОСІЙСЬКІЙ ФЕДЕРАЦІЇ**

*Дніпропетровський регіональний інститут державного управління  
Національної академії державного управління при Президентові України  
кафедра державного управління та місцевого самоврядування  
(зав. - д. н. з держ. упр., проф. С.М. Серьогін)  
Дніпропетровськ, 49000, Україна  
Dnipropetrovsk Regional Institute of Public Administration  
of the National Academy of Public Administration under the President of Ukraine  
Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine  
e-mail: sanatdet1@rambler.ru*

**Ключові слова:** державне управління, правовий механізм, санаторно-курортне забезпечення, новітні зміни, діти, досвід Російської Федерації

**Key words:** public administration, legal mechanism, health resort services, the latest changes, children, experience of the Russian Federation

**Реферат.** *Анализ опыта правового регулирования в сфере государственного управления санаторно-курортным обеспечением детей в Российской Федерации. Коваленко Т.Ю. Материнство и детство является одним из главных приоритетов государственной социальной политики для любой страны. Украинское государство, его Президент и правительство постоянно контролируют вопросы улучшения качества жизни и здоровья населения, в особенности – здоровья женщин и детей. Продолжая изучение проблем государственного управления в сфере санаторно-курортного обеспечения детей в Украине, обращает на себя внимание недостаточный объем проведенных научных исследований и слабый базис теоретического обоснования возможных организационных изменений в этой сфере. Это и обуславливает необходимость продолжить основательный научный поиск и обработать, в первую очередь, позитивный опыт зарубежных стран по осуществлению реформы в сфере санаторно-курортного обеспечения детей. Удельный вес отдельных факторов различного происхождения на показатели здоровья населения зависит от возраста, пола и индивидуальнотипологических особенностей человека. Однако максимальное влияние на здоровье человека оказывает его способ жизни, который можно отнести к условно управляемому процессу. И здесь уместно отметить, что управляемое влияние на способ жизни может осуществляться как за счет внутренних факторов (например, мотивация), так и за счет внешних факторов. Одним из сильнейших факторов внешнего управляемого воздействия на состояние здоровья населения является использование санаторно-курортного обеспечения. Опыт Российской Федерации в этом вопросе чрезвычайно полезен для украинского государства, которое активно продвигает на внутреннем рынке идею модернизации системы здравоохранения, в связи с назревшей необходимостью изменений в сфере санаторно-курортных услуг. Сегодня в Российской Федерации функционирует 1997 здравниц, которые ежегодно обслуживают около 6 млн особ. В ведении Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации находится 51 санаторно-курортное учреждение (СКУ) с оказанием широкого спектра оздоровительных услуг. С введением в действие основ страховой модели управления составляющими правового механизма государственного управления в сфере санаторно-курортного обеспечения детей в Российской Федерации выступают законы, постановления правительства, приказы министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и нормативно-правовые акты федеральных органов власти. Стратегической основой государственной политики в сфере санаторно-курортного обеспечения является Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Про основы здравоохранения граждан в Российской Федерации», в содержании которого актуализованы основные государственные гарантии о санаторно-курортном обеспечении детей. Реализация направлений развития и усовершенствования системы санаторно-курортной помощи в Российской Федерации легитимизирована путем заключения соглашения на совместное финансирование властных обязательств о реализации мероприятий по формированию здорового способа жизни между министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации как центральным органом исполнительной власти и органами исполнительной власти на местах.*

**Abstract. Analysis of experience of legal regulation in the sphere of public administration of sanatorium providing of children in the Russian Federation. Kovalenko T.Yu.** *Motherhood and childhood are one of the main priorities of the government social policy for any country. The Ukrainian state, its President and government are keeping under scrutiny issues of improving quality of life and health of population, in particular, health of women and children. Continuing study of problems of Public Administration in the sphere of health resort services for children in Ukraine, in her previous scientific publications the author drew attention to insufficient scope of researches and weak grounds of theoretical justification of possible organizational changes in this sphere. This very fact stipulates the necessity to continue thorough scientific research and study, first of all, a positive experience of foreign countries as to implementing reforms in the sphere of health resort services for children. The share of separate factors of different nature, impacting indicators of public health depends on age, sex and individual-typological characteristics of a person. However, the greatest impact on a human health is made by his lifestyle that may be attributed to conditionally controlled process. In this case, it is appropriate to note that the controlled impact on lifestyle can be made both by internal factors (e.g., motivation), and external factors. One of the most powerful external factors of controlled impact on the public health is health resort provision. The experience of the Russian Federation in this area is extremely useful for the Ukrainian state, which is actively promoting the idea of the health system modernization in the domestic market as the area in need of such changes. Now, 1997 health resorts are operating in the Russian Federation, annually serving approximately 6 million people. The jurisdiction of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation encompasses 51 health resort facilities (HRF) providing a wide range of health-improving services. The laws, government regulations, orders of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation and regulatory legal acts of the federal authorities are applied with the introduction of principles of the insurance management model of the legal framework components of public administration in the area of health resort services for children in the Russian Federation. The strategic basis for the government policy in the area of health resort services is the Federal Law of the Russian Federation from November 21, 2011 No. 323-ФЗ "On the Basis of Public Health in the Russian Federation", which content actualized basic government guarantees of health resort services for children. Implementation of directions of development and improvement of health resort care in the Russian Federation has been legitimized through the agreement on co-financing of the government commitment made between the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation as a central executive authority and local executive authorities to implement measures to create a healthy lifestyle.*

Після руйнації радянської моделі організації та управління охороною здоров'я у пострадянських країнах сформувались власні, відмінні або тотожні, моделі розвитку системи охорони здоров'я. В Україні ж система охорони здоров'я виявилась досить стійкою до організаційних змін і розпочала їх впроваджувати на практиці тільки після 2010 року. Разом з тим, основні шляхи реформування системи охорони здоров'я, яка до цього часу по суті своїй та організаційній формі все ще залишається державною та комунальною системою, мають суттєві недоліки. Так, організаційних змін потребує така ланка системи охорони здоров'я, як реабілітаційна медицина, проте єдиної концепції її реорганізації на цей час в Україні ще не сформовано. Все вищезазначене надає підстави для здійснення поглибленого аналізу зарубіжного досвіду в цьому питанні, а саме досвіду пострадянських країн.

Материнство і дитинство є одним з головних пріоритетів державної соціальної політики для будь-якої країни. Українська держава, її Президент та уряд тримають на постійному контролі питання покращення якості життя та здоров'я населення, а особливо – здоров'я жінок та дітей [1]. Продовжуючи вивчення проблем державного управління у сфері санаторно-курортного забезпечення дітей в Україні, автори у попередніх наукових публікаціях [10, 11] звертали увагу на

недостатній обсяг проведених наукових досліджень та слабкий базис теоретичного обґрунтування можливих організаційних змін у цій сфері. Це й зумовлює необхідність продовжити ґрунтовний науковий пошук та опрацювати, насамперед, позитивний досвід зарубіжних країн щодо здійснення реформи у сфері санаторно-курортного забезпечення дітей.

Наукові публікації вітчизняних [2, 3, 8, 15, 16] та зарубіжних дослідників [4, 5, 12, 19] неповною мірою висвітлюють вирішення проблемних питань за зазначеним напрямом державного управління у сфері охорони здоров'я, адже поза увагою дослідників залишається ще досить багато питань, зокрема, проблематика державного управління санаторно-курортним забезпеченням дитячого населення. Тому як державно-управлінська проблема значної актуалізації набуває необхідність вивчення позитивного досвіду державного управління санаторно-курортним забезпеченням дітей у пострадянських країнах.

Мета статті полягає у дослідженні новітніх змін правового механізму державного управління санаторно-курортним забезпеченням дітей у Російській Федерації.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У сучасному світі можливості держави в економіці та забезпеченні власної національної безпеки переважно визначає така складова, як

здоров'я населення. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я наприкінці ХХ століття визначили орієнтовне співвідношення різних чинників забезпечення здоров'я сучасної людини, виділивши чотири основні групи [12, 19]. На основі цього в 1994 році Міжвідомча комісія Ради безпеки Російської Федерації з охорони здоров'я населення у Федеральних концепціях "Охорона здоров'я населення" та "До здорової Росії" визначила це співвідношення стосовно Росії так: генетичні чинники – 15-20%; стан навколишнього середовища – 20-25%; медичне забезпечення – 10-15%; умови і спосіб життя людей – 50-55%. Безумовно, питома вага внеску окремих чинників різної природи на показники здоров'я населення залежить від віку, статі та індивідуально-типологічних особливостей людини. Однак максимальний вплив на здоров'я людини здійснює його спосіб життя, який можна віднести до переважно керованого процесу. І тут доречно зазначити, що керований вплив на спосіб життя може здійснюватись як за рахунок внутрішніх чинників (наприклад, мотивація), так і за рахунок зовнішніх факторів. Одним з найпотужніших факторів зовнішнього керованого впливу на стан здоров'я населення є використання санаторно-курортного забезпечення.

Сьогодні у Російській Федерації функціонує 1997 оздоровчих закладів, які щорічно обслуговують близько 6 млн. осіб. У віданні Міністерства охорони здоров'я і соціального розвитку Російської Федерації знаходяться 51 санаторно-курортний заклад (СКЗ) з надання широкого спектру оздоровчих послуг. Деякі з цих закладів пропонують унікальні інноваційні методики відновного лікування, в тому числі за онкогематологічним, офтальмологічним і психоневрологічним профілями. Разом з тим, за оцінками експертів, на цей час рекреаційний потенціал Росії використовується лише на 8-10%. У зв'язку з цим постає необхідність розробки інструментів поширення інновацій у санаторно-курортному комплексі, впровадження яких дозволить підвищити доступність і якість оздоровчих послуг для широкого загалу населення. Тому, враховуючи необхідність санаторного доліковування безпосередньо після стаціонарного етапу лікування, а також оздоровлення дітей застрахованих громадян при скеруванні їх у дитячі санаторії та санаторно-оздоровчі табори цілолітньої дії, у Російській Федерації було змінено механізми організації та фінансування санаторно-курортного лікування.

Сутність новітніх змін в управлінні санаторно-курортним забезпеченням дітей у Російсь-

кій Федерації полягає в тому, що включно до 2010 року на ці цілі виділялися кошти обов'язкового соціального страхування відповідно до федеральних законів про бюджет Фонду соціального страхування Російської Федерації на відповідний рік. Оплата путівок на санаторно-курортне лікування і оздоровлення працівників та членів їх сімей була страховим забезпеченням з окремих видів обов'язкового соціального страхування згідно з пунктом 14 статті 8 Федерального закону від 16 липня 1999 р. № 165-ФЗ «Про основи обов'язкового соціального страхування».

Нові підходи до визначення відповідних страхових випадків у рамках обов'язкового соціального страхування було встановлено з 1 січня 2010 року. Відповідно до статті 21 Федерального закону від 24 липня 2009 р. № 213-ФЗ «Про внесення змін в окремі законодавчі акти Російської Федерації та визнання такими, що втратили чинність окремих законодавчих актів (положень законодавчих актів) Російської Федерації у зв'язку з прийняттям Федерального закону «Про страхові внески до Пенсійного фонду Російської Федерації, фонд соціального страхування Російської Федерації, Федеральний фонд обов'язкового медичного страхування і територіальні фонди обов'язкового медичного страхування» сплата грошових коштів за путівки на санаторно-курортне доліковування працівників, на оздоровлення та відпочинок дітей не є видом страхового забезпечення по обов'язковому соціальному страхуванню.

У тому ж році було прийнято постанову Уряду Росії від 17 березня 2010 р. № 15, якою було скасовано дію Положення про придбання, розподіл, видачу путівок на санаторно-курортне лікування та оздоровлення працівників та членів їх сімей, затверджене раніше урядовою постановою від 21 квітня 2001 р. № 309. Таким чином, скасовано порядок і умови надання працівникам та членам їх сімей за рахунок коштів обов'язкового соціального страхування путівок, у тому числі на санаторно-курортне доліковування безпосередньо після стаціонарного лікування захворювань, та перелік захворювань, доліковування яких здійснювалося за рахунок коштів обов'язкового соціального страхування. Крім того, було відмінено дію наказу Міністерства охорони здоров'я Росії від 27 січня 2006 р. № 44 «Про доліковування (реабілітацію) хворих в умовах санаторію». Замість нього Міністерством охорони здоров'я і соціального розвитку Російської Федерації розроблено проект наказу «Про затвердження порядку надання працюючим

громадянам санаторно-курортної медичної допомоги з відновлювального лікування безпосередньо після стаціонарної допомоги в умовах санаторно-курортних організацій» [5].

Новий порядок визначає принципи організації спільної роботи органів управління охороною здоров'я суб'єктів Російської Федерації, лікувально-профілактичних установ та санаторно-курортних організацій різних форм власності за напрямом працюючих громадян для надання санаторно-курортної медичної допомоги з відновлювального лікування безпосередньо після надання спеціалізованої, у тому числі високотехнологічної, медичної допомоги. Але необхідно акцентувати, що запропонований порядок принципово не відрізняється від раніше діючого Порядку направлення працівників на доліковування (реабілітацію) безпосередньо після стаціонарного лікування до спеціалізованих санаторіїв (відділення), затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я Росії від 27 січня 2006 р. № 44, окрім повноваження щодо забезпечення такого виду санаторно-курортного лікування працюючих громадян, що передано від Фонду соціального страхування Російської Федерації та його територіальних органів органам управління охороною здоров'я суб'єктів Російської Федерації. Крім того, зазнали змін і терміни санаторно-курортного лікування: безпосередньо після надання спеціалізованої медичної допомоги термін відновлювального лікування скорочено з 24 днів до 21 дня.

При цьому таким самим залишається перелік захворювань, лікування яких здійснюється безпосередньо після стаціонарної допомоги в умовах санаторно-курортних організацій. Це захворювання вагітних жінок із груп ризику, нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, операції на серці та магістральних судинах, операції з приводу виразкової хвороби шлунка, дванадцятипалої кишки, видалення жовчного міхура, операції з приводу панкреатиту (панкреонекрозу), цукровий діабет, операції ортопедичні, травматологічні при дефектах і вадах розвитку хребта, пластиці суглобів, ендопротезування тощо.

Важливо сказати, що не змінилися й рекомендації з медичного відбору хворих, які направляються на санаторно-курортне лікування, а також залишилися без змін показання та протипоказання для його здійснення.

У рамках програми державних гарантій надання громадянам Російської Федерації безкоштовної медичної допомоги, яка щорічно затверд-

жується постановою Уряду Російської Федерації, Міністерство охорони здоров'я і соціального розвитку Російської Федерації рекомендує здійснювати відновне лікування (доліковування) працюючих громадян у санаторно-курортних установах різних форм власності. Зважаючи на те, що програмою передбачено заходи щодо відновного лікування та реабілітації хворих в умовах санаторію, міністерство рекомендує здійснювати співфінансування відновного лікування (доліковування) працюючих громадян при розробці територіальних програм державних гарантій надання громадянам Російської Федерації безкоштовної медичної допомоги (лист керівникам органів державної влади суб'єктів РФ від 23 жовтня 2009 р. № 14-5 / 10/2-8382).

Крім того, в цей час громадяни різних категорій, зокрема й працюючі громадяни, можуть бути спрямовані на відновлювальне лікування безпосередньо з установ, що знаходяться у віданні Міністерства охорони здоров'я Росії і Російської Академії Медичних Наук, що надають спеціалізовану, в тому числі високотехнологічну, медичну допомогу, в санаторно-курортні установи, підвідомчі Міністерству охорони здоров'я і соціального розвитку Російської Федерації. Порядок направлення таких хворих регулюється наказом Міністерства охорони здоров'я Росії від 27 березня 2009 р. № 138-н «Про порядок організації роботи з розподілу путівок та напрямку хворих з установ, що надають спеціалізовану, в тому числі високотехнологічну, медичну допомогу, на лікування в санаторно-курортні заклади, що знаходяться у віданні Міністерства охорони здоров'я Росії».

У Російській Федерації також було змінено порядок організації та проведення дитячої оздоровчої кампанії. Від Фонду соціального страхування Російської Федерації регіонам було передано повноваження з організації та забезпечення відпочинку та оздоровлення дітей (за винятком відпочинку в канікулярний час, організацію якого покладено на органи місцевого самоврядування) відповідно до Федерального закону від 17 грудня 2009 року № 326-ФЗ «Про внесення змін до статті 5 і 12 Федерального закону «Про основні гарантії прав дитини в Російській Федерації» і статті 26.3 і 26.11 Федерального закону «Про загальні принципи організації законодавчих (представницьких) і виконавчих органів державної влади суб'єктів Російської Федерації». Повноваження, що закріплені у новому правовому механізмі державного управління санаторно-курортним забезпеченням дітей, будуть фінансуватися за рахунок



збільшення дохідної бази регіональних бюджетів у зв'язку зі змінами податкового законодавства РФ. Крім того, федеральним органам влади дозволено здійснювати додаткове фінансування заходів щодо забезпечення прав дітей на відпочинок та оздоровлення. Так, щорічно федеральним суб'єктам управління передбачено виділення субсидії з федерального бюджету в сумі 4,1 млрд руб. на проведення оздоровчої кампанії для дітей, які перебувають у важкій життєвій ситуації. Очікується, що новий порядок підвищить адресність проведення оздоровчих заходів, підвищить якість відпочинку і дозволить суттєво розширити контингент дітей, які отримують доступ до організованого відпочинку. Наприклад, оздоровчою кампанією будуть охоплені діти з сімей військовослужбовців, адже раніше путівки по лінії соціального страхування для них не оплачувалися.

Отже, новітні зміни правового механізму державного регулювання розвитку сфери санаторно-курортного забезпечення дітей у Російській Федерації розширили можливості органів виконавчої влади на місцях у реалізації власних управлінських функцій щодо підвищення якості життєзабезпечення населення. Сьогодні влада повинна опрацювати механізм фінансування оплати путівок з урахуванням можливого співфінансування з роботодавцями, благодійними організаціями та іншими спонсорами, встановити нормативи оплати вартості путівок у дитячі санаторії, оздоровчі та заміські табори.

Таким чином, слід зазначити, що складовими правового механізму державного управління у сфері санаторно-курортного забезпечення дітей у Російській Федерації виступають закони, пос-

танови уряду, накази міністерства охорони здоров'я і соціального розвитку Російської Федерації та нормативно-правові акти федеральних органів влади. Стратегічною основою державної політики у сфері санаторно-курортного забезпечення є Федеральний закон Російської Федерації від 21 листопада 2011 р. № 323-ФЗ «Про основи охорони здоров'я громадян в Російській Федерації», у змісті якого актуалізовані основні державні гарантії щодо санаторно-курортного забезпечення дітей. Реалізація напрямів розвитку та удосконалення системи санаторно-курортної допомоги в Російській Федерації легітимізована через укладання угоди на співфінансування зобов'язань щодо реалізації заходів з формування здорового способу життя між міністерством охорони здоров'я і соціального розвитку Російської Федерації як центральним органом виконавчої влади та органами виконавчої влади на місцях.

#### ПІДСУМОК

Отже, проведений аналіз змісту вищезазначених нормативно-правових актів показав, що загалом система державного управління у сфері санаторно-курортного забезпечення дітей у Російській Федерації знає відповідних трансформацій, насамперед, у площині правових змін. До введення системи страхової медицини в РФ управління здійснювалось на основі традиційних підходів радянського зразка, а після 2004 року – з урахуванням вимог ринкового господарювання, що передбачає перерозподіл повноважень та порядку фінансування між суб'єктами управління. Зазначений напрям дослідження є вельми актуальним та потребує подальших наукових розробок.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адміністративна реформа в Україні: сучасний стан, проблеми та перспективи: монографія / В.М. Алексєєв, О.Ф. Андрійко, О.М. Бабич, Н.Т. Гончарук [та ін.]. – Д.: Монолит, 2009. – 383 с.
2. Бакуменко В. Методологія державного управління: проблеми становлення та подальшого розвитку / В. Бакуменко, В. Князєв, Ю. Сурмін // Вісник УАДУ. – 2003. – № 2. – С. 11-27.
3. Білінська М. Державне управління забезпеченням національної безпеки та чинники громадського здоров'я / М. Білінська, Н. Рингач // Теорія та практика держ. упр.: зб. наук. праць. – Харків: Вид-во ХарПІ НАДУ «Магістр», 2008. – Вип. 1 (20). – С. 417-425.
4. Ветитнев А.М. Маркетинг некоммерческих санаториев / А.М. Ветитнев, Е.В. Цирюта // Маркетинг в России и за рубежом. – 2006. – № 2 (52). – С. 108-115.
5. Восстановительная медицина: монография. Т.2. / А.А. Хадарцев, Б.Л. Винокуров, С.Н. Гонтарев,

- А.С. Цогоев. – Белгород: ЗАО «Белгород. обл. типография», 2010. – 261 с.
6. Габуева Л.А. Анализ организационно-экономических моделей предпринимательской деятельности в здравоохранении и перспективы их развития / Л.А. Габуева, М.А. Татарина // Здравоохранение. – 2010. – № 10. – С. 43-50.
7. Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: материалы коллегии Минздрава России 28 сентября 2012 года. – Режим доступа: <https://www.gosminzdrav.ru>
8. Державне управління: філософські, світоглядні та методологічні проблеми: монографія / кол. авт.: В.М. Князєв, І.Ф. Надольний, М.І. Мельник [та ін.]; за ред. В.М. Князєва. – К.: Вид-во НАДУ: «Міленіум», 2003. – 320 с.
9. Кардаш В.А. Законы рынка требуют эффективно использовать факторы повышения конкурентоспособности санаторно-курортных организаций /

В.А. Кардаш // Региональная экономика: Теория и практика. – 2004. – № 2. – С. 72-77.

10. Коваленко Т.Ю. Державне регулювання санаторно-курортного забезпечення дітей в Україні: актуальність проблеми в умовах медичної реформи / Т.Ю. Коваленко // Держава і регіони. Серія «Державне управління». – Запоріжжя: КПУ, 2013. – № 1. – С. 168-172.

11. Коваленко Т.Ю. Правове забезпечення державного управління санаторно-курортною справою в Білорусі / Т.Ю. Коваленко // Актуальні проблеми європейської інтеграції та євроатлантичного співробітництва України: зб. матеріалів X регіональної наук.-практ. конф. (16 травня 2013 р., м. Дніпропетровськ). – Д.: ДРІДУ НАДУ, 2013. – С. 34-36.

12. Кохановский В.П. Философия и методология науки: учеб. для высш. учеб. заведений / В.П. Кохановский. – Ростов н/Д: Феникс, 1999. – 576 с.

13. Лимонов В.И. Характер и трансформация взаимосвязи курортного дела и экономики в Российской Федерации / В.И. Лимонов // Вестник восстановительной медицины. – 2006. – № 2 (16). – С. 23-25.

14. Разумов А.Н. Восстановительная медицина – новое направление медицинской науки и практического здравоохранения / А.Н. Разумов // Вестник восстановительной медицины. – 2006. – № 3 (17). – С. 4-6.

15. Рудий В.М. Законодавче забезпечення реформи системи охорони здоров'я в Україні: монографія / В.М. Рудий – К.: Сфера, 2005. – 272 с.

16. Солоненко І.М. Управління організаційними змінами у сфері охорони здоров'я: монографія / І.М. Солоненко, І.В. Рожкова. – К.: Фенікс, 2008. – 276 с.

17. Хряков В.В. Организационное и экономическое обеспечение развития курортов в современной России: автореф. дис. на соискание учен. степени р-ра эконом. наук / В.В. Хряков. – М., 2008. – 45 с.

18. Царенко В.А. Формирование стратегии конкурентоспособности услуг санаторно-курортных организаций // Вестник Рос. акад. естественных наук. Серия: Экономическая. – 2009. – № 5. – С. 8-14.

19. Baldwin, Robert & Cave, Martin. Understanding Regulation: Theory, Strategy and Practice / Baldwin, Robert & Cave, Martin.–Oxford: Oxford University Press, 1999. – 384p.

## REFERENCES

1. Aleksjejev VM, Andriyko OF, Babich OM, Goncharuk NT, Gudima NV, Dniprenko NK. [Administrative Reform in Ukraine: Current State, Problems and Prospects: Monograph]. D.: Monolit. 2009:383. Ukrainian.

2. Bakumenko V, Knyazev V, Surmin Yu. [The methodology of governance: problems of formation and further development]. Visnik UADU. 2003;2:11-27. Ukrainian.

3. Bilins'ka M, Ringach N. [Public administration of national security and public health factors]. Kharkiv: Vidvo KharRI NADU «Magistr», 2008;1(20):417-25. Ukrainian.

4. Vetitnev AM, Tsiryuta EV. [Marketing of non-profit health centers]. Marketing in Russia and abroad. 2006;2(52):108-15. Russian.

5. Khadartsev AA, Vinokurov BL, Gontarev SN, Tsogoev AS. [Regenerative medicine: Monograph]. ZAO «Belgorodskaya oblastnaya tipografiya». 2010;2:261. Russian.

6. Gabueva LA, Tatarinova MA. [Analysis of organizational and economic business models in health and prospects of their development]. Zdravookhranenie. 2004;10:43-50. Ukrainian.

7. [State Program of the Russian Federation "Development of health care": Materials of college of Russian Ministry of Health from September 28, 2012.]. Available from: <https://www.rosminzdrav.ru>. Russian.

8. Knyazev VM, Nadol'niy IF, Mel'nik MI. [Public administration: the philosophical, ideological and methodological problems: a monograph]. NADU: Milenium, 2003:320. Ukrainian.

9. Kardash VA. [Market laws require to effectively use factors of increasing competitiveness of sanatorium organizations]. Regional'naya ekonomika: Teoriya i praktika. 2001;2:72-77. Russian.

10. Kovalenko TYu. [State regulation of spa maintenance of children in Ukraine: the urgency of the

problem in terms of health reform]. Derzhava i regioni. Seriya «Derzhavne upravlinnya». Zaporizhzhya: KPU, 2013;1:168-72. Ukrainian.

11. Kovalenko TYu. [Legal regulation of the public administration, health spa industry in Belarus: Current Problems of European integration and Euro-Atlantic Cooperation Ukraine]. D. DRIDU NADU. 2013:34-36. Ukrainian.

12. Kokhanovskiy VP. [Philosophy and Methodology of Science: A Textbook for universities]. Rostov: Feniks, 1999:576. Russian.

13. Limonov VI. [Nature of the relationship and the transformation of the economy and resort business in the Russian Federation]. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2006;2(16). Russian.

14. Razumov AN. [Regenerative medicine - a new trend in medical science and practical public health]. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2006;3(17):4-6. Russian.

15. Rudi VM. [Legislative support of health care reform in Ukraine: a monograph]. K.: Sfera, 2005:272. Ukrainian.

16. Solonenko IM, Rozhkova IV. [Managing organizational change in health care: a monograph]. K.: Feniks, 2008:276. Ukrainian.

17. Khryakov VV. [Organizational and economic support for development of resorts in modern Russia]. Avtoreferat. 2008;3,12,25. Russian.

18. Tsarenko VA. [Formation of competitive strategy of sanatorium organizations services]. Vestnik Rossiyskoy akademii estestvennykh nauk. Seriya Ekonomicheskaya. 2009;5:1. Russian.

19. Baldwin, Robert & Cave, Martin. Understanding Regulation: Theory, Strategy and Practice. Oxford: Oxford University Press, 1999:384.

Стаття надійшла до редакції  
11.11.2013

**А.Г. Кириченко**

## **ВИЗНАЧЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ В ОСІБ З ОБМЕЖЕНИМИ МОЖЛИВОСТЯМИ**

*ДУ «Український державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України»*

*(директор – проф. А.В. Іпатов)*

*Дніпропетровськ, 49000, Україна*

*State Institution «Ukrainian State Institute of Medical and Social Problems of Disability  
of Health Ministry of Ukraine»*

*Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine*

*e-mail: Grial09@list.ru*

**Ключові слова:** *інвалідність, хвороби нервової системи, якість життя*

**Key words:** *disability, diseases of the nervous system, quality of life*

**Реферат.** *Определение качества жизни у людей с ограниченными возможностями. Кириченко А.Г. С целью определения качества жизни у людей с ограниченными возможностями было проведено исследование в зависимости от возрастных, гендерных и функциональных ограничений с помощью опросника SF-36. Исследование проведено путем изучения анкетных ответов лиц с ограниченными возможностями и выполнялось с использованием сопоставления полученных данных стандартных форм первичной документации. Выявлено, что у инвалидов вследствие болезней нервной системы отмечалось значительное снижение показателей качества жизни по большинству шкал опросника SF-36, который является надежным, валидным и высокоинформативным удобным методом оценки физического и психического состояния здоровья человека с ограниченными возможностями и позволяет осуществлять контроль за различными составляющими жизнедеятельности, имея прогностическое значение относительно эффективности реабилитации, реадaptации и ресоциализации.*

**Abstract.** *Definition of quality of life in people with disabilities. Kyrychenko A. G. In order to determine quality of life of people with disabilities according to age, gender and functional limitations using questionnaire SF-36 study was conducted. The study was conducted by examining questionnaire data and performed using the comparison of the data in the standard forms of primary documentation. It was revealed that in disabled caused by diseases of the nervous system a significant decrease of quality of life by the most scales of SF-36 questionnaire, was noted it is reliable, valid, and a highly convenient method of assessing physical and mental health of persons with disabilities and allows to control various components of life activity and has prognostic significance with respect to the effectiveness of rehabilitation, reintegration and resocialization.*

Згідно з визначенням ВООЗ, якість життя – це сприйняття людиною свого положення у житті в контексті культуральних та ціннісних орієнтацій відповідно до її особистих цілей, очікувань, стандартів та піклування [1]. Іншими словами, якість життя (ЯЖ) визначається як суб'єктивна задоволеність людини своїм фізичним, психічним та соціальним благополуччям у всіх його аспектах суспільного функціонування [2, 3, 4].

Стан здоров'я, відповідно до рекомендацій ВООЗ, прийнято оцінювати з позицій не тільки вираженості патологічного процесу, але й з точки зору впливу хвороби на самообслуговування, побуту та соціальну активність пацієнта. Саме поняття «якість життя» завжди має на увазі суб'єктивність сприйняття і характеризує задоволеність людини рівнем свого добробуту, тобто ступінь комфортності як всередині себе, так і в рамках суспільства [5, 9, 10].

Незадовільний рівень ЯЖ пацієнтів на хвороби нервової системи пов'язаний не тільки з клінічними проявами хвороби, але й з психо-

логічним типом реагування. Виникнення обмеження життєдіяльності є драматичним для хворого через розвиток соціальної дезадаптації та особистісного дистресу у співвідношенні з суспільством, яке не зовсім правильно обмежує їхнє прагнення до соціальної активності [6, 7]. Людина з обмеженими можливостями підвладна соціальній дискримінації, жорстким соціально-трудовим обмеженням, які протистоять її можливостям і обмежують її соціальну активність. Скринінг та моніторинг оцінки ЯЖ залежно від ступеня обмежень життєдіяльності є одним з пріоритетних напрямків для успішної реадaptації та ресоціалізації. Необхідно відмітити, що в Україні вивчення якості життя осіб з обмеженими можливостями дотепер було обмеженим та практично не проводилося [8]. Актуальність дослідження зумовили складність і гострота проблеми інваліда як особистості в сучасному суспільстві.

Метою дослідження є визначення кількісної оцінки й порівняння між собою показників ЯЖ

залежно від вікових, гендерних та функціональних обмежень за допомогою опитувальника SF-36.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Дослідження якості життя проведено шляхом вивчення даних анкетного опитування осіб з обмеженими можливостями та виконувалось з використанням зіставлення отриманих даних стандартних форм первинної документації (анкети, опитувальники, карта амбулаторного хворого, медико-експертні справи, історія хвороби, висновки психолога та ін.). Загальна кількість цього контингенту склала 225 осіб, серед них 134 чоловіки та 91 жінка. Всі обстежені за сукупністю анамнестичних даних і результатів клініко-інструментального дослідження залежно від групи інвалідності були розподілені на дві підгрупи: 71 особа з II групою інвалідності та 154 особи з III групою інвалідності.

Одиниця спостереження: особа віком від 18 до 55 років (жінки) та 60 років (чоловіки), вперше визнана інвалідом внаслідок хвороб нервової системи, яка знаходилася у клініці ДУ «Український державний НДІ МСПІ МОЗ України».

Дослідження ЯЖ складалося з таких етапів: визначення вибіркової сукупності, дані обстеження та анкетування за допомогою валідного

адаптованого опитувальника SF-36. Для визначення ЯЖ людей з обмеженими можливостями внаслідок хвороб нервової системи працездатного віку проаналізовано 225 анкет за шкалою SF-36 [1].

Методологічною основою був аналіз відповідей груп інвалідів залежно від нозологічної форми захворювання. Основні показники, які визначали якість життя, були розраховані за допомогою спеціальної математичної програми.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Залежно від віку, в осіб 18–39 років з II групою інвалідності (n=24) порівняно з інвалідами віком 40–60 років (n=47) спостерігалися низькі показники ЯЖ, особливо за шкалами «Загальний стан здоров'я» – 23,05±2,4 бала, «Життєва активність» – 24,16±1,7 бала та «Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» – 25,34±1,9 бала.

При визначенні фізичного та психологічного компонентів загального рівня життя були виявлені низькі показники у молодому віці II групи інвалідності – 28,7±1,12 та 30,15±2,71 бала, порівняно з показниками інвалідів віком від 40 до 60 років: 42,41±4,54 та 36,21±3,22 бала, відповідно (табл. 1).

*Таблиця 1*

**Показники ЯЖ інвалідів II групи внаслідок хвороб нервової системи залежно від віку (бали за шкалою SF-36, M±m)**

Шкали	Вікові категорії інвалідів II групи	
	18–39 років	40–60 років
1. Фізичне функціонування (ФФ)	26,38±2,6	35,75±2,5
2. Рольове функціонування (РФФС), зумовлене проблемами фізичного здоров'я	28,16±1,9	45±3,1
3. Інтенсивність болю (ІБ)	27,72±2,1	45,75±1,7
4. Загальний стан здоров'я (ЗСЗ)	23,05±2,4	39,04±3,5
5. Життєва активність (ЖА)	24,16±1,7	30,47±2,8
6. Соціальне функціонування (СФ)	36,16±2,8	47,71±3,4
7. Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (РФЕС)	25,34±1,9	45,6±4,2
8. Психічне здоров'я (ПЗ)	28,33±2,3	45,9±3,7

Примітка: достовірність різниць між віковими групами (p<0,05).

За результатами досліджень загальних показників ЯЖ інвалідів III групи залежно від віку виявилось, що в молодому віці (n=69) відмі-

чались високі показники за шкалами «Життєва активність» – 53,86±4,58; «Соціальне функціонування» – 68,18±5,62; «Рольове функціонування,

зумовлене емоційним станом» – 73,95±5,97; та «Психічне здоров'я» – 62,9±3,28 бала на фоні відносно знижених показників загального фізичного компоненту порівняно з інвалідами (n=95) зрілого віку (від 40 до 60 років) (табл. 2).

Це свідчило, про те, що ЯЖ в осіб з III групою інвалідності за шкалою SF-36 вище середнього рівня. Проведений кореляційний аналіз показників ЯЖ та віком в осіб з III групою інвалідності виявив позитивний зв'язок середньої сили ( $r=+0,34$ ,  $p<0,05$ ).

Таблиця 2

**Показники ЯЖ інвалідів III групи внаслідок хвороб нервової системи залежно від віку (бали за шкалою SF-36, M±m)**

Шкали	Вікові категорії інвалідів III групи підгрупи	
	18–39 років	40–60 років
1. Фізичне функціонування (ФФ)	41,31±3,17	39,73±2,71
2. Рольове функціонування (РФФС), зумовлене проблемами фізичного здоров'я	34,31±2,89	39,47±2,86
3. Інтенсивність болю (ІБ)	36,13±3,28	46,1±3,46
4. Загальний стан здоров'я (ЗСЗ)	39,31±4,01	39,04±3,51
5. Життєва активність (ЖА)	53,86±4,58	33,26±3,04
6. Соціальне функціонування (СФ)	68,18±5,62	46,57±4,33
7. Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (РФЕС)	73,95±5,97	42,35±4,47
8. Психічне здоров'я (ПЗ)	62,9±3,28	56,89±5,07

Примітка: достовірність різниць між віковими групами ( $p<0,05$ ).

Інтерпретуючи результати, можна зробити висновки, що особи III групи інвалідності молодого віку мають достовірно вищі показники фізичного та психологічного компонентів порівняно з інвалідами зрілого віку – 63,57±5,31 та 48,11±3,74 бала і 46,65±5,22 та 44,9±3,98 бала відповідно. В оцінці ЯЖ відрізнявся психологічний компонент у молодому віці порівняно з особами старше 40 років.

За гендерними особливостями аналіз показників ЯЖ показав, що в 50 інвалідів II групи чоловічої статі порівняно з жінками виявлено найбільш низькі значення показників за шкалами ФФ – 31,4±1,74; РФФС – 29,2±2,03; ІБ – 18,7±1,17 та ЗСЗ – 24,4±2,21 балів, які формували загальний фізичний компонент – 34,83±2,05 бала. У 21 особи II групи жіночої статі порівняно з чоловіками були вище показники за шкалами загального стану здоров'я (ЗСЗ) – 35,4±3,05 бала, соціального функціонування (ЖА) – 41,2±4,27 бала та психічного здоров'я (ПЗ) – 46,1±3,92 бала (табл. 3).

Низькі показники фізичного та психічного компонентів рівня життя (30,15±2,16 та 33,75±2,71 балів відповідно) у чоловіків з II групою інва-

лідності свідчили про їх незадоволеність життям і ставленням оточуючих до них. Значення показників шкал ФФ, ІБ та ЖА у 63 жінок з III групою інвалідності були найвищими і становили відповідно 54,17±6,23; 54,8±5,47 та 53,6±4,81 бала. При цьому значення показників ФФ та РФФС у 90 чоловіків, порівняно з жінками, було менше в 1,5 разу ( $p<0,05$ ) та 1,3 разу ( $p<0,05$ ) відповідно (табл. 4).

Порівняльний аналіз показників за статтю показав, що у чоловіків відмічалися низькі показники фізичного та психічного компонентів, крім показника «ПЗ» у другій підгрупі, який був вище в 1,3 разу, проведений кореляційний аналіз виявив прямий кореляційний зв'язок між гендерними особливостями і ЯЖ ( $r=+0,38$ ,  $p<0,05$ ). Це свідчило про незадоволеність чоловіків різними сферами соціального життя та про порушення внутрішнього контролю над подіями й емоціями. Найбільшу незадоволеність вони відчували в сферах вибору роботи, матеріального становища. У жінок з III групою інвалідності відмічався підвищений рівень соціальних страхів за шкалою «Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом».

**Показники ЯЖ інвалідів II групи внаслідок хвороб нервової системи залежно від гендерних особливостей (бали за шкалою SF-36, M±m)**

Шкали	Інваліди II групи (n=71)	
	чоловіки (n=42)	жінки (n=29)
1. Фізичне функціонування (ФФ)	31,4±1,74	37,8±2,35
2. Рольове функціонування (РФФС), зумовлене проблемами фізичного здоров'я	29,2±2,03	36,4±3,22
3. Інтенсивність болю (ІБ)	18,7±1,17	24,5±2,18
4. Загальний стан здоров'я (ЗСЗ)	24,4±2,21	35,4±3,05
5. Життєва активність (ЖА)	35,6±2,64	41,2±4,27
6. Соціальне функціонування (СФ)	34,7±2,72	36,2±3,16
7. Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (РФЕС)	42,4±4,51	45,8±4,55
8. Психічне здоров'я (ПЗ)	39,2±2,47	46,1±3,92

Примітка: достовірність різниць між статевими групами (p<0,05).

При проведенні кореляційного аналізу між віковими та гендерними відмінностями у цієї когорти виявлено прямий кореляційний зв'язок між ступенем проявів ЯЖ та віком чи статтю людини з обмеженими можливостями, який був середньої сили ( $r=+0,36$ ,  $p<0,05$ ). Порівняльний аналіз загальних показників фізичного та психологічного компонентів серед інвалідів внаслідок хвороб нервової системи показав, що в молодому віці, чоловічої статі з II групою інвалідності характерні незадоволеність власним

життям, низький ступінь оцінки задоволення різними аспектами життєдіяльності та високий ступінь дезадаптації, який викликає схильність або розвиток суспільної та особистісної самотності і був зумовлений наявністю обмежень життєдіяльності вираженого ступеня. Кореляційний зв'язок між ступенем проявів обмежень життєдіяльності та показниками ЯЖ був прямий позитивний і становив  $r=+0,54$ ,  $p<0,05$ . Для жінок з III групою інвалідності, віком 40–55 років показники ЯЖ були вище середніх.

Таблиця 4

**Показники ЯЖ інвалідів III групи внаслідок хвороб нервової системи залежно від гендерних особливостей (бали за шкалою SF-36, M±m)**

Шкали	Інваліди III групи (n=154)	
	чоловіки (n=96)	жінки (n=55)
1. Фізичне функціонування (ФФ)	37,14±3,72	54,17±6,23
2. Рольове функціонування (РФФС), зумовлене проблемами фізичного здоров'я	29,32±2,56	38,4±2,86
3. Інтенсивність болю (ІБ)	35,47±2,34	54,8±5,47
4. Загальний стан здоров'я (ЗСЗ)	34,4±2,76	49,2±3,12
5. Життєва активність (ЖА)	45,6±3,99	53,6±4,81
6. Соціальне функціонування (СФ)	54,9±5,08	37,26±2,73
7. Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (РФЕС)	44,9±3,66	48,58±3,29
8. Психічне здоров'я (ПЗ)	49,5±3,24	38,06±2,89

Примітка: достовірність різниць між статевими групами (p<0,05).

Аналізуючи отримані дані анкетування за шкалою SF-36 показників фізичного ( $31,52 \pm 2,49$  та  $42,35 \pm 3,55$  бала) та психологічного ( $45,39 \pm 4,27$  та  $52,63 \pm 4,68$  бала) компонентів у осіб з II та III групами інвалідності відповідно, можна констатувати, що отримано достовірну різницю між даними респондентами ( $p < 0,05$ ).

Фізичні навантаження, з якими інваліди II групи ( $66,2\%$ ) стикалися протягом свого звичайного дня, мали значне обмеження при виконанні важких фізичних навантажень (біг, підняття ваги, заняття силовими видами спорту та інше) порівняно з особами з III групою інвалідності, в якій відмічалися помірні обмеження, відповідно  $42,35$  бала (табл. 5).

Аналіз даних шкали «Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом», показав значне утруднення у виконанні роботи чи іншої повсяк-

денної діяльності через стан фізичного здоров'я у  $86\%$  інвалідів II групи, у  $66,5\%$  – в осіб з III групою. Низькі показники за шкалами ФФ та РФФС в обох групах свідчили про те, що повсякденна діяльність для перших була значно обмежена фізичним станом хворого, а для других – помірно. Фізична активність інвалідів обох груп була також обмежена значно та помірно (відповідно групам інвалідності) станом їх здоров'я в теперішній час.

При оцінці стану здоров'я хворих за шкалою «Загальний стан здоров'я» інваліди II групи оцінили його як погане чи посереднє у  $90,1\%$  порівняно з інвалідами III групи, де  $52\%$  оцінили своє здоров'я як «посереднє», при цьому  $34\%$  опитаних відзначили, що порівняно з попереднім роком майже таке саме, а у перших воно стало набагато гірше – на  $2,6\%$ , дещо гірше – на  $8,9\%$ .

Таблиця 5

**Показники ЯЖ інвалідів залежно від ступеня обмеження життєдіяльності внаслідок хвороб нервової системи (бали за шкалою SF-36,  $M \pm m$ )**

Шкали	Інваліди (n=225)	
	II група (n=71)	III група (n=154)
1. Фізичне функціонування (ФФ)	$31,4 \pm 2,23$	$42,53 \pm 3,17$
2. Рольове функціонування (РФФС), зумовлене фізичним станом	$31,69 \pm 2,54$	$36,61 \pm 2,69$
3. Інтенсивність болю (ІБ)	$41,67 \pm 4,34$	$49,87 \pm 4,21$
4. Загальний стан здоров'я (ЗСЗ)	$34,22 \pm 2,52$	$39,33 \pm 3,48$
5. Життєва активність (ЖА)	$28,89 \pm 2,67$	$50,94 \pm 4,87$
6. Соціальне функціонування (СФ)	$49,35 \pm 4,55$	$63,35 \pm 5,46$
7. Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (РФЕС)	$49,26 \pm 4,19$	$45,29 \pm 4,34$
8. Психічне здоров'я (ПЗ)	$41,29 \pm 4,02$	$52,02 \pm 4,71$

Примітка: достовірність різниць між групами за ступенем обмеження життєдіяльності ( $p < 0,05$ ).

Аналіз даних за шкалою «Життєва активність» виявив найменш низький показник в інвалідів II групи серед всіх показників, які свідчили про стомлення та зниження життєвої активності внаслідок захворювання, для осіб з III групою, навпаки, цей показник досягав середнього рівня ( $50,94 \pm 4,87$  бала). Інваліди II групи відчували себе знесиленими порівняно з III практично в 1,8 разу. Виявлена достовірна різниця показників якості життя інвалідів II групи ( $p < 0,05$ ), що підтверджується більш глибокими змінами особистості хворого, які супроводжуються накопиченням особистої тривожності, що може призвести до виникнення депресивного стану невро-

тичного генезу та зниження реабілітаційного потенціалу.

Дослідження оцінки показників шкали «Соціальне функціонування» показало, що інваліди II групи оцінили його на  $49,35 \pm 4,55$  бала у сферах соціальної активності та спілкування, з III групою – на  $63,35 \pm 5,46$  бала. Значного негативного впливу стану здоров'я на спілкування з родиною, друзями, сусідами або в колективі у досліджуваних не було виявлено. У цих хворих рівень соціальних контактів, незважаючи на відносно знижені показники ФФ та ЗСЗ, був відносно збереженим і відмічався в межах середнього та вище середнього.

Оцінка показників шкали «Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом» в інвалідів II групи показала рівень впливу емоційного стану на виконання роботи чи повсякденної діяльності (включаючи великі витрати часу, зменшення обсягу роботи, зниження її якості та інше), який становив  $49,26 \pm 4,19$  бала, що можна інтерпретувати, як середній, в осіб III групи –  $45,29 \pm 4,34$  бала. Порівняно з відповідними параметрами це свідчило про те, що емоційний стан інвалідів II групи залежав від ступеня проявів неврологічних синдромів та загального стану здоров'я і певною мірою впливав на спілкування з родиною, друзями, сусідами або компаніями, особливо в 48 %. В інвалідів III групи виявилось, що цей показник у 16,2 % дещо нижчий. Незадоволеними у спілкуванні з оточуючими були 24 % інвалідів II групи та 36 % III, при цьому виявлялася незадоволеність підтримкою, яку отримували від друзів.

При вивченні показників шкали «Психічне здоров'я» в інвалідів II та III груп загальний показник становив  $41,29 \pm 4,02$  та  $52,02 \pm 4,71$  бала, відповідно, що свідчило про відсутність суб'єктивних проявів значно вираженої депресії або значного порушення настрою.

Таким чином, у людей з обмеженими можливостями внаслідок хвороб нервової системи II та III груп інвалідності в сукупності структурних чинників здоров'я: фізичного ( $31,52 \pm 2,49$  та  $42,35 \pm 3,55$  бала) і психологічного ( $45,39 \pm 4,27$  та  $52,63 \pm 4,68$  бала) виявлено рівень якості життя нижче середнього, що свідчило про низький рівень соціальної адаптації та соціалізації.

### ВИСНОВКИ

1. Доведено, що в інвалідів II групи відмічалось значне зниження показників ЯЖ за більшістю шкал опитувальника SF-36, особливо показників рольового функціонування, зумовленого фізичним та емоційним станами, які практично в два рази були нижче відповідних показників у осіб III групи.

2. Визначено, що в осіб з обмеженими можливостями внаслідок неврологічних захворювань з II групою інвалідності якість життя за даними опитувальника SF-36 була статистично знижена більшою мірою, ніж з III групою, соціально-психологічна оцінка загального здоров'я при III групі інвалідності була вище середньої, при II групі – незадовільною; найбільш значущий вплив на психічне здоров'я чинили негативні емоційні прояви.

3. Встановлено, що менш адаптованими були особи чоловічої статі, представники вікової групи від 40 до 60 років з низьким рівнем незалежності від родини та суспільства. Жінки відчували соціальну підтримку та займали активну життєву позицію, але мали нижчу самооцінку й сильні негативні переживання.

4. Доведено, що опитувальник якості життя SF-36 є надійним, валідним та високоінформативним зручним методом оцінки фізичного та психічного стану здоров'я людини з обмеженими можливостями внаслідок хвороб нервової системи і дозволяє здійснювати контроль за різноманітними складовими життєдіяльності та має прогностичне значення відносно ефективності реабілітації, реадaptaції та ресоціалізації.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. Руководство для врачей / А.Н. Белова. – М.: Антидор, 2004. – 440 с.
2. Голик В.А. Сравнительный анализ оценки качества жизни больных рассеянным склерозом и хроническими инвалидизирующими соматическими заболеваниями / В.А. Голик // Укр. неврол. журнал. – 2010. – № 1. – С. 82–87.
3. Инвалидность, состояние здоровья и качество жизни инвалидов войны и пути оптимизации их социальной защиты / С.Н. Пузин, Б.Н. Хубутя, Л.Н. Чикинова: монография. – М., 2009. – 173 с.
4. Лехан В.М. Якість життя хворих на хронічні захворювання та інвалідів: загальні закономірності / В.М. Лехан, А.В. Іпатов, С.С. Паніна // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2004. – № 3. – С. 20-24.
5. Морозова Е.В. Социально-психологические аспекты реабилитации инвалидов в практике медико-социальной экспертизы / Е.В. Морозова, Б.Н. Хубутя // Вестник Всерос. об-ва специалистов по медико-социальной экспертизе, медико-социальной реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2006. – № 3–4. – С. 74-77.
6. Новик А.А. Интегральный показатель качества жизни – новая категория в концепции исследования качества жизни / А.А. Новик, Т.И. Ионова // Вестник качества жизни. – 2006. – № 7–8. – С. 111-116.
7. 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. – 320 с.
8. Соколова Л.І. Дослідження показників якості життя, пов'язаних зі здоров'ям, у хворих на розсіяний



склероз / Л.І. Соколова, Г.В. Гудзенко // Укр. неврол. журнал. – 2009. – № 3. – С. 46-50.

9. An investigation into the health-related quality of life of individuals living with HIV who are receiving HAART / Jelsma J. [et al.] // AIDS Care. – 2005. – Vol. 17, N 5. – P. 579-88.

10. Physical activity and quality of life in multiple sclerosis: Intermediary roles of disability, fatigue, mood, pain, self-efficacy and social support / W. Robert Motl, Edward McAuley, Erin M. Snook, Rachael C. Gliotoni // Psychol Health Med. – 2009. – Vol. 14, N 1. – P. 111-124.

## REFERENCES

1. Belova AN. [Scale tests and questionnaires in neurology and neurosurgery. Guidance for doctors]. «Antidor». 2004:440. Russian.

2. Golik VA. [Comparative analysis of quality of life assessment of patients with multiple sclerosis and chronic disabling physical illness]. Ukrainsky nevrologichny Journal. 2010;1:82–87. Russian.

3. Puzin SN, Khubutia BN. [Disability, health and quality of life of disabled veterans and ways to optimize their social security: monograph]. 2009:173. Russian.

4. Lekhan VN, Ipatov AV, Panina SS. [Quality of life in patients with chronic illness and disabled: general patterns]. Journal of Social Hygiene and Public Health Organization Ukraine. 2004;3:20–24. Ukrainian.

5. Morozova EV, Khubutia BN. [Socio-psychological aspects of rehabilitation of disabled persons in the practice of medical and social examination]. Bulletin of the All-Russian Society of Medical and Social Expertise, medical and social rehabilitation and rehabilitation industry. 2006;3-4:74–77. Russian.

6. Novik AA, Ionova TI. [Integral indicator of quality of life – a new category in the concept of quality of life studies]. Vestnik kachestva zhizni. 2006;7-8:111-6. Russian.

7. Novik AA, Ionova TI. [Guide to the study of life quality in medicine]. Publishing house «Neva», St.-Petersburg, Russian Federation. 2002:320. Russian.

8. Sokolova LI, Gudzenko GV. [Investigation of quality of life related to health in patients with multiple sclerosis]. Ukrainsky nevrologichny Journal. 2009;3:46–50. Ukrainian.

9. Jelsma J. An investigation into the health-related quality of life of individuals living with HIV who are receiving HAART. AIDS Care. 2005;17(5):579–88.

10. Robert W Motl, Edward McAuley, Erin M Snook, Rachael C Gliotoni. Physical activity and quality of life in multiple sclerosis: Intermediary roles of disability, fatigue, mood, pain, self-efficacy and social support. Psychol Health Med. 2009;14(1):111–24.

Стаття надійшла до редакції  
19.12.2013



УДК 616-084:616.12-007-053.81

**Ю.П. Люлька,  
О.О. Дукельський,  
О.П. Максименко,  
М.А. Кузнецова\***

## **ПРО НЕОБХІДНІСТЬ ОРГАНІЗАЦІЇ ДИСПАНСЕРНОГО НАГЛЯДУ ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ, ЯКІ МАЮТЬ МАЛІ АНОМАЛІЇ РОЗВИТКУ СЕРЦЯ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
медичний центр

(голов. лікар - к. мед. н. О.О. Дукельський)  
пл. Жовтнева, 2, Дніпропетровськ, 49027, Україна  
кафедра госпітальної терапії №2 \*

(зав. – академік НАМН України, д. мед. н., проф. Г.В. Дзяк)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна

ДЗ «Дорожня клінічна лікарня» ст. Дніпропетровськ ДП «Придніпровська залізниця»

вул. Кедріна, 55, Дніпропетровськ, 49008, Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
medical center

Oktyabrskaya Sq., 2, Dnipropetrovsk, 49027, Ukraine  
e-mail: oksanamax@meta.ua

Department of hospital therapy № 2\*  
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: anjelina.86@mail.ru

SE «Road clinical hospital» Dnepropetrovsk SE «Prydniprovska railway»  
Kedrin str., 55, Dnepropetrovsk, 49008, Ukraine

**Ключові слова:** малі аномалії розвитку серця, пролапс мітрального клапана, фізичне навантаження, ехокардіографія

**Key words:** small malformations of the heart development, mitral valve prolapse, physical exercises, echocardiography

**Реферат.** О необходимости организации диспансерного наблюдения лиц молодого возраста, имеющих малые аномалии развития сердца. Люлька Ю.П., Дукельський О.О., Максименко О.П., Кузнецова М.А. В связи со значительным ростом осложненной, развивающихся у лиц молодого возраста, страдающих малыми аномалиями развития сердца, выявление данной патологии является актуальным. Цель исследования - анализ частоты встречаемости и структуры сердечно-сосудистой патологии у лиц в возрасте от 18 до 21 года, обратившихся в медицинский центр Днепропетровской медицинской академии за 2012 - 2013 годы для определения режима физических нагрузок. Было обследовано 268 студентов 1-3 курсов медицинской академии, которым наряду с клиническим обследованием проводилось стандартное эхокардиографическое исследование 2 раза в год. Установлено, что в структуре сердечно-сосудистой патологии в обследованной группе первое место занимают малые аномалии развития сердца, на втором месте – клапанная патология. В структуре малых аномалий развития сердца наиболее часто выявлялся пролапс митрального клапана. Так как данная аномалия влияет на уровень толерантности к физическим нагрузкам и может приводить к нарушению сердечной деятельности, регулярное обследование пациентов с этой патологией является обязательной процедурой и должно проводиться для решения вопросов о выборе уровня физических нагрузок.

**Abstract.** About the need of organization of clinical examination of young people with small developmental heart abnormalities. Lyulka Y.P., Dukelsky O.O., Maksimenko O.P., Kuznetsova M.A. Due to the significant increase of complications developing in young people suffering from low cardiac abnormalities, detection of this disease is important. The aim of the study was to analyze the prevalence and structure of cardiovascular diseases in persone aged 18-21 years who have referred to the medical center of Dnepropetrovsk Medical Academy in the period from 2012 to 2013 in order to determine the mode of physical exercises. We examined 268 students of 1-2 courses of medical academy, who, along with the clinical examination underwent standard echocardiography 2 times a year. It is established that in the structure of cardiovascular diseases in the studied group small anomalies of the heart occupy the first place; valve pathology the second place. In the structure of small abnormality of the heart, mitral valve prolapse is detected the most frequently. Since this anomaly affects the level of tolerance to physical stress and can lead to heart disorder, routine screening of patients with this disease is mandatory and must be carried out to address the choice of the level of physical activity.

В останні роки в Україні відмічається значне зростання ускладнень серцево-судинної патології в осіб молодого віку [1, 6, 7]. Статистичних даних щодо розповсюдженості кардіопатій незначального генезу серед молоді на теперішній час недостатньо. Останні три десятиріччя особливо ретельно вивчають малі аномалії розвитку серця (МАРС), що пов'язано зі значною розповсюдженістю цього патологічного стану в популяції [10, 14, 15, 17]. На думку багатьох авторів, наявність МАРС підвищує ризик розвитку ускладнень, які не тільки погіршують якість життя, але й можуть призвести до летальних наслідків [1, 12, 16]. Ці питання постають особливо гостро, коли є необхідність визначення режиму занять з фізичного виховання [2, 3, 9].

Таким чином, мета роботи – аналіз поширеності та структури серцевої патології у молодих осіб віком від 18 до 21 років, які навчаються у Дніпропетровській медичній академії

та звертаються в медичний центр з метою визначення режиму занять з фізичного виховання.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До аналізу були включені результати медичного огляду студентів віком від 18 до 21 року, які мають ті чи інші патологічні стани та потребують індивідуального обсягу навантаження під час занять з фізичного виховання. У період з 2011 по 2012 роки в медичному центрі ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» всього було обстежено 268 пацієнтів з серцево-судинною патологією, серед пацієнтів достовірно переважали жінки, їх частка становила 75,4 % у 2011 р. та 73,9 % у 2012 р. (табл. 1). Два рази на рік, на базі медичного центру академії, вони проходять повне медичне обстеження з метою вчасного виявлення патології, підтвердження наявності хронічних захворювань та попередження розвитку ускладнень і рекомендації для занять з фізичного виховання.

Таблиця 1

#### Загальна кількість обстежених пацієнтів

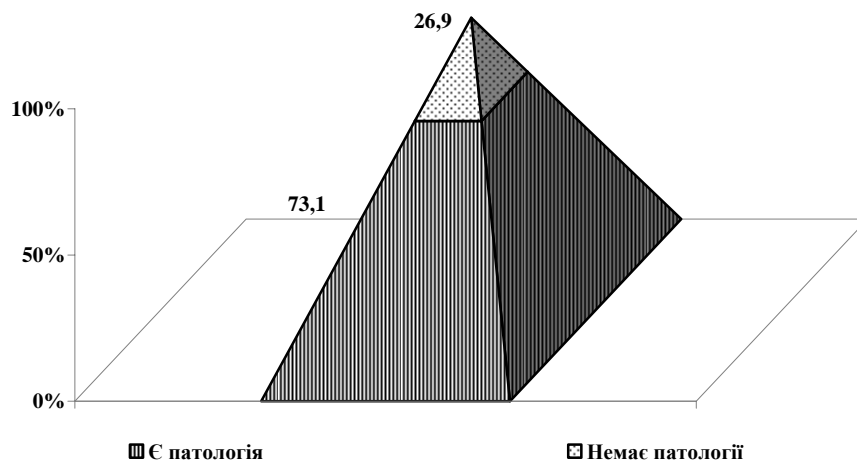
Період спостереження	2011 рік				2012 рік			
	чоловіки		жінки		чоловіки		жінки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кількість пацієнтів	32	24,6	98	75,4	36	26,1	75	73,9
Всього	130				138			

Під час обстеження було детально проведено збір анамнезу, вивчена інформація з медичних карт амбулаторного хворого та виписки з історії хвороб пацієнтів, клінічний огляд, проведені електрокардіографія (ЕКГ) та ехокардіографія (ЕхоКГ) з подальшим аналізом отриманих даних кардіологом. Для запису електрокардіограми використовували 12-ти канальний електрокардіограф «CORINA», ЕхоКГ проводилася на ультразвуковому сканері «Philips Envisor» M2540A, який укомплектований лінійним (L1038 7,5-10,5 МГц), фазированим (2-4 МГц), конвексним (2-5 МГц) та кавітальним (10-12 МГц) датчиками [5, 9, 13, 17]. Аналізувалися дані, які отримані за допомогою ЕхоКГ за 2011 та 2012 роки. При необхідності призначались додаткові лабораторні обстеження та консультації інших спеціалістів.

Статистична обробка матеріалів дослідження виконана з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих у пакеті ліцензійної програми STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний №AGAR909E415822FA). Основні статистичні характеристики включали: кількість спостережень (n), відносні величини (P), похибку відносної величини (m), стандартне відхилення (SD), довірчий інтервал (ДІ) [8].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати ехокардіографічних досліджень свідчать, що серед обстежених студентів у 196 (73,1%) виявлена серцево-судинна патологія, а в 72 (26,9%) обстежених показники діяльності серцево-судинної системи були в нормі (рис.1).



**Рис. 1. Структура обстежених за наявністю патології**

Під нормою розуміли відсутність будь-яких відхилень або наявність мітральної та/або трикуспідальної регургітації, яка була фізіологічною не більше 1/3 глибини передсердь та не мала гемодинамічного значення, а також незначне провисання передньої стулки МК до 3-5 мм без наявності патологічної регургітації [4, 7, 11, 12].

Найбільш частою патологією серед обстежених студентів були малі аномалії розвитку

серця (табл. 2), розповсюдженість яких становила  $40,3 \pm 3,0\%$  (95% ДІ 34,4-46,2 %).

Майже у кожного п'ятого студента -  $19,8 \pm 2,4\%$  (95% ДІ 15,1-24,5%) виявлена клапанна патологія. Інші патології зустрічалися значно рідше. Так, розповсюдженість такої патології, як ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), становила всього  $5,6 \pm 1,4\%$ , порушення скоротливої здатності (ЛШ) -  $4,1 \pm 1,2\%$ , вроджені вади серця (ВВС) -  $3,4 \pm 1,1\%$ .

*Таблиця 2*

**Розповсюдженість серцево-судинної патології серед обстежених (%),  $P \pm m$**

Нозологічні форми	Кількість обстежених, які мали патологію	Поширеність патології серед обстежених (%), $P \pm m$	95% ДІ
Малі аномалії розвитку серця	108	$40,3 \pm 3,0$	34,4-46,2
Клапанна патологія	53	$19,8 \pm 2,4$	15,1-24,5
Ознаки гіпертрофії лівого шлуночка	15	$5,6 \pm 1,4$	2,9-8,3
Порушення скоротливої здатності	11	$4,1 \pm 1,2$	1,8-6,5
Вроджені вади серця	9	$3,4 \pm 1,1$	1,24-5,6
Всього	196	$73,1 \pm 2,7$	67,8-78,4

У структурі найбільш часто виявленої патології, такої як малі аномалії розвитку серця, перше місце займає пролапс мітрального клапана (МК), питома вага якої становила 50,9%, на другому місці - додаткова хорда (ЛШ), частка

якої дорівнює 31,5%, на третьому місці - така патологія, як функціонуюче овальне вікно, питома вага якої невелика - 10,2%, частка аневризм МПП без шунтування становила всього 7,4% (рис. 2).

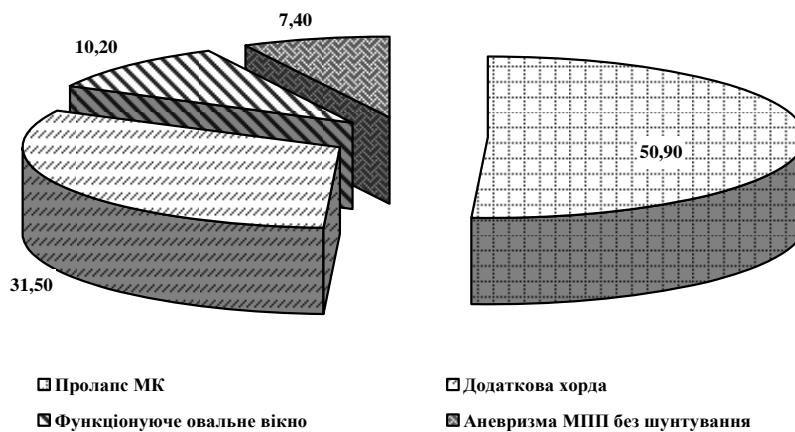


Рис. 2. Структура малих аномалій розвитку серця в обстежених студентів

У структурі клапанної патології провідне місце займає регургітація на мітральному клапані (МК), питома вага якої становить 39,6%, на другому місці - комбінована регургітація МК/ТК

її частка дорівнює 32,1%, регургітація на трикуспідальному клапані (ТК) займає третє місце, питома вага - 22,6% (рис.3).

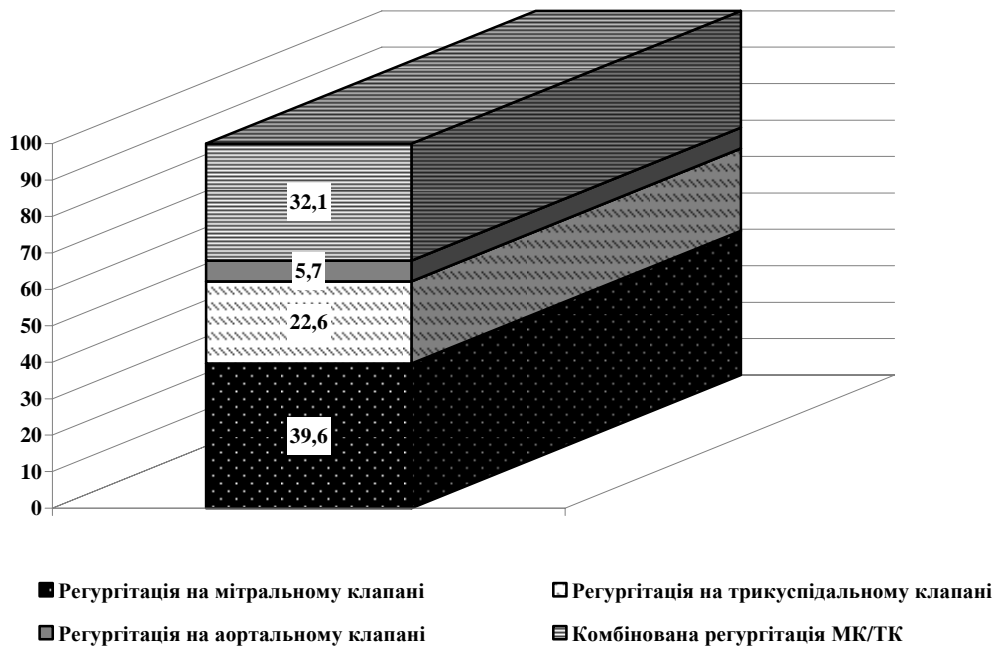


Рис. 3. Структура клапанної патології серця обстежених студентів

Враховуючи те, що малі аномалії розвитку серця є поширеною патологією та часто супроводжуються зниженням толерантності до фізичного навантаження, виникає необхідність організації диспансерного нагляду осіб молодого віку з проведенням відповідних діагностичних досліджень, моніторингу показників, визначенням

режиму фізичних навантажень та розробкою індивідуальних реабілітаційних заходів з урахуванням особливостей організму та системи кровообігу.

#### ВИСНОВКИ

1. Рівень розповсюдженості серцево-судинної патології серед осіб молодого віку, які звертаються

в медичний центр з метою визначення режиму занять з фізичного виховання, високий.

2. Перше місце в структурі серцево-судинної патології займають малі аномалії розвитку серця.

3. У структурі малих аномалій розвитку серця переважає пролапс мітрального клапана, частота виявлення якого є значною.

4. При вирішенні питання про рівень та обсяг фізичного навантаження для осіб молодого віку

рекомендується проведення систематичного і повного медичного обстеження з метою своєчасного виявлення ураження серцево-судинної системи.

5. Організація диспансерного нагляду осіб молодого віку, які мають малі аномалії розвитку серця, є необхідним медичним втручанням вторинної профілактики для контролю за збереженням здоров'я молоді України.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Веденская Т.С. Клинико-инструментальная характеристика кардиопатий у подростков обусловленной малыми структурными аномалиями сердца: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук.: спец. 14.01.10. "Педиатрия"/ Т.С. Веденская. – Харьков, 1999.- 16 с.

2. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: практ. рук. для врачей / Г.И. Нечаева, В.П. Конеv, И.В. Друк [и др.]. – Омск, 2011.-322 с.

3. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение): руководство для врачей / С.К. Евтушенко, Е.В. Лисовский, О.С. Евтушенко. -М.: Издатель А.Ю. Заславский, 2009. – 374 с.

4. Леонова Н.М. Морфо-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у юных спортсменов с малыми аномалиями развития сердца: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.03.11. "Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия" / Н.М. Леонова. - М., 2012. – 20 с.

5. Наследственные нарушения соединительной ткани: российские рекомендации. – М., 2009.-24 с.

6. Пролапс мітрального клапана у дітей: діагностика, лікування, диспансеризація / О.П. Волощевець, С.П. Кривоустов, А.Я. Кузьменко [та ін.] // Соврем. педиатрия. - 2006. - Т. 1, №10.-С.84-91.

7. Пролапс мітрального клапана: современные представления о номенклатуре, эпидемиологии, диагностике, прогнозе и тактике ведения / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, Д.В. Гришин [и др.] // Укр. ревматол. журнал. — 2003. — Т. 11, № 1. — С. 23-28.

8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных

программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. -М.: Медиа Сфера, 2002. - 312 с.

9. Рыбакова М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. - Изд. 2-е.-М.: Видар-М., 2008.-537с.

10. Чурилина А.В / Пролапс митрального клапана в педиатрии: классификация, современные взгляды на этиологию, клинику, диагностику/ А.В. Чурилина, М.А. Мацыгина // Здоровье ребенка.-2007.-№3(6).- С.103-108.

11. Artificial chordate for pediatric mitral and tricuspid valve repair / R.Boon, M. Hazekamp, G. Hooenkerk [et al ] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. -2007.- Vol. 32, N1.- P. 143- 148.

12. Guy T. Mitral Valve Prolapse / T.Guy, A. Hill // Ann. Rev. Med. -2012. - Vol.63.- P. 277- 299.

13. Franca H.H. An interpretation - mitral valve prolapse syndrome / H.H. Franca // Arq. Bras. Cardiol. - 2000. - Vol. 74, N 5.- P.453-458.

14. Kumar P.D. Is mitral valve prolapsed a manifestation of adolescent growth spurt / P.D. Kumar// Med. Hypothes. - 2000. - Vol. 54, N 2. - P. 189-192.

15. Mitral valve prolapsed in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study/ L.A. Freed, E.J. Benjamin, D. Levy [et al ] // J. Am. Coll. Cardiol. -2002.- Vol. 40.- P.1298-1304.

16. Mitral valve prolapsed syndrome as cause of sudden death in young adults / S. Anders, S. Said, F. Schulz [ et al] // Forensic. Sci. Int.- 2007.- Vol. 171, N 2-3 .- P.127-130.

17. Shah P. Current concepts in mitral valve prolapsed-diagnosis and man-agement / P. Shah // J. Cardiol. - 2010. - Vol. 56. - P. 125-133.

### REFERENCES

1. Vedenskaya TS. [Clinical and instrumental characteristics of cardiomyopathies in adolescents caused by small structural abnormalities of the heart]. Avtoreferat na soiskanie nauchnoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk.14.01.10 "Pediatriya". 1999:16. Russian.

2. Nechaeva GI, Konev VP, Druk IV. [Identification and tactics of patients' management with undifferentiated

connective tissue dysplasia]. Prakt. Rukovodstvo dlya vrachev. 2011:322. Russian.

3. Evtushenko SK, Lisovskiy EV, Evtushenko OS. [Connective tissue dysplasia in neurology and pediatrics (clinical picture, diagnostics, treatment)]. A manual for doctors. Izdatel' A.Yu. Zaslavskiy. 2009:85-95. Russian.

4. Leonova NM. [Morpho-functional state of the cardiovascular system in young athletes with small anomalies of heart development]. Avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk. 14.03.11. "Vosstanovitel'naya meditsina, sportivnaya meditsina, lechebnaya fizkul'tura, kurortologiya i fizioterapiya". 2012:20. Russian.
5. [Hereditary infringements of connective tissue]. Rossiyskie rekomendatsii. 2009:24. Russian.
6. Volosovets' OP, Krivopustov SP, Kuz'menko AYa. [Mitral valve disease in children: diagnosis, treatment, prophylactic medical examination]. Sovremennaya pediatriya. 2006;1(10):84-91. Ukrainian.
7. Dyadyk AI, Bagriy AE, Grishin DV. [Mitral valve prolapse: modern ideas about the item, epidemiology, diagnosis, prognosis and tactics]. Ukrainskiy revmatologicheskij zhurnal. 2003;11(1):23-8. Russian.
8. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. The application of a package of applied programs STATISTIKA]. Media Sfera. 2002:312. Russian.
9. Rybakova MK, Alekhin MN, Mit'kov VV. [A practical guide on ultrasonic diagnostics]. Echocardiography. 2008:537. Russian.
10. Churilina AV, Matsygina MA. [Mitral valve prolapse in Pediatrics: classification, the modern view on etiology, clinic, diagnostics]. Zdorov'e rebenka. 2007;3(6). Russian.
11. Boon R, Hazekamp M, Hoohenkerk G. Artificial chordate for pediatric mitral and tricuspid valve repair. Eur J Cardiothorac. Surg. 2007;32(1):143-8.
12. Guy T, Hill A. Mitral Valve Prolapse Annu Rev Med. 2012;63:277-99.
13. Franca HH. An interpretation - mitral valve prolapse syndrome. Arq Bras Cardiol. 2000;74(5):453-8.
14. Kumar PD. Is mitral valve prolapsed a manifestation of adolescent growth spurt. Med. Hypothes. 2000;54(2):189-92.
15. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D. Mitral valve prolapsed in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study J Am Coll. Cardiol. 2002;40:1298-304.
16. Anders S, Said S, Schulz F. Mitral valve prolapsed syndrome as cause of sudden death in young adults. Forensic Sci Int. 2007;171(2-3):127-30.
17. Shah P. Current concepts in mitral valve prolapsed-diagnosis and man-agement. J. Cardiol. 2010;56:125-33.

Стаття надійшла до редакції  
29.12.2013



УДК 616-021.5(092) ДИТЯТКОВСЬКА Є.М.

### ДОКТОР МЕДИЧНИХ НАУК ЄВГЕНІЯ МИХАЙЛІВНА ДИТЯТКОВСЬКА (до ювілею від дня народження)

25 лютого 2014 р. відбувся ювілей Заслуженого лікаря України, доктора медичних наук, координатора МОЗ України з питань клінічної алергології, віце-президента асоціації алергологів України та члена президії Української асоціації алергологів та імунологів, головного позаштатного алерголога м. Дніпропетровська, члена Міжнародної асоціації Європейського респіраторного товариства та Європейської академії алергології та клінічної імунології, завідувачої алергологічним відділенням КЗ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДОР» м. Дніпропетровська, Євгенії Михайлівни Дитятковської. Ювілей - це подія, яка окреслює минуле, аналізує сьогодення та прогнозує майбутнє.

Євгенія Михайлівна народилась у далекому Приморському краю Росії (м. Партизанськ) у родині службовців. Шкільні роки проминули в м. Дніпропетровську. По закінченню в 1971р. з золотою медаллю середньої школи Є. М. Дитятковська без усяляких сумнівів обрала медицину як свій професійний шлях у житті. Вочевидь допомогла їй у доленосному виборі родина, в якій були видатні медики (дідусь – М.М. Тростанецький, професор, ректор нашої академії у 30-х роках, та дядько – В.С. Веретеляк, керівник міськздраву м. Дніпродзержинська, к. мед. н., заслужений лікар України).

Є.М. Дитятковська після завершення навчання у Дніпропетровському медичному інституті з 1977 року по 1978 рік пройшла інтернатуру за спеціальністю «Терапія». З 1978 року по січень 1983 року працювала на посаді лікаря-алерголога міської клінічної лікарні № 1 м. Дніпропетровська. З 1983 року працює в міській клінічній лікарні № 7 спочатку на посаді лікаря-алерголога, а з 1991 року по цей час - завідувач алергологічним відділенням і одночасно є поза-



штатним головним алергологом управління охорони здоров'я Дніпропетровської міської ради. За період її керівництва алергологічною службою міста значно поліпшились показники роботи служби. У своїй роботі вона ефективно використовує сучасні методи діагностики та лікування хворих на алергію, постійно проводить практичні заняття, читає лекції, навчає всьому новому молодих фахівців, які сьогодні працюють у багатьох районах області.

Є.М. Дитятковська бере активну участь у роботі з профілактики алергічних за-

хворювань. У рамках Європейської програми в місті за її ініціативи було створено астма-клуб, де пройшли навчання понад 1000 пацієнтів, хворих на бронхіальну астму. Хворі забезпечуються медикаментами для базисної терапії за кошти міського бюджету.

Євгенія Михайлівна – висококваліфікований фахівець, здібний організатор медичної справи, уміло поєднує роботу практичного лікаря з науковою. Має 82 наукові роботи, які опубліковані в матеріалах Європейської академії алергології та клінічної імунології, а також у періодичних виданнях України та країн СНД. Вона є автором навчального посібника, затвердженого Міністерством охорони здоров'я України. У 1996 році захистила кандидатську дисертацію на тему «Ефективність використання інгакортур у хворих на бронхіальну астму» (науковий керівник – ректор ДЗ «ДМА МОЗ України», академік НАМН України, професор Г. В. Дзяк). У 2012 році завершила виконання й успішно захистила докторську дисертацію на тему «Сучасні епідеміологічні, діагностичні, клініко-лабораторні аспекти полінозу та його імуно-терапевтичне лікування» (науковий консультант - ректор ДЗ «ДМА МОЗ України», академік НАМН України, професор Г. В. Дзяк). Нині під



керівництвом Є.М. Дитятковської виконуються 2 кандидатські дисертації.

У 2000 році вона прийнята дійсним членом Європейської академії алергології та клінічної імунології, а в 2003 році - національним членом Європейського респіраторного союзу. Щорічно представляє Україну на європейських конгресах алергологів, виступаючи з доповідями. Одержала 5 срібних грантів для виконання наукових досліджень. Є віце-президентом асоціації алергологів України та членом президії Української асоціації алергологів та імунологів. З 2013 року призначена координатором МОЗ з питань клінічної алергології.

Успішно поєднує професійну роботу з суспільною – є уповноваженим представником Міжнародного комітету по захисту прав людини. Є.М. Дитятковська бере активну участь у суспільному житті лікарні, міста, області. Має високий авторитет у колег та широку популярність серед медичної громадськості та населення.

За високі показники в роботі в 1994 році їй присвоєно Почесне звання “Заслужений лікар

України”, вона нагороджена орденом “За заслуги” III ступеня, медаллю “За вірну службу рідному місту”, «За розвиток регіону», грамотою МОЗ України.

Євгенія Михайлівна - творча людина, блискучий оратор, не припиняє сама вчитися і навчати колег, передає свій багатий досвід учням. Вона - талановитий керівник і науковець, яка надихає учнів і колег своїм завзяттям. Євгенія Михайлівна дуже емоційна, щира людина, завжди готова прийти на допомогу тим, хто її потребує, справжній борець за справедливість.

Крім того, Євгенія Михайлівна – зразкова дружина, виховала сина-лікаря, кандидата медичних наук, має маленьку онуку.

Свій ювілей Євгенія Михайлівна зустрічає у творчому натхненні, розквіті професійного та життєвого досвіду, повноті цікавих ідей та прагнень.

Щиро вітаємо Євгенію Михайлівну з ювілеєм, зичимо доброго здоров'я, довголіття, натхнення, успіхів, пошани колег та однодумців!

**З глибокою повагою,**

**Комунальний заклад «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги»**

**ДЗ «Дорожня клінічна лікарня ст. Дніпропетровськ ДП «Придніпровська залізниця»**

**КЗ «ДМКЛ № 9 Дніпропетровської обласної ради»**

**МСЧ № 6**

**Всеукраїнська громадська організація «Асоціація алергологів України»**



*Г.Г. Шматков***РЕЦЕНЗІЯ  
НА ПІДРУЧНИК «ОСНОВИ ЕКОЛОГІЇ»:  
підручник для студентів вищих навчальних  
закладів / [В.Г. Бардов, В.І. Федоренко, Е.М.  
Білецька та ін.]; за ред. В.Г. Бардова, В.І.  
Федоренко. – Вінниця: Нова Книга, 2013. – 424 с.**

На сучасному етапі розвитку суспільства з його прогресуючою інтенсифікацією всіх галузей народного господарства постає проблема виживання і збереження екосистем і людської популяції нашої планети. Погіршення екологічної ситуації, порушення рівноваги в існуванні та еволюції екологічних систем, порушення адаптаційних процесів в організмі людини, зростання екологічної патології є чи не найважливішими та найактуальнішими на сьогодні питаннями. У їх розв'язанні неабияку роль відіграють екологічні знання, які є невід'ємною частиною виховання сучасного молодого покоління в цивілізованому світі, формування екологічного мислення, культури, моралі, усвідомлення відповідальності кожного за стан довкілля і власне здоров'я. Екологічна освіта є невід'ємною частиною сучасної концепції підготовки провізора. Міністерством освіти і науки та Міністерством охорони здоров'я України передбачено вивчення дисципліни «Основи екології» для студентів фармацевтичного вищого навчального закладу та фармацевтичного факультету вищих медичних закладів.

Підручник «Основи екології» за редакцією чл.-кор. НАМН України проф. В.Г. Бардова і проф. В.І. Федоренко для студентів фармацевтичного вищого навчального закладу та фармацевтичних факультетів вищих закладів III – IV рівнів акредитації підготовлений колективом досвідчених фахівців та відомих вчених гігієністів й екологів 11 державних вищих медичних закладів України відповідно до наказу МОЗ України від 22.06.2010 № 502 як національний (базовий) підручник і вийшов з друку в 2013р. у видавництві «Вінниця: Нова книга» (424с.). Тираж підручника – 1500 примірників. Це перше видання підручника з основ екології для підготовки студентів фармацевтичного спрямування. Структура і зміст підручника відповідає офіційній програмі навчальної дисципліни, вимогам до підручників і базується на принципах Європейської кредитно – трансферної системи. Підручник містить передмову, основну текстову частину, яка має 10 розділів, наприкінці кожного з них додаються контрольні питання для

перевірки знань, а після 10 розділу – контрольні тести з еталонами відповідей. Додатковий матеріал у вигляді таблиць, схем, довідникового матеріалу, витягів з офіційних нормативно-законодавчих документів та бібліографічний опис і предметний покажчик допоможе студентові краще орієнтуватися і засвоювати матеріал.

Основна текстова частина підручника є вдало скомпонованою з трьох взаємозалежних і взаємодоповнюючих частин. Перша частина містить загальні питання екології і глобальні проблеми екології (розділ 1, 2, 3), друга частина присвячена хімічному й енергетичному забрудненню довкілля на сучасному етапі та нормативно-правовим основам охорони довкілля (розділи 4, 5, 6, 7, 8), третя частина розкриває питання екології людини, екології і здоров'я (відповідно 9 і 10 розділи). Кожний розділ має свою рубрику підрозділів. Оскільки це перше видання такого підручника, автори в першому розділі, окрім академічного викладу предмету і завдання екології, наводять методологічні й організаційні аспекти ефективного запровадження екологічної освіти в сучасних умовах у галузях медичної і фармацевтичної наук. Саме екологічна освіта покликана змінити ставлення кожного з нас до довкілля і власного здоров'я. На прикладі взаємовідносин екології з іншими дисциплінами, і передусім найближчої до екології гігієни навколишнього середовища, показано, що екологія є комплексною міждисциплінарною наукою. Для повного розуміння розвитку екології подана коротка історія її становлення до сьогодення з викладом методів сучасної екології та основних екологічних законів, які допоможуть студентам інтерпретувати сутність природних явищ, закономірності взаємодії компонентів екосистем людини з довкіллям. Зрозуміти ж самі екологічні закони і функціонування біосфери допоможе матеріал другого розділу підручника, в якому доступно викладені закони термодинаміки, фундаментальні положення вчення академіка В.І. Вернадського про біосферу й ноосферу. До речі, сьогодення змушує повертатися до ідей та наукових робіт академіка, які є основою розвитку і взаємодії живої і неживої

природи, зокрема й людини з довкіллям. Це є базою для аналітичного осмислення молодим поколінням ролі й діяльності людини у збереженні гармонійного зв'язку з природою. Не минули автори підручника й питання екології популяцій, яким присвячено декілька підрозділів. Чітко й зрозуміло подано визначення та характеристика популяцій, зокрема висвітлено питання генетики популяцій, яка може змінюватися за умов впливу різних природних явищ і безперечно за умов впливу антропогенної діяльності. Саме антропогенна діяльність, забруднення довкілля призводить до деградації біосфери, негативно змінює геохімічні й біогеохімічні процеси, негативно впливає на функціонування екосистем, біогеоценоз, порушує кругообіг речовин у природі. Отже, автори в цьому розділі подають чіткий опис кругообігу вуглецю, азоту, фосфору, кисню, сірки. Але на сьогодні антропогенна діяльність ускладнює природні цикли кругообігу мікроелементів, вносить свої корективи в їхній розподіл між складовими біосфери в екосистемах. Змінюється і має свої особливості кругообіг важких металів свинцю, ртуті, кадмію тощо як глобальних забрудників. Ці питання, а також розгляд урбоекосистем та соціоекосистем викладено у 3 розділі підручника.

У розділі 4 автори доступно висвітлюють еволюцію та регулювання взаємовідносин між людиною і природним середовищем, з екологічного погляду розглядають головні фактори формування та характеристики клімату, сонячного випромінювання, температури, вологості й опадів у різних географічних широтах, клімату та рослинності, зокрема зосереджена увага на ендемічних лікарських рослинах, що є на різних територіях нашої країни - у Карпатах, Кримських горах, на Поділлі й Донеччині. Чітко зазначені основні причини незадовільної екологічної ситуації та сучасної екологічної кризи, а також основні напрямки шляхів виходу з неї. Цей розділ містить визначення понять природних, антропогенних екологічних катастроф та надзвичайних ситуацій згідно з Державним класифікатором катастроф, подається коротка характеристика природних і техногенних катастроф, їхні наслідки, наводяться приклади. Це цілком логічно й виправдано, оскільки кінець ХХ – початок ХХІ століття супроводжується різного роду катастрофами і надзвичайними ситуаціями. У розділі подано запропоновану академіком НАМН України, проф. Зербіно Д.Д. теорію недостатності робочої функції людини для з'ясування причинних факторів і факторів ризику антропогенних екологічних катастроф, в основі

якої знаходиться людський фактор. Зазначене спонукає до відповідальності кожного на будь-якому робочому місці.

Грунтовно викладено матеріал, присвячений хімічному й фізичному забрудненню довкілля (відповідно розділи 5 і 6). Досить чітко і з логічним викладом подаються основні джерела забруднення та характеристика стійких органічних забруднювачів, зокрема поліхлорованих біфенілів і діоксинів, глобальних забруднювачів – важких металів, пріоритетних всюдисущих діоксидів сірки, азоту, вуглекислого газу та наслідки їхньої дії – виникнення смогів, кислотних опадів, потепління клімату, стоншення озонового шару тощо. Включено до підручника й такі забруднювачі, як наночастинки, оскільки нанотехнології вже широко використовуються в різних галузях господарства, забруднення довкілля внаслідок військової діяльності. Особливо висвітлено забруднення атмосферного повітря викидами автотранспорту, що є актуальною темою для кожного жителя планети. Матеріал читається з цікавістю, адже супроводжується конкретними прикладами, і після його вивчення ні одна молода людина не зможе залишатися байдужою до екологічних проблем та шляхів їхнього вирішення. Підручник передусім адресовано до майбутнього провізора, а, отже, автори не залишили осторонь джерела забруднення довкілля медичними і фармацевтичними відходами, оскільки ліки та медичні відходи, згідно з Базельською Конвенцією, належать до небезпечних відходів і потребують спеціальних способів їхньої утилізації. Потрапляючи в довкілля, вони стають небезпечними для всіх біосистем. Не залишає байдужим читача підручника стан екологічної ситуації в Україні, забруднення повітря, води, ґрунту на різних територіях країни, втрати карпатських лісів, деградації екосистем Чорного й Азовського морів.

Актуальним є енергетичне забруднення – шум, вібрація, електромагнітне випромінювання, а їхню дію відчуває на собі кожен мешканець міста, будинку, в якому проживає. Дія електромагнітного поля, як і радіації, не сприймається нашими органами відчуття, але їхня шкідливість і небезпечність є безсумнівною. Автори підручника детально подають виклад цієї проблеми і наголошують на можливості шкідливості при користуванні комп'ютерною технікою та мобільним зв'язком за умов нехтування дотриманням відповідних правил і заходів безпеки. Зрозуміло, що автори не змогли обійти актуальну тему радіаційного забруднення довкілля внаслідок аварії на ЧАЕС з її тяжкими

екологічними й медичними наслідками. Чітко й доступно для сприйняття і розуміння викладено характеристики іонізуючого випромінювання, показники радіаційної небезпеки, вимоги до зон радіоактивного контролю, зон відселення і відчуження відповідно до прийнятої офіційно концепції безпечного проживання та відповідних законів України. Сучасні проблеми біотехнології, передусім у фармацевтичній промисловості, розкриває окремий сьомий розділ підручника. Актуально висвітлено питання генетичної інженерії та генетично модифікованих організмів і продуктів. Поряд з позитивними елементами новітніх технологій студенти знайомляться також з екологічними, медичними, етичними проблемами цієї важливої і необхідної галузі.

Автори підготували окремий восьмий розділ підручника, присвячений нормативно-правовим основам охорони довкілля, в якому ґрунтовно, чітко й фахово висвітлюються питання правового регулювання охорони довкілля в Україні й системи екологічних стандартів. Студенти мають змогу ознайомитися з правовими основами охорони природи, екологічним законодавством, поповнити свої знання про національні та міжнародні екологічні об'єднання, міжнародне співробітництво в галузі охорони довкілля. Стисло, але конкретно наведено закони, кодекси, нормативні акти щодо охорони довкілля і природних ресурсів, види юридичної відповідальності у сфері навколишнього середовища. У порівнянні подаються поняття про екологічні й гігієнічні нормативи, екологічне й гігієнічне нормування. Автори підручника приділили увагу питанню нормування лікарських препаратів у воді, водойм, атмосферному повітрі, яке ще не було висвітлено в навчальних виданнях. Майбутні провізори будуть ознайомлені з тим, чому за відсутності обґрунтованої і затвердженої гранично допустимої концентрації в об'єктах довкілля та методів аналізу лікарських препаратів введення в експлуатацію серійного виробництва ліків або технологічних процесів на основі промислового регламенту не дозволяється. До розділу входить опис видів моніторингу, сутності екологічної експертизи взагалі і зокрема фармацевтичних підприємств, оскільки вони належать до об'єктів з підвищеною екологічною небезпекою. Матеріал цього розділу засвідчує, що дотримання природоохоронних заходів, а також законодавчих, гігієнічних, технологічних, санітарно-технічних, планувальних заходів, застосування науково опрацьованих способів очищення стічних вод, правильне знешкодження побутових, промислових токсичних і радіоак-

тивних відходів, тощо, опрацювання і застосування безвідходних і маловідходних технологій, безперечно, не призводило б до широкомасштабного забруднення довкілля, а дотримання основних принципів раціонального природокористування - до знищення природних ресурсів. Знання матеріалу цього розділу сприятиме розвиткові екологічної культури у молоді та умінню обґрунтовувати заходи щодо запобігання забруднень біосфери.

Заслуговує на увагу матеріал розділів 9 і 10, що присвячений проблемам екології людини і характеризує взаємозв'язок її здоров'я з довкіллям. Саме антропогенна діяльність негативно вплинула на стан здоров'я населення. Організм людини упродовж усього життя постійно знаходиться у процесі адаптації до змін навколишнього середовища природного і техногенного характеру, трудової і навчальної діяльності. Тому в підручнику знайшли відображення загальні закономірності адаптації людини до різних умов довкілля. Гармонійний зв'язок між організмом людини та навколишнім середовищем є запорукою формування задовільної адаптації. У підручнику відображено особливості акліматизації до різних кліматичних умов, наведена медична класифікація клімату, яка буде допомагати студентам зорієнтуватися в питаннях профілактики геліометеотропних реакцій. Цікавим є виклад про значення біологічних ритмів і біоритмологію - порівняно нову галузь знань. Наголошено, що суттєві порушення режиму добової діяльності у поєднанні з екологічними чинниками можуть викликати антропоекоекологічне напруження цілих популяцій. У той же час у разі порушень синхронізації біоритмів та процесів адаптації виникають десинхронози й дезадаптаційні стани. Знання цього матеріалу вельми важливе для майбутніх медиків і провізорів щодо проведення профілактичних заходів виникнення захворювань у людини. Матеріал, що стосується урбанізації як екологічної проблеми в усьому світі, висвітлює позитивні, негативні наслідки цього закономірного історичного процесу, а також шляхи оптимізації екологічного стану сучасних міст. На кожного з нас впливають також умови нашого помешкання. Враховуючи це, автори розглядають і житло з позицій екології, що сьогодні у час застосування нових будівельних матеріалів, меблів, різних хімічних речовин, утримання у квартирах тварин, на наш погляд, є важливим питанням. Автори підручника врахували також фактор покращення екологічних умов озеленення міста і досить добре висвітлили захисну роль зелених

насаджень, що також має і виховне значення в напрямку природоохоронної діяльності.

Важливим є матеріал підручника, пов'язаний безпосередньо зі здоров'ям людини і станом довкілля. Саме здоров'я людини є інтегральним показником стану навколишнього середовища. Автори підручника подають сучасні підходи до визначення здоров'я, прямі й непрямі методи дослідження оцінки впливу чинників довкілля на людину, наводять біомаркери їхньої дії, подається поняття про ризик негативного впливу, що на сьогодні є актуальним питанням, а також розглядають демографічні питання з погляду екології проблеми. Значення цього розділу полягає також у висвітленні причин сучасних екологічно залежних і екологічно зумовлених захворювань, відображенні нових екологічних захворювань, які виникли наприкінці ХХ століття. Оригінальним є виклад вперше представленого у підручнику матеріалу з екологічно-гігієнічного погляду на хімічно-синтезовані біологічно активні лікарські препарати як чужорідні й небезпечні для біоти довкілля. Наведено джерела та шляхи потрапляння ліків у воду, водойм, повітря, ґрунт, харчові продукти. Особливо ця проблема постає нині з огляду на широке використання лікарських препаратів, зокрема як кормових добавок, пестицидів тощо, та накопичення значної кількості неякісних, фальси-

фікованих, протермінованих препаратів, способів їхньої утилізації. Поряд з цим наголошується можливість негативної дії ліків на працівників аптек, медичного персоналу, працівників хімічно-фармацевтичних підприємств. Студенти мають змогу ознайомитися з низкою профілактичних заходів, які можуть зменшити негативний вплив на довкілля і населення.

Оцінюючи підручник загалом, зазначимо, що він містить сучасний матеріал і наукову літературу вітчизняних і зарубіжних досліджень, погляди відомих фахівців у галузі екології і суміжних дисциплін, читається цікаво й доступно. Викладений матеріал допоможе сучасним студентам і молодим спеціалістам не лише отримати знання з основ екології, але й сприятиме формуванню їхньої екологічної свідомості, культури, етики, розумінні жити в гармонії з природою. Підручник відповідає навчальній програмі і навчальним потребам екологічної освіти, і, на нашу думку, посяде своє чільне місце у структурі навчально-методичного забезпечення при вивченні екології не лише студентами фармацевтичного спрямування, але й буде корисним для студентів медиків, екологів, практичних лікарів і цікавим для студентів інших спеціальностей.

Бажано було б видати підручник більшим тиражем.

