

# МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

## MEDICAL PERSPECTIVES

2015 Том XX № 2

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 24.10.1995 р.

Періодичність – 4 рази на рік

Видається згідно з постановою вченої ради  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»  
(протокол № 10 від 28.05.2015 р.)

Наказом МОН України № 261 від 06.03.2015 р.  
журнал "Медичні перспективи" включено до  
переліку видань, в яких можуть публікуватися  
основні результати дисертаційних робіт

### Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних базах та каталогах:

РИНЦ, ВИНІТИ, Index Copernicus,  
Ulrich's Periodicals Directory, OAJ,  
ResearchBib, InfoBase Index, EBSCO, DOAJ,  
OCLC WorldCat, MJL, DRJI, OpenDOAR,  
CiteFactor Academic Scientific Journals, EZB,  
CyberLeninka, NLM, BASE, Google Scholar

Підписано до друку 08.06.2015 р.

Формат 60x84/8. Друк офсетний.

Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 9,0.

Зам. № 44. 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

2015 Том XX № 2

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

Виходить 4 рази на рік  
Заснований у 1996 році

## ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

**Нефедов А.А., Мамчур В.И.** Возможности фармакологической коррекции когнитивных расстройств в условиях экспериментального эквивалента рассеянного склероза

**Федоренко Ю.В.** Сумация подпороговых импульсов за умов окремої та поєднаної дії кадмію й іммобілізаційного стресу з урахуванням типології поведінки експериментальних тварин

**Бондаренко І.М., Завізіон В.Ф., Кислицина В.С., Асеев О.І., Дмитренко К.О., Машталер В.Є., Кانیюка Г.С., Старушкевич Г.Ф., Філат Т.В., Ходжуж М.І.М.** Особливості навчальної мотивації у студентів вищого медичного навчального закладу

**Ермоленко Т.И.** Экспериментальное изучение противовоспалительной активности нового комбинированного препарата уролитолитического действия

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

**Перцева Т.О., Рокучова М.К.** Вплив інсулінорезистентності на ренальну функцію в осіб з абдомінальним ожирінням

**Гашинова К.Ю.** Клініко-антропометричні характеристики амбулаторних хворих на ХОЗЛ, які належать до різних груп та відрізняються тяжкістю обструкції дихальних шляхів

**Хомазюк Т.А., Кротова В.Ю., Соя О.В., Ягольник В.М.** Когнітивні порушення у хворих на артеріальну гіпертензію в реальній лікарській практиці

**Авраменко І.В.** Особливості клінічного перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії

**Березин А.Е., Шейченко Т.В., Березина Т.А., Вишнева Н.В., Коваленко Н.В., Кулик З.И., Моисеенко И.А.** Первичная дислипидемия и кардиометаболический риск: потенциальные возможности питавастатина

**Дудукіна С.О.** Віддалені результати лікування хворих з інтракраніальними аневризматичними крововиливами та їх прогнозування

**Корпусенко І.В.** Міні-інвазивні резекційні та колапсохірургічні втручання у хворих на двобічний деструктивний туберкульоз легень

**Волков А.О.** Влияние ингаляционной анестезии кесарева сечения на когнитивные функции родильниц

**Македонський І.О.** Одноетапне лікування новонароджених з аноректальними аномаліями

**Абатуров О.Є., Русакова О.О.** Молекулярні механізми формування повторних гострих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку

## THEORETICAL MEDICINE

4 **Nefyodov A.A., Mamchur V.Io.** Possibilities of pharmacologic correction of cognitive disorders in conditions of experimental equivalent of multiple sclerosis

11 **Fedorenko Yu.V.** Summation of subthreshold impulses in case of separate and combined effects of cadmium and immobilization stress, considering typology of behavior of experimental animals

17 **Bondarenko I.M., Zavizion V.F., Kyslytsyna V.S., Aseyev O.I., Dmytrenko K.O., Mashtaler V.S., Kaniyka H.S., Starushkevych H.F., Filat T.V., Khodzhuzh M.I.M.** Peculiarities of academic motivation of the students of high medical school

25 **Iermolenko T.I.** Experimental study of anti-inflammatory activity of the new combined with drug urolytolytic action

## CLINICAL MEDICINE

30 **Pertseva T.O., Rokutova M.K.** Influence of insulin resistance on renal function in patients with abdominal obesity

36 **Gashynova K.Y.** Clinical-anthropometric characteristics of COPD outpatients belonging to the different groups and having different severity of airway obstruction

42 **Khomazyuk T.A., Krotova V.Yu., Sova O.V., Yagolnik V.M.** Cognitive disorders in patients with arterial hypertension in real medical practice

47 **Avramenko I.V.** The features of severe community acquired pneumonia

54 **Berezin A.E., Sheychenko T.V., Berezina T.A., Vishnevaya N.V., Kovalenko N.V., Kulik Z.I., Moiseenko I.A.** Primary dyslipidemia and cardiometabolic risk: potential of pitavastatin

62 **Dudukina S.O.** Long-term results in patients with intracranial aneurismal subarachnoid hemorrhages and their prognosis

70 **Korpusenko I.V.** Mini-invasive resection and collapse therapy in patients with bilateral pulmonary tuberculosis

78 **Volkov O.O.** Influence of inhalation anesthesia in caesarean section on parturients' cognitive functions

84 **Makedonsky I.O.** One stage correction of anorectal malformations in newborns

88 **Abaturov A.E., Rusakova E.A.** Molecular mechanisms of recurrent acute obstructive bronchitis in infants

# МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2015 Том XX № 2

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

Виходить 4 рази на рік  
Заснований у 1996 році

**Бессєдін О.М.** Удосконалення методів вакуум-терапії ран у хворих із синдромом діабетичної стопи

**94 Besedin A.M.** Improvement of vacuum wound therapy methods in patients with diabetic foot syndrome

## ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

## PREVENTIVE MEDICINE

**Белецкая Э.Н., Безуб О.В., Околова В.В.** Формирование остеопатий: эколого-гигиенические аспекты проблемы на современном этапе

**100 Biletska E.M., Bezub O.V., Okolova V.V.** Osteopathy development: ecological - hygienic aspects of the problem nowadays

**Білоус С.В., Вавріневич О.П., Омельчук С.Т.** Гігієнічна оцінка професійного ризику та обґрунтування регламентів безпечного застосування фунгіциду Орвего, КС в агропромисловому секторі України

**109 Bilous S.V., Vavrinevych E.P., Omelchuk S.T.** Hygienic estimation of occupational risk and substantiation of regulations on Orvego Fungicide safe application in agricultural sector

**Щудро С.А.** Харчовий статус як критерій донозологічної діагностики здоров'я підлітків

**117 Schudro S.A.** Nutrition status as a criterion of donosologic diagnostics of teenagers' health

**Ковальчук Л.Й., Мокієнко А.В., Насібуллін Б.А., Солодова Л.Б., Гуша С.Г., Олешко О.Я., Бахолдіна О.І.** Комплексна оцінка функціональних змін в організмі здорових шурів, які споживали в якості питної воду оз. Кагул

**124 Kovalchuk L.I., Mokiienko A.V., Nasibullin B.A., Solodova L.B., Guscha S.G., Oleshko O.Ya., Bakholdina O.I.** Complex estimation of functional changes in the organism of healthy rats which consumed water of the lake Kagul as drinking water

## СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

## SOCIAL MEDICINE

**Манин М.В., Абрамов В.В., Неханевич О.Б., Хаїтов П.А., Каптелов Н.І., Сысенко І.В.** Анализ структуры заболеваемости дорсопатиями поясничного отдела позвоночника среди пациентов трудоспособного возраста

**131 Manin M.V., Abramov V.V., Nekhanevich O.B., Khaitov P.A., Kaptelov N.I., Sysenko I.V.** Analysis of structure of lumbar spine dorsopathy morbidity in able-bodied age patients

## СТОРІНКИ ІСТОРІЇ

## PAGES OF HISTORY

**Олейник А.Е.** Вехи эволюции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава

**137 Oleynyk A.Ye.** Landmarks of evolution of hip joint endoprosthesis

## ПАМ'ЯТІ ВЧЕНОГО

## IN MEMORY OF THE SCIENTIST

**Стусь В.П.** До 80-річчя нашого вчителя – член-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора О.В. Люлько

**145 Stus V.P.** To 80-th birthday of our teacher – corresponding member of NAMS of Ukraine, doctor of medicine, professor O.V. Lyulko

УДК 616.832-004-092.9:616.89-008.45/48-085:615.214

**А.А. Нефедов,  
В.И. Мамчур**

## ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЭКВИВАЛЕНТА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»  
кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
(зав. – д. мед. н., проф. В.И. Мамчур)  
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина  
SE «Dnepropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology  
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: nefedov911@mail.ru

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, когнитивные расстройства, нейропротекция

**Key words:** multiple sclerosis, experimental allergic encephalomyelitis, cognitive disorders, neuroprotection

**Реферат.** **Можливості фармакологічної корекції когнітивних розладів в умовах експериментального еквіваленту розсіяного склерозу. Нефьодов О.О., Мамчур В.Й.** У роботі проведений порівняльний аналіз впливу цитиколіну,  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти, ніцерголіну, донепезилу і колоїдного розчину наносрібла (КРНС) на процеси навчання та консолідації пам'ятного сліду в тесті умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) за умов експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ). Тестування пасивно-оборонної навички здійснювали на 12 і 20 добу після індукції ЕАЕ. Для оцінки впливу препаратів на процеси введення інформації досліджувани речовини вводили внутрішньошлунково (КРНС - внутрішньоочеревинно) один раз на добу в зазначених дозах з другого по 10-й день після індукції ЕАЕ (латентна фаза захворювання), а на процеси збереження умовної навички - використовували подальше введення препаратів до 20 доби експерименту (середня тривалість ЕАЕ). Встановлено позитивний вплив цитиколіну,  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти, ніцерголіну і донепезилу на процеси введення інформації і здатність попереджати прискорене згасання набутої умовної навички за умов експериментальної патології: препарати статистично достовірно збільшували тривалість латентного періоду УРПУ порівняно з групою активного контролю на 49%, 43%, 39% і 34% відповідно. При цьому засоби характеризувалися високим показником коефіцієнта антиамнестичної активності, який до закінчення експерименту реєструвався на рівні 95% (цитиколін), 81% ( $\alpha$ -ліпоєва кислота), 76% (ніцерголін) і 53% (донепезил). Показано, що здатність запобігати розвитку когнітивних порушень за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу зменшується в ряду цитиколін (500 мг/кг) >  $\alpha$ -ліпоєва кислота (50 мг/кг)  $\approx$  ніцерголін (10 мг/кг) > донепезил (10 мг/кг).

**Abstract.** **Possibilities of pharmacologic correction of cognitive disorders in conditions of experimental equivalent of multiple sclerosis. Nefyodov A.A., Mamchur V.Io.** A comparative analysis of the impact of citicoline,  $\alpha$ -lipoic acid, nicergoline, donepezil and colloidal solution of nano-silver (CSNS) on the processes of learning and consolidation of memorable track in the test of the conditional reaction of passive avoidance (CRPA) in conditions of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) was conducted. Testing of passive defensive skill was performed on days 12 and 20 after the induction of EAE. To assess the impact of drugs on the inputted information processes the investigated substances were administered intragastrically (CSNS - intraperitoneally) once daily in the definite dose from the second to the day 10 after the induction of EAE (latent phase of the disease), and assessing processes of conditional skill preserving, further administration of drugs by the day 20 of the experiment (average duration of EAE) was used. A positive effect of citicoline,  $\alpha$ -lipoic acid, nicergoline and donepezil on the input information processes and the ability to prevent accelerated extinction of acquired contingent skill in the conditions of experimental pathology was established. Drugs statistically significantly increased duration of the latent period of CRPA in comparison with a group of active control by 49%, 43%, 39% and 34%, respectively. Here with preparations were characterized by a high coefficient of antiamnestic activity, by the end of the experiment it was recorded at the level of 95% (citicoline), 81% ( $\alpha$ -lipoic acid), 76% (nicergoline) and 53% (donepezil). It is shown that the ability to prevent development of cognitive impairment in conditions of experimental equivalent of multiple sclerosis decreases in the number of citicoline (500 mg/kg) >  $\alpha$ -lipoic acid (50 mg/kg)  $\approx$  nicergoline (10 mg/kg) > donepezil (10 mg/kg).

Феноменология нарушений высших психических функций при рассеянном склерозе (РС)

стала предметом ряда исследований, проведенных за последние годы. Было показано, что уже в

дебюте заболевания можно обнаружить легкий когнитивный дефицит в виде нарушений кратковременной памяти и внимания; по мере прогрессирования болезни эти изменения становятся все более очевидными. Так, по данным Т.Г. Алексеевой и соавт. [7], Е.И. Гусева и соавт. [3], J. Kesselring et al. [16], распространенность когнитивных нарушений у больных РС составляет от 20 до 95%. По мнению разных авторов, выраженность нарушений в когнитивной сфере при РС весьма различна – от полной сохранности до тяжелых повреждений уже на ранних стадиях болезни [2, 6].

Когнитивный дефицит при РС касается различных психических функций и процессов – памяти, внимания, вербально-логического мышления, переработки информации, зрительно-пространственных и двигательных навыков. Считают, что степень выраженности нейропсихологических нарушений связана с различной локализацией очагов демиелинизации и дегенерации, в первую очередь в перивентрикулярных зонах, мозжечке, лобной коре, мозолистом теле [1]. Однако другие исследователи не нашли прямой ассоциации между тяжестью нейропсихологических, в первую очередь психоэмоциональных, нарушений и выраженностью очагового поражения мозга при РС. M. Nohol et al. [7] справедливо предполагают, что противоречивые результаты проведенных исследований связаны с такими факторами, как возраст и образование больных, их физическая недееспособность, влияние средней выборки и течения заболевания, особенно с учетом влияния терапии.

Диагностика когнитивных, эмоциональных и других многообразных психопатологических нарушений необходима уже на начальных этапах заболевания. Именно в этот период фармакологическая коррекция указанных нарушений в качестве важной составляющей стратегии патогенетического лечения РС позволит адекватно сформулировать индивидуальную картину болезни и будет способствовать адаптации пациентов к неврологическим нарушениям различной степени тяжести.

Современные направления коррекции психопатологических расстройств, наряду с традиционными методами лечения – психотерапией и антидепрессантами, включают нейропротекторную терапию. Последняя направлена на замедление развития демиелинизации и нейродегенерации путем предотвращения избыточного образования свободных радикалов, восстановления поврежденных мембран клеток, воздействия на механизмы апоптоза и др. [13].

С учетом вышеизложенного, была определена цель настоящего исследования – оценить эффективность нейропротективной терапии когнитивных расстройств в условиях экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ). Для этого проведен сравнительный анализ влияния цитиколина,  $\alpha$ -липоевой кислоты, ницерголина, донепезила и коллоидного раствора наносеребра (КРНС) на процессы обучения и консолидации памятного следа в тесте условной реакции пассивного избегания (УРПИ) в условиях ЭАЭ.

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

До начала выполнения работ комиссией по вопросам биоэтики утвержден протокол предстоящих исследований. Согласно требованиям GLP и Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для опытных и других целей, согласованы все процедуры, связанные с содержанием животных, гуманным обращением с ними и их использованием в эксперименте [12].

Животных содержали в стандартных условиях со световым режимом день – ночь 12 час/12 час при температуре воздуха 20-22<sup>0</sup> С со свободным доступом к воде и пище. ЭАЭ индуцировали однократной подкожной инокуляцией энцефалитогенной смеси (ЭГС) в полном адьюванте Фрейнда (ПАФ) из расчета 100 мг гомогената гомологичного спинного мозга; 0,2 мл ПАФ (содержание убитых микобактерий 5 мг/мл) и 0,2 мл физиологического раствора на животное. ЭГС вводили в основание хвоста под легким эфирным наркозом в объеме 0,4 мл [15]. Иммунизированные животные были разделены на 6 групп: I – животные с ЭАЭ (активный контроль), n=10; II – ЭАЭ+цитиколин (500 мг/кг), n=8; III – ЭАЭ + берлитион (50 мг/кг  $\alpha$ -липоевой кислоты), n=8; IV – ЭАЭ+сермион (10 мг/кг ницерголина), n=8; V – ЭАЭ+донепезил (10 мг/кг), n=8; VI – ЭАЭ+КРНС (3,5 мг/кг), n=8.

Оценка интегративных функций головного мозга проведена в тесте условной реакции пассивного избегания (УРПИ). Указанный рефлекс формировали в камере размером 60 × 30 × 35 см, разделенной на три равных отсека; с освещенного центрального отсека дверцы вели в темные боковые [5]. Центральный отсек являлся освещенным, а левый и правый – темными, оснащенными электрифицированным полом. Данная модификация, в отличие от классической – двухкамерной, позволяет оценивать пространственный компонент памяти. Выработку и последующее тестирование УРПИ проводили следующим образом: на 10-й день после

индукции ЭАЭ (латентная фаза заболевания) животных помещали в камеру с открытыми дверцами и в течение 3 минут регистрировали латентный период захода в один из темных отсеков. На 11-й день вырабатывали УРПИ: животное помещали в светлый отсек, при этом дверца в левый отсек оставалась закрытой. После захода крысы в правый отсек дверь закрывали и животному через электрифицированный пол наносили 5 ударов током силой 1 мА с интервалом 5 с и длительностью каждого импульса 1 с. Регистрировали латентный период захода в темный отсек (ЛП<sub>1</sub>).

На 12-е сутки проводили тестирование. Животных помещали в стартовый отсек при обеих открытых дверях. Наблюдение проводилось в течение 3 минут. Важным критерием на данном этапе было количество животных, оставшихся в центральном отсеке, что свидетельствовало о степени обучения экспериментальных животных. Также фиксировали латентный период захода в темный отсек (ЛП<sub>2</sub>) для животных с отсут-

ствующим навыком и пространственный выбор (правый «опасный», левый «безопасный»). Пространственное преимущество оценивали по количеству оставшихся в центральном отсеке животных и коэффициенту преимущества безопасного отсека (К<sub>ПБО</sub>): К<sub>ПБО</sub> = число крыс, выбравших «безопасный» отсек/число животных, выбравших «опасный».

На 20-й день проводили тестирование на сохранность памятного следа (ЛП<sub>3</sub>), рассчитывали К<sub>ПБО</sub> и устанавливали процент животных с сохраненным навыком.

При сохранении мнестических процессов животное помнило о нанесенном в темном отсеке электроболевым раздражением, поэтому большая разница между ЛП<sub>1</sub> и ЛП<sub>2</sub> (ΔЛП<sub>2-1</sub>), а также ЛП<sub>1</sub> и ЛП<sub>3</sub> (ΔЛП<sub>3-1</sub>) свидетельствовала о лучшей степени запоминания [11]. Для оценки эффективности воспроизведения навыка УРПИ при использовании исследуемых препаратов определяли коэффициент антимнестической активности (К<sub>Аа</sub>) по следующей формуле [10]:

$$K_{Aa} = (\Delta LП_{\text{препарат}} - \Delta LП_{\text{ЭАЭ}}) / (\Delta LП_{\text{интактные}} - \Delta LП_{\text{ЭАЭ}}) \cdot 100\%,$$

где ΔЛП = ЛП<sub>тестирование</sub> – ЛП<sub>выработка рефлекса</sub>

Грызунам II–V групп для оценки влияния препаратов на процессы ввода информации внутрижелудочно один раз в сутки вводили исследуемые вещества в указанных дозах со второго по 10-й день после индукции ЭАЭ (латентная фаза заболевания). Группой контроля выступали животные с индуцированным ЭАЭ (I группа), в течение 10 дней внутрижелудочно получавшие дистиллированную воду. С целью определения фармакологического воздействия на процессы сохранения условного навыка использовали дальнейшее введение препаратов до 20 суток эксперимента (средняя продолжительность ЭАЭ).

Цифровые экспериментальные данные обрабатывали методом вариационной статистики с помощью персональной компьютерной техники – Intel Pentium-IV и программы статистического анализа AnalystSoft, StatPlus. Версия 2006 [9]. Математическая обработка полученных данных включала в себя расчет средних арифметических значений (M), их ошибок (±m).

Сравнительный анализ показателей пространственного распределения животных проведен с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, а для оценки латентного периода УРПИ

использован критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что на 10 сутки введения препаратов после однократной подкожной инокуляции ЭГС в полном адьюванте Фрейнда латентный период (ЛП<sub>1</sub>) захода животных в темный отсек камеры (до начала формирования УРПИ) существенно не отличался во всех группах (табл. 1).

Показано, что в группе пассивного контроля (интактные животные) на 12 сутки исследования регистрировалось увеличение латентного периода ЛП<sub>2</sub>, достоверно значимо, в 8 раз (p < 0,05) превышающее показатели исходного фона, что свидетельствовало об эффективности обучения в этой группе. При этом у грызунов с экспериментальным эквивалентом рассеянного склероза (активный контроль) показатель ЛП<sub>2</sub> был на 38% (p < 0,05) достоверно значимо меньшим по сравнению с группой пассивного контроля, а количество животных без сформированного рефлекса избегания составляло 80% (табл. 2) в соответствующий период наблюдения.

**Влияние исследуемых препаратов на процессы обучения  
и консолидации энграмм памяти в тесте УРПИ в условиях ЭАЭ ( $M \pm m$ )**

Группы животных	Латентный период, с		
	10 сутки, ЛП <sub>1</sub>	12 сутки, ЛП <sub>2</sub>	20 сутки, ЛП <sub>3</sub>
Пассивный контроль (интактные), n=10	20,2 ± 2,23	168,7 ± 9,23	145,2 ± 14,22
Активный контроль (ЭАЭ), n=10	18,2 ± 1,72	104,2* ± 13,15	84,8* ± 12,48
Цитиколин, 500 мг/кг (n=8)	16,6 ± 1,73	155,3* ± 16,39	138,5* ± 15,73
$\alpha$ -липовая кислота, 50 мг/кг (n=8)	15,8 ± 1,97	148,6* ± 15,33	129,8* ± 15,33
Ницерголин, 10 мг/кг (n=8)	19,8 ± 1,44	145,3* ± 13,91	131,0* ± 14,59
Донепезил, 10 мг/кг (n=8)	17,1 ± 1,63	139,6 ± 15,43	114,6 ± 14,72
КРНС, 3,5 мг/кг (n=8)	18,5 ± 1,80	107,8 ± 15,87	98,8 ± 17,90

Примечания: \* -  $p < 0,05$  (отличия достоверны по сравнению с пассивным контролем); • -  $p < 0,05$  (отличия достоверны по сравнению с активным контролем).

Тестирование сохранения энграмм памяти у интактных животных на 20 день от начала проведения экспериментальной терапии свидетельствовало об умеренном естественном угасании условного рефлекса по сравнению с 12 сутками исследования. В частности, регистрировалось уменьшение ЛП<sub>3</sub> на 21% ( $p > 0,05$ ) по отношению к ЛП<sub>2</sub>, а часть животных с утраченным навыком составила 40% (табл. 1 и 2). Однонаправленные изменения латентного периода УРПИ зафиксированы и в группе активного контроля (табл. 1 и 2). При отсроченном тестировании ЛП<sub>3</sub> у грызунов с ЭАЭ показатель был практически в 2 раза ( $p < 0,05$ ) меньшим, чем в группе пассивного контроля, а количество животных с сохранившимся пассивно-оборонительным навыком составило лишь 20%.

Установлено, что ослабление процессов обучения и консолидации мнестического следа у крыс с ЭАЭ сопровождалось также дефицитом пространственной памяти. В основном, это отмечалось к окончанию эксперимента, когда количество животных, остававшихся в стартовом (центральном) отсеке уменьшилось в 3 раза, а показатель КПБО снижался в 5 раз ( $p < 0,05$ ) по

сравнению с группой пассивного контроля (табл. 2).

Курсовое применение средств нейропротективной терапии у крыс с ЭАЭ способствовало достоверно значимому увеличению времени пассивно-оборонительного рефлекса на 12 и 20 сутки исследования (табл. 1). Наиболее выраженное влияние оказывали цитиколин,  $\alpha$ -липовая кислота и ницерголин, которые статистически достоверно увеличивали продолжительность ЛП<sub>2</sub> и ЛП<sub>3</sub> по сравнению с группой активного контроля, что свидетельствовало о положительном влиянии этих лекарственных средств на процессы ввода информации и способность предупреждать ускоренное угасание приобретенного условного навыка в условиях экспериментальной патологии (табл. 1 и 2).

Так, цитиколин (500 мг/кг) способствовал увеличению латентного периода на 49% ( $p < 0,05$ ) и 63% ( $p < 0,05$ ) превосходящему данный показатель группы активного контроля на 12 и 20 сутки тестирования пассивно-оборонительного навыка соответственно (табл. 1 и 2). Антиамнестическая активность препарата характеризовалась ростом показателя КАа, который

составлял 84% и 95% соответственно на 12 и 20 сутки эксперимента (рис. 1). Процент животных с приобретенным или сохраненным навыком на 55% и 30% превышал значения группы активного контроля в соответствующие промежутки времени, что подтверждало высокий ноотропный потенциал цитиколина у крыс с ЭАЭ. Следует

отметить, что препарат уменьшал недостаток пространственной памяти: под влиянием цитиколина значение К<sub>ПБО</sub> у животных с утраченным навыком в условиях экспериментальной демиелинизирующей патологии ЦНС достоверно увеличивалось в 5 раз ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 2

**Влияние исследуемых препаратов на пространственное распределение животных в тесте УРПИ в условиях ЭАЭ**

Группы животных	Время теста, сутки	«Опасный» отсек	Стартовый отсек	«Безопасный» отсек	К <sub>ПБО</sub>
Пассивный контроль (интактные), n=10	12	1	8	1	1
	20	1	6	3	3
Активный контроль (ЭАЭ), n=10	12	4	2*	4	1
	20	5	2*	3	0,6*
Цитиколин, 500 мг/кг (n=8)	12	1	6*	1	1
	20	1	4	3	3*
α-липоевая кислота, 50 мг/кг (n=8)	12	1	5*	2	1
	20	2	3	3	1,5
Ницерголин, 10 мг/кг (n=8)	12	2	4	2	1
	20	2	3	3	1,5
Донепезил, 10 мг/кг (n=8)	12	2	4	2	1
	20	3	2	3	1
КРНС, 3,5 мг/кг (n=8)	12	3	2	3	1
	20	4	2	2	0,5

Примечания: \* -  $p < 0,05$  (отличия достоверны по сравнению с пассивным контролем); ● –  $p < 0,05$  (отличия достоверны по сравнению с активным контролем).

Применение α-липоевой кислоты (АЛК, 50 мг/кг) характеризовалось ростом значений ЛП<sub>2</sub> и ЛП<sub>3</sub> на 43% ( $p < 0,05$ ) и 53% ( $p < 0,05$ ) соответственно по отношению к активному контролю (табл. 1). Наиболее выраженное влияние АЛК оказывала при длительном применении, что проявлялось увеличением К<sub>Аа</sub> (75% на 12 сутки и 81% на 20 сутки исследования) и тенденцией к повышению количества животных с сохранившимся условным рефлексом на 20 день наблюдений (табл. 2; рис.).

Результаты, полученные в группе животных, получавших ницерголин (10 мг/кг), были сопоставимы по динамике и значениями с группой,

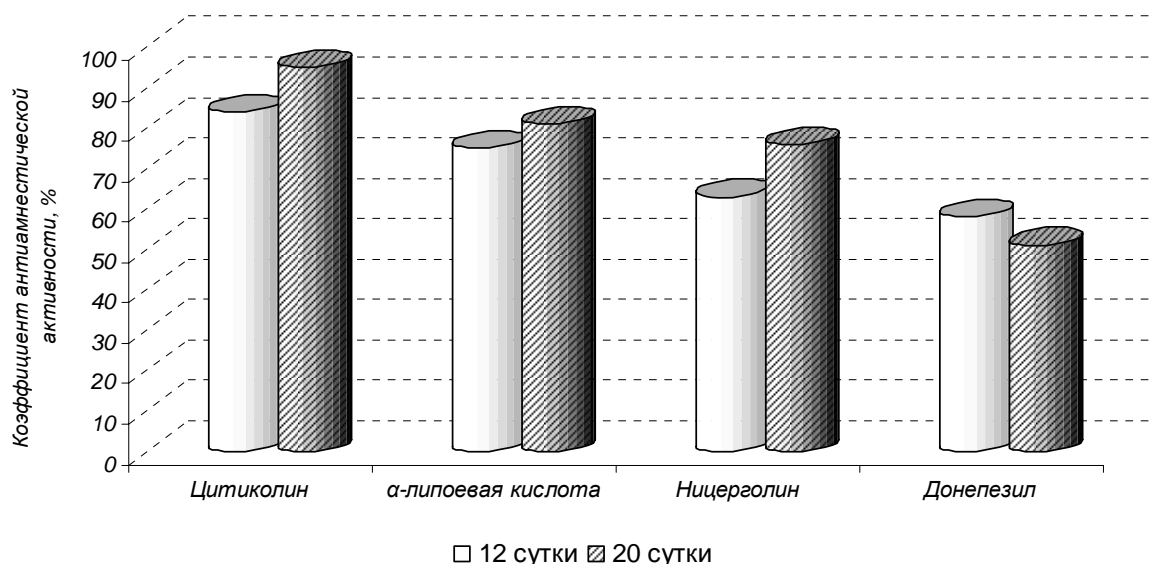
получавшей α-липоевую кислоту. Так, данный лекарственный препарат на 39% ( $p < 0,05$ ) и 54% ( $p < 0,05$ ) превосходил по своим значениям показатели ЛП<sub>2</sub> и ЛП<sub>3</sub> группы активного контроля. Значение К<sub>Аа</sub> для 12 и 20 суток исследования находились на уровне 63% и 76% соответственно. Процент животных с отсутствующим навыком в указанные периоды составил 50% и 63% (табл. 1 и 2; рис.).

Анализ потенциальной ноотропной активности донепезила (10 мг/кг) показал, что после 12-го и 20-го дня введения препарата крысам значения ЛП на 34% ( $p > 0,05$ ) и 35% ( $p > 0,05$ ) соответственно превышали показатели группы животных



активного контроля (табл. 1). Характерно, что в отличие от других исследованных препаратов, использование этого средства сопровождалось снижением в динамике коэффициента антиамнестической активности (рис.):  $K_{Аа}$  равнялся 58% и 53% для 12 и 20 суток исследования

соответственно. При этом процент животных с приобретенным рефлексом на 12 сутки исследования составлял 50%, а на 20 сутки - 25%, что статистически значимо не отличалось от данных группы сравнения (табл. 2, рис.).



**Антиамнестическая активность ( $K_{Аа}$ ) нейропротективных средств в условиях экспериментального аллергического энцефаломиелита**

Внутрибрюшинное введение коллоидного раствора наносеребра (3,5 мг/кг) в данных условиях эксперимента не приводило к статистически значимым изменениям латентного периода пассивно-оборонительного навыка по сравнению с показателями ЛП группы активного контроля в соответствующие промежутки времени (табл. 1 и 2).

Таким образом, формирование ЭАЭ у крыс приводит к ухудшению процессов обучения и консолидации энграмм памяти. При этом применение лекарственных средств с нейропротективной активностью способно замедлять развитие когнитивного дефицита у крыс в условиях экспериментального эквивалента рассеянного склероза. Вероятно, эффективность цитиколина в данных условиях эксперимента объясняется способностью препарата обеспечивать сохранность цитоплазматических и митохондриальных нейрональных мембран вследствие ослабления активности фосфолипазы  $A_2$ , активации нейрональных митохондриальных цитохромоксидаз и ингибирования глутамат-индуцированного апоптоза [14]. Терапевтическое действие липоевой кислоты, очевидно, реализуется за счет ее анти-

оксидантных свойств, что связано с наличием в структуре препарата тиоловых групп. Ноотропное и антиамнестическое воздействие ницерголина может опосредоваться его позитивным влиянием на несколько систем нейротрансмиссии (ацетилхолиновую, норадреналиновую, дофаминовую), передачу сигналов, транслокацию фосфоинозитид-протеинкиназы C и фактор роста нервных клеток [8]. Улучшение когнитивных функций донепезилом может быть следствием его способности повышать плотность Н-холинорецепторов в коре головного мозга, с дисфункцией которых в определенной мере связывают нарушения памяти и снижение способности к обучению. Действие на пресинаптические Н-холинергические рецепторы приводит к активации нейротрансмиттерных систем, дефицит которых наблюдается при рассеянном склерозе, болезни Альцгеймера [4].

**ВЫВОДЫ**

1. Инокуляция энцефалитогенной смеси способствует развитию ЭАЭ, сопровождающегося формированием когнитивного дефицита.

2. Курсовое применение цитиколина,  $\alpha$ -липовой кислоты, ницерголина и донепезила в различной степени замедляет развитие нарушений обучения и консолидации энграмм памяти.

3. Способность предотвращать развитие когнитивных нарушений в условиях экспериментального эквивалента рассеянного склероза убы-

вает в ряду цитиколин (500 мг/кг) >  $\alpha$ -липовая кислота (50 мг/кг)  $\approx$  ницерголин (10 мг/кг) > донепезил (10 мг/кг).

4. Цитиколин, в отличие от исследованных средств нейропротективной терапии, снижает дефицит пространственной памяти.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Т.Г. Спектр нейропсихологических изменений при рассеянном склерозе / Т.Г. Алексеева, А.Н. Бойко, Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – № 11. – С. 15-20.

2. Алифирова В.М. Когнитивные нарушения у больных рассеянным склерозом / В.М. Алифирова, Ю.Ю. Орлова, Н.Ф. Мусина // Бюл. сибирской медицины. – 2008. – № 3. – С. 62-67.

3. Гусев Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.И. Гусев, И.А. Заваляшин, А.Н. Бойко. – М: Миклош, 2004. – 540 с.

4. Дамулин И.В. Применение донепезила при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции / И.В. Дамулин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 7. – С. 71-75.

5. Иноземцев А.Н. Изучение условного рефлекса пассивного избегания в модифицированной трехкамерной установке / А.Н. Иноземцев, А.П. Бельник, Р.У. Островская // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2007. – Т. 70, №2. – С. 67-69.

6. Когнитивные нарушения при рассеянном склерозе / Р.Ц. Бембева, Ю.В. Микадзе, А.С. Петрухин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, № 12. – С. 11-19.

7. Комплексный подход к оценке когнитивной и эмоционально-личностной сфер у больных рассеянным склерозом / Т.Г. Алексеева, Е.В. Ениколопова, Е.В. Садальская [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2002. – Спецвып. «Рассеянный склероз». – С. 20-26.

8. Мамчур В.И. Клинический потенциал ницерголина: взгляд фармаколога / В.И. Мамчур, С.Н. Дронов, В.И. Жилюк // НЕЙРОNEWS= Психоневрология и нейропсихиатрия. – 2011. – № 3. – С. 37-40.

9. Программа статистического анализа [Электронный ресурс]: Режим доступа – [www.analystsoft.com/ru/](http://www.analystsoft.com/ru/)

10. Радионова К.С. Оригинальный ноотропный препарат «Ноопепт» устраняет дефицит памяти, вызванный блокадой М- и Н-холинорецепторов у крыс / К.С. Радионова, А.П. Бельник, Р.У. Островская // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2008. – Т. 146, №1. – С. 65–68.

11. Роль оксида азота в предупреждении когнитивных нарушений при нейродегенеративном повреждении мозга крыс / Е.Б. Манухина, М.Г. Пшеничкова, А.В. Горячева [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2008. – Т. 146, №10. – С. 371-375.

12. Шалько. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках / Шалько // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. — 2003. – № 2 (22). – С. 108–109

13. Baker D. Gene therapy in autoimmune, demyelinating disease of the central nervous system / D. Baker, D.J. Hankey // Gene Ther. – 2003. – Vol.10, N10. – P. 844-853.

14. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons / C. Mir, J. Clotet, R. Aledo [et al.] // J. Mol. Neurosci. – 2003. – Vol. 20, N1. – P. 53-60.

15. Degano A.L. Passive transfer of experimental autoimmune encephalomyelitis in Wistar rats: dissociation of clinical symptoms and biochemical alterations / A.L. Degano, G.A. Roth // J. Neurosci Res. – 2000. – Vol. 59, N2. – P. 283-290.

16. Kesselring J. Cognitive and affective disturbances in multiple sclerosis / J. Kesselring, U. Klement // J. Neurol. – 2001. – Vol. 248. – P. 180-183.

### REFERENCES

1. Alekseeva TG, Boyko AN, Gusev EI. [Range of neuropsychological changes in multiple sclerosis]. The Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2000;11:15-20. Russian.

2. Alifirova VM, Orlova YuYu., Musina NF. [Cognitive disturbances in patients with multiple sclerosis]. Bulletin of Siberian medicine. 2008;3:62-7. Russian.

3. Gusev EI, Zavalishin IA, Boyko AN. [Multiple sclerosis and other demyelinating diseases]. M: Miklosh, 2004:540. Russian.

4. Damulin IV. [The use of donepezil in Alzheimer's disease and vascular dementia]. The Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2013;7:71-75. Russian. Russian.

5. Inozemtsev AN, Belnik AP, Ostrovskaya RU. [The study of conditioned reflex of passive avoidance in a modified three-room installation]. Experimental and clinical pharmacology. 2007;70(2):67-69. Russian.

6. Bembeeva RTs, Mikadze YuV, Petruhin AS. [Cognitive impairment in multiple sclerosis]. The Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2006;106(12):11-19. Russian.

7. Alekseeva TG, Enikolopova EV, Sadalskaya EV. [An integrated approach to the assessment of cognitive and emotional-personal spheres in patients with multiple sclerosis]. The Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2002;20-26. Russian.

8. Mamchur VI, Dronov SN, Zhilyuk VI. [Clinical potential of nicergoline: look of a pharmacist]. NEURONEWS (psychoneurology and neuropsychiatry). 2011;3:37-40. Russian.

9. Program statistical analysis [Electronic resource]: access [www.analystsoft.com/ru/](http://www.analystsoft.com/ru/)

10. Radionova KS, Belnik AP, Ostrovskaya RU. [Original nootropic drug "Noopept" eliminates the deficit in memory caused by the blockade of M - and N-cholinergic receptors in rats]. Bulletin of experimental biology and medicine. 2008;146(1):65-68. Russian.

11. Manuhina EB, Pshennikova MG, Goryacheva AV. [Role of nitric oxide in the prevention of cognitive disorders in neurodegenerative the brain-injured rats]. Bulletin of experimental biology and medicine. 2008;146(10):371-5. Russian.

12. Ethics of a physician and human rights: the regulation of the use of animals in biomedical research. Clinical and Experimental physiology and biochemistry. 2003;2(22):108-9. Ukrainian.

13. Baker D, Hankey DJ. Gene therapy in autoimmune, demyelinating disease of the central nervous system. Gene Ther. 2003;10(10):844-53.

14. Mir C, Clotet J, Aledo R, [et al.]. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons. J Mol Neurosci. 2003;20(1):53-60.

15. Degano AL, Roth GA. Passive transfer of experimental autoimmune encephalomyelitis in Wistar rats: dissociation of clinical symptoms and biochemical alterations. J Neurosci Res. 2000;59(2):283-90.

16. Kesselring J, Klement U. Cognitive and affective disturbances in multiple sclerosis. J Neurol. 2001;248:180-3.

Стаття надійшла до редакції  
19.12.2014



УДК 613.863:612.821.33/.6.014.31:546.48]-092.9

**Ю.В. Федоренко**

## **СУМАЦІЯ ПІДПОРОГОВИХ ІМПУЛЬСІВ ЗА УМОВ ОКРЕМОЇ ТА ПОЄДНАНОЇ ДІЇ КАДМІЮ Й ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ З УРАХУВАННЯМ ТИПОЛОГІЇ ПОВЕДІНКИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН**

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького  
кафедра нормальної фізіології*

*(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. М.Р. Гжегоцький)*

*вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна*

*Danylo Halytskyi state medical university in Lviv*

*Department of physiology*

*Pekarska str., 52, Lviv, 79010, Ukraine*

*e-mail: [lnmu.fedorenkov.i@gmail.com](mailto:lnmu.fedorenkov.i@gmail.com)*

**Ключові слова:** кадмій, іммобілізаційний стрес, поєднана дія, сумаційно-пороговий показник, типологія поведінки

**Key words:** cadmium, immobilization stress, combined action, summation-threshold index, types of behavior

**Реферат.** Суммация подпороговых импульсов при раздельном и сочетанном воздействии кадмия и иммобилизационного стресса с учетом типологии поведения экспериментальных животных. **Федоренко Ю.В.** Целью работы явилось изучить динамику изменений суммационно-порогового показателя (СПП) при сочетанном воздействии кадмия и иммобилизации животных в зависимости от типологических особенностей поведения животных. Исследования проведены на белых крысах, предварительно разделенных на группы активных и пассивных по показателю «горизонтальная активность» в тесте «открытое поле». В каждой группе опыты были спланированы по схеме ортогонального планирования 2<sup>2</sup>. СПП изучали по методу С.В. Сперанского. Установлено, что СПП на 10 сутки опытов повышается при действии лишь кадмия одинаково в группах «активных» и «пассивных» животных, что свидетельствует о процессах торможения в

ЦНС. На 30 сутки опытов действие кадмия, иммобилизации и их сочетанное воздействие приводит к снижению изучаемого показателя в обеих группах животных, что свидетельствует о процессах возбуждения в ЦНС. Активные животные более чувствительны к иммобилизационному стрессу, пассивные – к действию кадмия. Сочетанное действие стресс-факторов характеризуется на 10 сутки – десенситизацией, на 30 сутки – однонаправленным взаимозависимым и менее чем аддитивным действием. Процессы торможения и возбуждения в ЦНС зависят от типологии поведения животных, вида и длительности воздействия стресс-фактора. Полученные результаты могут быть учтены при оценке адаптационного процесса и коррекции и адаптации в зависимости от типологии поведения.

**Abstract. Summation of subthreshold impulses in case of separate and combined effects of cadmium and immobilization stress, considering typology of behavior of experimental animals. Fedorenko Yu.V.** *The aim of the work was to study dynamics of changes of summation-threshold index under the combined impact of cadmium and immobilization of animals depending on the typological characteristics of animal behavior. The studies were conducted on white rats, previously divided into groups of active and passive ones by terms of "horizontal activity" in the test "open field". In each group the experiments were planned according to the scheme of orthogonal design 2<sup>2</sup>. Summation-threshold index was studied by Speransky S.V. method. It was found that the summation-threshold index increases on the day 10 of experiments under the action of a cadmium only in groups of "active" and "passive" animals; this testifies to inhibition processes in the CNS. The effect of cadmium, immobilization and their combined action on day 30 of experiments leads to the reduction in the of studying parameter in both groups of animals; this testifies to excitation of the CNS. The active animals are more susceptible to immobilization stress, the passive ones – to the action of cadmium. The combined action of stress factors on day 10 is characterized by desensitization, on day 30 – by unidirectional interdependent action and less than by additive effect. The processes of inhibition and excitation in the central nervous system depend on type of animal behavior, type and duration of exposure to the stress factor. The results may be taken into account when assessing adaptation process, correction, and adaptation depending on the type of behavior.*

В умовах погіршення екологічної ситуації, зниження фізичної активності, збільшення психоемоційного навантаження на людину спостерігається порушення адаптаційних механізмів організму, що може призводити до патологічних змін. У реальних умовах організм зазнає одночасної дії різних факторів - хімічних, фізичних, психоемоційних. До пріоритетних хімічних чинників належать важкі метали, зокрема кадмій. Кадмій широко застосовується у промисловості, медицині. Він належить до токсичних мікроелементів та в організм людини надходить в основному з харчовими продуктами, а також інгаляційним шляхом із забрудненим повітрям, зокрема і з димом цигарок. Накопичується передусім у нирках, печінці, селезінці, кістках, дванадцятипалій кишці, має політропну дію, негативно впливає на нервову, серцево-судинну системи, викликає остеомаліцію, ембріотоксичний і канцерогенний ефект [3, 5, 10, 11, 14, 15]. Обмеження рухової активності є одним з факторів негативного впливу на організм та ризику виникнення захворювань, зокрема серцево-судинної, нервової, кістково-м'язової систем, системи виділення тощо. Гіподинамія призводить до морфофункціональних змін в організмі. Проте поєднана дія кадмію, як хімічного чинника, та іммобілізаційного стресу не вивчалася. Поряд з цим, відомо, що адаптація до екстремальних факторів будь-якої природи супроводжується змінами всіх систем і

передусім ЦНС, а співвідношення процесів збудження й гальмування в ЦНС, їхній дисбаланс унаслідок стресу можуть визначати перебіг адаптації. Схильність до порушень адаптаційних процесів і виникнення певних патологічних станів, або ж, навпаки, стійкість до впливу екстремальних стрес-факторів може залежати від нервово-емоційного стану, типу ЦНС, індивідуально-типологічних особливостей поведінки. Тому метою нашої роботи було дослідити зміни сумаційно-порогового показника за умов окремого та поєданого тривалого впливу стрес-фактора хімічного генезу (на прикладі кадмію) та іммобілізаційного стресу з урахуванням типологічного поведінкового стану експериментальних тварин.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

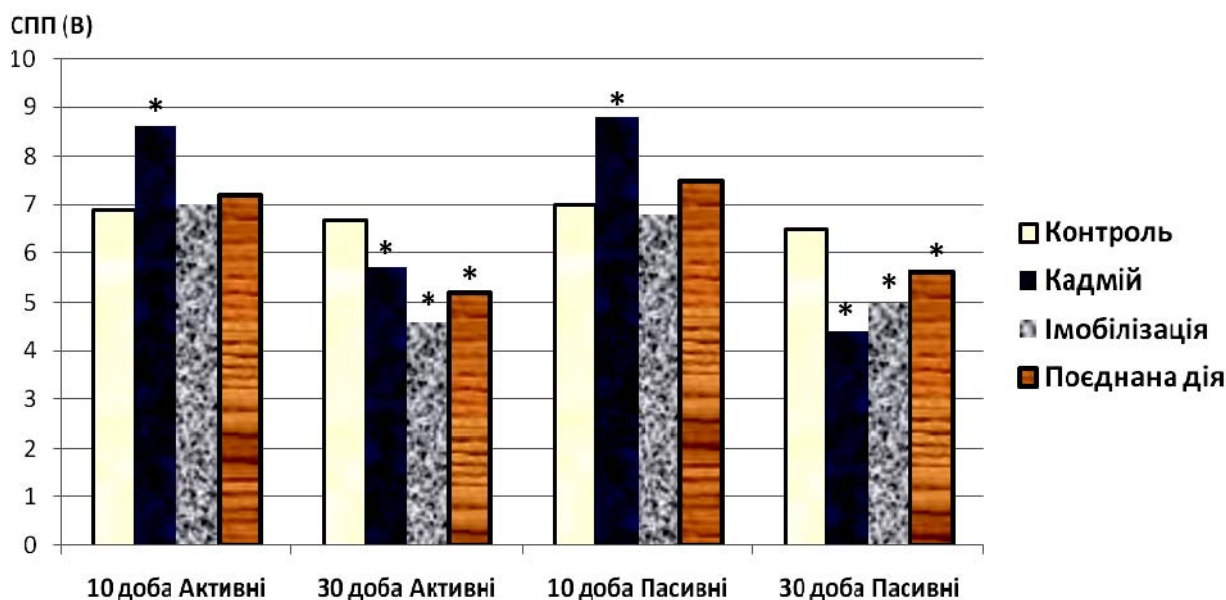
Експериментальні дослідження проведено на нелінійних білих щурах-самцях масою тіла 180-200 г. На першому етапі дослідження проводили розподіл лабораторних тварин за типом поведінки «активні» й «пасивні». Для цього застосували тест «відкрите поле», в якому реєстрували показник «горизонтальна рухова активність» (переміщення в горизонтальній площині) упродовж 5 хвилин. «Активними» вважали, якщо лабораторна тварина перетне більше ніж 50 квадратів, «пасивними» - менше ніж 30 квадратів. На другому етапі досліджень білі щури були розподілені на групи – «активні» й

«пасивні». У кожній з цих груп досліди було сплановано за схемою ортогонального планування  $2^2$  [7]. У групах «активних» і «пасивних» тварин виділено по 4 підгрупи: 1 - контрольні, на білих щурах 2 підгрупи моделювали хімічний стрес – упродовж 30 днів щоденно натще внутрішньошлунково вводили водний розчин  $CdSO_4$  (далі кадмій) у дозі 10 мг/кг маси тіла; на білих щурах 3 групи моделювали іммобілізаційний стрес – тварини упродовж 6 годин утримувалися у пластикових пеналах, 4 група тварин зазнавала поєднаної дії кадмію та іммобілізаційного стресу. Лабораторні тварини утримувалися в звичайних умовах віварію, отримували стандартний раціон і мали вільний доступ до води, за винятком 6-годинного перебування у пластикових пеналах. Сумаційно-пороговий показник (СПП) визначали за методом Сперанського С.В. [8] до початку досліду у всіх «активних» та «пасивних» білих щурів, надалі на 10 та 30 доби дослідів. У контрольних та піддослідних групах було по 10 тварин. Отримані результати опрацьовували методом найменших квадратів з визначенням ступеня вірогідності за t-критерієм Стьюдента за допомогою програми Microsoft Excel 9.0. Одночасну дію кадмію та іммобілізаційного стресу оцінювали на основі

отриманих рівнянь регресії  $y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{12}$ , де  $y$  – ефект (СПП, % до контролю),  $b_0, b_1, b_2, b_{12}$  – коефіцієнти регресії,  $x_1$  та  $x_2$  коди дози кадмію та іммобілізаційного стресу відповідно.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До початку досліду значення СПП у всій групі «активних» тварин у середньому становило  $7,0 \pm 0,2$  В, у групі «пасивних» –  $7,2 \pm 0,3$ В. Упродовж усього досліду СПП у контрольних групах коливався в межах 6,5-7,2В. На 10 добу кадмій призвів до підвищення СПП в обох групах тварин («активних» і «пасивних») та дещо підвищилося його значення у групі «пасивних» тварин за поєднаної дії кадмію й іммобілізаційного стресу. На 30 добу досліді показники СПП знизилися порівняно з контрольною групою та попередніми показниками на 10 добу досліді в усіх піддослідних групах «пасивних» та «активних» тварин. У групі «активних» тварин зниження СПП порівняно з контрольними групами спостерігалось за умов введення кадмію на 15%, іммобілізаційного стресу – на 31,3%, поєднаної дії кадмію та іммобілізаційного стресу – на 22,4%, у групі «пасивних» тварин за тих же самих умов на 32,3%, 23,0% та 13,8% відповідно (рис.).



\* - вірогідно порівняно з контролем ( $p < 0,01$ )

#### Сумаційно-пороговий показник за умов дії кадмію, іммобілізаційного стресу та їхнього поєднання в активних і пасивних білих щурів

У групі «активних» тварин більші зміни викликав іммобілізаційний стрес, ніж кадмій, і навпаки, у групі «пасивних» - введення кадмію.

Підвищення рівня СПП на 10 добу за умов дії кадмію порівняно з контрольною групою можна розглядати як гальмування сумації нервових

імпульсів, проте його тривале надходження збільшило збудливість нервових процесів і призвело до збудження стану ЦНС. Так само тривала дія іммобілізаційного стресу викликала прискорення сумачії імпульсів і відповідно процесів збудження. На 30 добу досліду за умов поєднання факторів виявлена їхня взаємодія впливу на показники СПП. Формальна оцінка взаємодії двох факторів на 10 добу свідчить про послаблення ефекту (десенситизацію) за поєднаної дії, коли недіючий фактор (у цьому випадку іммобілізаційний стрес) знизив дію кадмію в обох групах тварин, але більшою мірою в «активних». При формалізації поєднаної дії на 30 добу отримано такі рівняння регресії  $y=16,5+1,5x_1+9,6x_2-6,0x_1x_2$  для групи «активних» тварин,  $y=17,3+5,8x_1+1,2x_2-10,5x_1x_2$  для групи «пасивних» тварин.

В обох випадках спостерігається односпрямована взаємозалежна дія з проявами менше ніж адитивної дії. Внесок кожного фактора в сумарний ефект у різних групах неоднаковий: в «активній» групі більша питома вага належить іммобілізаційному стресу, у «пасивних» - дії кадмію. У групі «пасивних» тварин іммобілізаційний стрес теж «пригальмовує» внесок ефекту кадмію. Можна припустити, що рухова чи м'язова активність впливає на розподіл кадмію в організмі і за умов гіпокінезії менша концентрація кадмію потрапить до тканини мозку.

Фізіологічні механізми змін сумачії порогових імпульсів, а відтак і процесів збудження й гальмування в ЦНС за умов окремого та поєданого впливу кадмію й іммобілізаційного стресу є складнішим, ніж формальна оцінка їхньої дії, і залежить від цілої низки біологічних ефектів, що виникають за умов впливу стресових чинників з урахуванням їхньої тривалості й сили дії. Відомо, що стан нейрона завжди визначається сумачією збуджувальних і гальмівних потенціалів. Процеси збудження й гальмування тісно взаємопов'язані, вони інтегрують і координують функції організму між собою та навколишнім середовищем, забезпечують адаптацію до дії різних чинників. Поряд з цим перевага одного з процесів свідчить про порушення адаптації організму. У внутрішньоклітинних процесах регуляції збудження й гальмування задіяні складні медіаторні та нейро модуляційні механізми. Нейротоксичність кадмію передусім пов'язана з його впливом на активність, рівень та співвідношення збуджувальних і гальмівних медіаторів нейрогуморальної системи, на провідність  $Na^+$  і  $K^+$  каналів та обмін кальцію тощо. До прикладу, хлорид кадмію у підгострих дослідах

діє різноспрямовано на транспортні нейромедіаторні системи, а саме: стимулює транспорт аспартату й глутамату (збуджувальні медіатори) та інгібує транспорт гальмівного медіатору гамааміномасляної кислоти (ГАМК) [9].

Кадмій, як антагоніст кальцію, знижує його концентрацію в організмі, блокує потенціал-залежні  $Ca^{2+}$ -канали, викликає конформаційні зміни кальмодуліну, активує фосфодіестеразу тощо, що, своєю чергою, впливає на процеси збудження й гальмування [9]. Тривала гіпокінезія активує в корі головного мозку ГАМК-ергічну, серотонінергічну, дофамінергічну системи. Концентрація ГАМК на початку експериментального дослідження підвищувалася, а надалі знижувалася. У тканині мозку спостерігалось збільшення концентрації дофаміну, серотоніну та його метаболіту 5-оксиіндооцтової кислоти [4, 6]. Отже, з огляду на зниження концентрації гальмівного медіатора та зростання концентрації збуджувальних медіаторів за тривалої гіпокінезії, можна припустити наростання збудження в ЦНС, що може бути поясненням отриманих нами результатів на 30 добу досліду.

Проведення нервових імпульсів залежить також від стану ліпопротеїдних мембран. Стрес-фактори будь-якої природи, зокрема важкі метали й іммобілізаційний стрес, призводять до активації процесів перекисного окиснення ліпідів у тканині мозку і зниження антиоксидантного захисту [4, 10]. До того ж перекисні сполуки можуть викликати денатурацію білків. Оксидативні зміни структурних компонентів кори головного мозку та гіпокампу виявилися за умов дії хлористого кадмію в концентрації 40 мг/л води упродовж 30 діб [3]. Нейротоксичність кадмію пов'язують з окисненням SH-груп вільними радикалами, що призводить до структурно-фізіологічних змін у нервових клітинах. Підвищення і зниження показників СПП пов'язано також з адаптаційним процесом в організмі на дію шкідливих факторів. Відомо, що при цьому мобілізується симпат-адреналова й гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова системи. Іммобілізаційний стрес викликає збільшення концентрації катехоламінів дофаміну, норадреналіну і продукту його розпаду 3-4 диоксифенилоцтової кислоти, а також кортикостерону. Кадмій збільшує екскрецію адреналіну та норадреналіну з сечею і гальмує екскрецію дофаміну, тривале його надходження збільшує екскрецію з сечею норадреналіну та дофаміну і гальмує екскрецію адреналіну [4, 9]. Підвищена концентрація

кортикостерону й катехоламінів потенціює розвиток хронічного стресу. Зміни СПП будуть також залежати від сили й терміну дії стресчинника, високі дози кадмію можуть гальмувати сумачію підпорогових імпульсів [12]. Низькі дози активних речовин мають властивості ендогенних гормон регуляторних пептидів і можуть викликати різноспрямовані зміни ефектів залежно від стану адаптаційних резервів організму й перебігу адаптаційного процесу.

На сьогодні відомо, що індивідуально типологічні характеристики поведінки й нервової системи певною мірою відображаються в міжпівкульовій асиметрії, а певний вид поведінки регулюється станом медіаторних систем мозку. Досліджено, що «лівші» мають активнішу рухову діяльність й у правій півкулі концентрація серотоніну є більшою, а «правші» пасивніші й у лівій півкулі переважає концентрація ГАМК [2, 6]. Відома й індивідуальна чутливість до різних екстремальних факторів, зокрема до емоцій, болю, біологічних, хімічних факторів тощо. Найменш чутливі до больового стресу щури «правші», найбільш чутливі «лівші» [1]. В експериментальному дев'ятидобовому дослідженні обмеження рухливості (по 20 год на день) призвело до виражених змін поведінкових та емоційних реакцій, які залежали від моторної латеризації [13]. Автори пов'язують різке зниження у тварин з лівою латеризацією рухливості дослідницьких компонентів поведінки й підвищення емоційності з проявами розвитку процесів гальмування в ЦНС, а у тварин амбидекстрів і «правшів» - обмеження рухливості, підвищення тривожності, емоційної реакції страху - зі збільшенням інтегрального збудження ЦНС, що характерно для стадії тривоги в адаптаційному процесі. У той же час нетривала іммобілізація тварин компенсується посиленням

рухової активності упродовж решти часу доби і скерована на розвиток адаптаційних змін поведінки. Короткотривала одноденна іммобілізація не впливає на поведінку тварин. Отже, процеси збудження та гальмування в ЦНС за умов іммобілізаційного стресу можуть залежати від тривалості його дії та типології поведінки тварин.

## ВИСНОВКИ

1. Сумачія порогових імпульсів на 10 добу досліду характеризується підвищенням за умов дії кадмію, що свідчить про процеси гальмування в ЦНС. Рівні СПП в групах «активних» і «пасивних» тварин були практично однакові.

2. Тривалий вплив кадмію, іммобілізаційного стресу та їхнього поєднання призвів до зниження СПП в «активних» і «пасивних» тварин, що свідчить про процеси збудження в ЦНС. Чутливіші до іммобілізаційного стресу виявилися «активні» тварини, до дії кадмію – «пасивні».

3. Поєднана дія стрес-факторів на 10 добу досліду характеризується десенситизацією, на 30 добу досліду – односпрямованою взаємозалежною з менше ніж адитивною дією. У сумарному ефекті СПП для «активних» тварин більший внесок належить іммобілізаційному стресу, для «пасивних» - кадмію.

4. Адаптаційні процеси в організмі тварин порушуються за умов окремої і поєднаної дії стрес-факторів, що засвідчується різноспрямованими змінами СПП на 10-у і 30-у добу досліду в обох групах тварин.

5. Отримані результати можуть ураховуватися під час узагальнення оцінки перебігу адаптаційних процесів за умов дії зазначених стрес-факторів та диференційованого підходу до корекції порушень адаптації залежно від типологічної особливості поведінки тварин.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горна О.І. Зміни поведінкових реакцій у тварин із різним профілем моторної асиметрії в умовах больового стресу / О.І. Горна // Фізіол. журнал. – 2014. – Т. 60, № 3, додаток. – С. 34-35.

2. Исмаилова Х.Ю. Индивидуальные особенности поведения: (моноаминергические механизмы) / Х.Ю. Исмаилова, Т.М. Агаев, Т.П. Семенова. – Баку: Нурлан, 2007. – 228 с.

3. Кадмій в організмі людини і тварин. II. Вплив на функціональну активність органів і систем / Г.Л. Антоняк, Н.О. Бабич, Л.П. Білецька [та ін.] // Біологічні студії = Studia Biologica. – 2010. – Т. 4, № 3. – С. 125-136.

4. Камскова Ю.Г. Влияние долговременной гипокинезии на физиологические механизмы стресс-

реализующих и стресс-лимитирующих систем: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук / Ю.Г. Камскова. – Тюмень, 2004. – 36 с.

5. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын., А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.

6. Мулик А.Б. Уровень общей неспецифической реактивности организма человека / А.Б. Мулик, М.В. Постнова, Ю.А. Мулик. – Волгоград: Волгоград. науч. изд-во, 2009. – 224 с.

7. Сова Р.Е. Использование математической теории эксперимента при оценке комбинированного действия химических веществ / Р.Е. Сова // Гигиена и санитария. – 1984. – № 1. – С. 39-41.

8. Сперанский С.В. О преимуществах использования нарастающего тока при исследовании способности белых мышей к суммации подпороговых импульсов / С.В. Сперанский // Фармакология и токсикология, – 1965. – № 1. – С. 123-124.

9. Токсичность кадмия на клеточном уровне. – Режим доступа: <http://meduniver.com/Medical/Neotlogka/940.html> MedUniver

10. Трахтенберг И.М. Тяжелые металлы во внешней среде: Современные гигиенические и токсикологические аспекты / И.М. Трахтенберг, В.С. Колесников, В.П. Луковенко.– Минск: Наука и техника, 1994.– 285 с.

11. Тяжелые металлы (свинец, кадмий, ртуть) как загрязнители окружающей среды в Украине / О.И. Тимченко, Э.М. Омельченко, Э.Н. Белицкая [и др.] – К., 2008. – 77 с.

12. Федоренко В.І. Оцінка комбінованої дії свинцю і кадмію на рівні середньосмертельних доз і в

підгострих дослідах за показниками безумовно-рефлекторної діяльності та емоційної реактивності білих щурів / В.І. Федоренко, Ю.В. Федоренко // Гігієна населених місць. – 2010. – Вип. 55. – С. 80-85.

13. Чуюн Е. Н. Модуляция поведенческих реакций крыс с разным профилем моторной асимметрии под влиянием гипокинетического стресса / Е.Н. Чуюн, О.И. Горная // Нейрофизиология. – 2010. – Т. 42, № 3. – С. 247-253.

14. Bo Wang. Cadmium and Its Neurotoxic Effects / Bo Wang, Yanli Du // Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2013 (2013), Article ID 898034, 12 p. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/898034>

15. Effects of low levels of cadmium and lead on cognitive functioning in children / Thatcher R.W., Lester M.L., McAlaster R. [et al.] Arch. Environ. Health. – 1982. – Vol. 37. – P. 159–66.

## REFERENCES

1. Gorna OI. [Changes in behavioral responses of the animals with different profiles of motor asymmetry in terms of pain stress]. Fiziologichniy zhurnal. 2014;60(3):34-35. Ukraine.

2. Ismaylova KhYu, Agaev TM, Semenova TP. [Individual peculiarities of the behavior: (monoaminergic mechanisms)]. Baku: Nurlan; 2007;228. Russian.

3. Antonyak GL, Babich NO, Bilets'ka LP. [Cadmium in human and animal organisms. II. Effect on functional activity of organs and systems]. Biologichni Studii :Studia Biologica. 2010;4(3):125–36. Ukraine.

4. Kamskova JuG. [Effect of long-term hypokinesia on the physiological mechanisms of stress-realizing and stress-limiting systems]. [dissertation]. Tjumen', 2004;36. Russian.

5. Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Rish MA, Strochkova LS. [Microelementoses of a human]. Moscow, Meditsina. 1991;496. Russian.

6. Mulik AB, Postnova MV, Mulik YuA. [The level of total non-specific reactivity of human body]. Volgograd: Volgogradskoe nauchnoe izdatel'stvo, 2009;224. Russian.

7. Sova RE. [The use of the mathematical theory of experiment in assessment of the combined action of chemical compounds]. Gigiena i sanitariya. 1984;1:39-41. Russian.

8. Speranskiy SV. [About the advantages of use of increasing current during the study of ability of white

mice to summation of subthreshold impulses]. Farmakologiya i toksikologiya. 1965;1:123-24. Russian.

9. Toxicity of cadmium at the cellular level. Available from: <http://meduniver.com/Medical/Neotlogka/940.html> MedUniver

10. Trakhtenberg IM, Kolesnikov VS, Lukovenko VP. [Heavy metals in the environment: Modern hygienic and toxicological aspects]. Minsk: Navuka i tekhnika, 1994;285. Russian.

11. Timchenko OI, Omel'chenko EM, Belitskaya EN. [Heavy metals (lead, cadmium, mercury) as environmental pollutants in Ukraine]. Kiev, 2008;77. Russian.

12. Fedorenko VI, Fedorenko YuV. [Evaluation of the combined action of lead and cadmium at medium letal doses and in subacute experiments by indices of white rats unconditioned reflex activity and emotional reactivity]. Gigiena naselenikh mist'. 2010;55:80-85. Ukraine.

13. Chuyan EN, Gornaya OI. [Modulation of behavioral responses of rats with different motor asymmetry profile under the influence of hypokinetic stress]. Neurofiziologiya. 2010;42(3):247-53. Russian.

14. Wang Bo, Du Yanli. Cadmium and Its Neurotoxic Effects. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/898034>

15. Thatcher RW, Lester ML, McAlaster R. Effects of low levels of cadmium and lead on cognitive functioning in children. Arch Environ Health, 1982;37(3):159–66.

Стаття надійшла до редакції  
18.03.2015





**І.М. Бондаренко,  
В.Ф. Завізіон,  
В.С. Кислицина,  
О.І. Асєєв,  
К.О. Дмитренко,  
В.Є. Машталер,  
Г.С. Канюка,  
Г.Ф. Старушкевич,  
Т.В. Філат,  
М.І.М. Ходжуж**

## **ОСОБЛИВОСТІ НАВЧАЛЬНОЇ МОТИВАЦІЇ У СТУДЕНТІВ ВИЩОГО МЕДИЧНОГО НАВЧАЛЬНОГО ЗАКЛАДУ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра онкології та медичної радіології  
(зав. – д. мед. н., проф. І.М. Бондаренко)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: zvf1@i.ua*

**Ключові слова:** *навчальна мотивація, інтелектуальні здібності, студент.*  
**Key words:** *academic motivation, intellectual abilities, student*

**Реферат.** *Особенности учебной мотивации у студентов высшего медицинского учебного заведения. Бондаренко И.Н., Завизион В.Ф., Кислицина В.С., Асеев А.И., Дмитренко Е.А., Машталер В.Е., Канюка Г.С., Старушкевич Г.Ф., Филат Т.В., Ходжуж М.И.М. Мотивация студентов – один из наиболее эффективных способов улучшить процесс и результаты обучения, а мотивы являются движущей силой процесса обучения и качества усвоения учебного материала. Формирование учебной мотивации сегодня является одной из главных задач современного образования. Учебная мотивация зависит от индивидуальных особенностей студентов, характера ближайшей референтной группы, уровня развития студенческого коллектива и т.д. Целью исследования было: 1) определение уровня учебной мотивации студентов ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»; 2) выявление преобладающих мотивов учебной деятельности студентов высшего медицинского учебного заведения; 3) оценка моральной готовности студентов к неизбежным ошибкам в будущей работе; 4) изучение динамики мотивационной сферы будущих врачей в период обучения в высшей школе; 5) сопоставление мотивационных и интеллектуальных показателей студентов начальных, предвыпускных и выпускных курсов; 6) рекомендации для преподавателей по повышению учебной мотивации студентов вуза. Путём анонимного тестирования 537 студентов первого, пятого и шестого курсов изучены особенности учебной мотивации и интеллектуальные показатели студентов. Учебная мотивация студентов вуза в целом довольно высока. Наиболее выраженными мотивами учебной деятельности являются профессиональные и учебно-познавательные. Несколько меньшими являются коммуникативные мотивы и мотивы творческой самореализации, ещё меньшими – социальные мотивы и мотивы престижа. Достаточно низкие показатели избегания неудач свидетельствуют о моральной настроенности студентов к неизбежным ошибкам в будущей работе. В целом выявлена тенденция к снижению учебной мотивации в процессе обучения. Выраженность учебной мотивации не зависит от интеллектуальных показателей студентов.*

**Abstract.** *Peculiarities of academic motivation of the students of high medical school. Bondarenko I.M., Zavizion V.F., Kyslytsyna V.S., Aseyev O.I., Dmytrenko K.O., Mashtaler V.S., Kaniyka H.S., Starushkevych H.F., Filat T.V., Khodzhuzh M.I.M. Motivation of students is one of the most efficient means of improving process and results of training, and motives being impetus of academic process and qualitative mastering of learning material. Formation of academic motivation today is one of the main tasks of up to date education. Academic motivation depends on individual peculiarities of students, character of the closest referent group, level of development of students' collective, etc. Aim of the research was 1) studying level of academic motivation of students of SE "Dnipropetrovsk medical academy of HM of Ukraine"; 2) revealing prevailing motives of educational activity of students of high medical establishment; 3) assessment of moral readiness of students to inevitable mistakes in future work; 4) studying dynamics of motivation sphere of future doctors in the course of the studies in high medical school; 5) comparison of motivation and intellectual indices of students of junior, pre-graduate and graduate courses; 6) recommendations for lecturers as for improvement of academic motivation of the students. By means of anonymous testing of 537 students of*

*the first, fifth and sixth courses there were studied peculiarities of academic motivation and intellectual indices of the students. Academic motivation of students at large is sufficiently high. Professional and scientific-cognitive motives of educational activity are the most expressed ones. Communicative motives and those of creative self-realization are somewhat less, social motives and motives of prestige are much less. Rather low indices of failure avoidance testify to moral mood of students to inevitable mistakes in their future work. On the whole, a tendency to academic motivation decreasing in the course of studies was revealed. Expressiveness of academic motivation does not depend on intellectual indices of students.*

Дослідження мотивації у бізнесі підтверджують, що від правильної та своєчасної побудови систем мотивації залежить більше ніж 50% ефективності роботи компанії [13]. Те ж можна сказати про мотиви людей, які навчаються для здобуття професії – студентів. Не випадково один з найпрестижніших у світі вищих навчальних закладів, Гарвардський університет, навчання студентів розпочинає з формування високої навчальної мотивації [2, 20].

Внутрішнім джерелом активності студентів у процесі набуття ними знань, умінь та навичок, необхідних для подальшого навчання, самонавчання та майбутньої професійної діяльності, є, передусім, фундаментальні потреби, мотиви, інтереси, які не тільки активізують кожну особистість, але і сприяють навчальній та професійній успішності. Для системи професійної підготовки майбутніх фахівців зазвичай основну роль відіграють професійно-пізнавальні та соціальні мотиви [16], сукупність яких визначає навчальну мотивацію.

Поняття «навчальної мотивації» розглядається як процес, метод та спосіб спонукання людей, які навчаються, до продуктивної пізнавальної діяльності, активного засвоєння змісту освіти [9, 17].

Формування навчальної мотивації на сьогодні є однією з основних задач сучасної освіти.

Дослідженню мотивації до навчання останнім часом надається все більше уваги. Складність та багатокомпонентність проблеми мотивації зумовлена багатьма підходами до її суті, природи, структури, а також до методів її вивчення [8, 18, 19].

Вивчення факторів, що впливають на навчальну мотивацію студентів, має велике значення для підвищення ефективності вищої освіти. При аналізі навчальної мотивації студентів важливо не лише виявити домінуючий мотив, а і врахувати структуру мотиваційної сфери [7].

Мотивація навчальної діяльності неоднорідна. Вона залежить від багатьох факторів: індивідуальних особливостей студентів, характеру найближчої референтної групи, рівня розвитку студентського колективу тощо. Разом з цим, мотивація поведінки людини, виступаючи як психічне явище, завжди є відображенням поглядів, ціннісних орієнтацій, установок того

соціального шару (групи, спільноти), представником якого є особистість [14, 15].

В українських ВНЗ, згідно із соціологічними опитуваннями, студенти переважно слабо мотивовані, лише одиниці впевнені, що вони – на правильному шляху. Застосування Болонської системи наштовхується на формалізм і механічне виконання необхідного мінімуму, спостерігається турбота не про якість, а про кількість у репродукуванні й оцінці знань, що суттєво знижує ефективність освіти. Український студент, здебільшого, думає не про отримання знань, а про те, як відпрацювати всі формальні моменти, накопичити необхідний рейтинг, фокусується не на змісті, а на формі, в яку втілили сучасний навчальний процес, оволодіваючи, таким чином, зовсім не професійними знаннями, вміннями та практичними навичками, а навичками виживання в умовах нових реалій [3].

Навчальна мотивація змінюється в процесі навчання. Студенти, які тільки-но вступили до вищого навчального закладу, не завжди знають, ким вони хотіли б стати після його закінчення. У студентів перших курсів мотиви навчальної діяльності не зовсім сформовані й усвідомлені та більше спрямовані на здобуття знань, ніж на оволодіння професійними навичками та вміннями. Студенти випускних курсів усвідомлено оволодівають знаннями та професійними навичками, розуміють цінність вищої освіти, приділяють більше уваги формуванню професійно важливих якостей [5].

Для вивчення навчальної мотивації застосовуються різні психологічні технології [4, 6, 8, 11].

Мета дослідження: 1) визначити рівень навчальної мотивації студентів ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; 2) виявити домінуючі мотиви навчальної діяльності студентів вищого медичного навчального закладу; 3) оцінити моральну готовність студентів до помилок у майбутній роботі; 4) вивчити динаміку мотиваційної сфери майбутніх лікарів під час їх навчання; 5) зіставити мотиваційні та інтелектуальні показники студентів-медиків перших, передвипускних та випускних курсів; 6) дати рекомендації для викладачів щодо підвищення навчальної мотивації студентів ВНЗ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

В анонімному дослідженні взяли участь 537 студентів першого, п'ятого та шостого курсів Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», з них першокурсників – 225, п'ятикурсників – 221, студентів шостого курсу – 91. В опитуванні брали участь студенти як бюджетної форми навчання – першого медичного («Лікувальна справа»), другого медичного (на факультеті навчаються студенти за спеціальностями «Педіатрія» та «Медико-профілактична справа», далі в тексті – «Педіатрія та медико-профілактична справа»), так і контрактної – третього медичного («Лікувальна справа») та стоматологічного (переважна більшість студентів цього факультету навчаються на контрактній основі).

Для вивчення навчальної мотивації студентів застосовано методика діагностики навчальної мотивації студентів А.О. Реана та В.О. Якуніна в модифікації Н.Ц. Бадмасвої [10]. Методика складається з семи шкал, які виявляють такі мотиви навчальної діяльності:

- комунікативні – відображають потребу та бажання студентів знаходитися серед людей та працювати з ними (для знайомства та спілкуватися з цікавими людьми тощо);

- уникнення невдачі – стійке прагнення оминати будь-які ситуації, що можуть призвести до покарання або осуду з боку інших людей за результати діяльності (щоб не відставати від друзів, щоб уникнути осуду та покарання за погане навчання тощо);

- професійні – прагнення бути успішним спеціалістом у майбутній професійній діяльності (навчаюся, тому що мені подобається обрана професія тощо);

- творчої самореалізації – бажання займатися дослідницькою діяльністю в своїй професії (щоб пізнати нове, займатися творчою діяльністю тощо);

- навчально-пізнавальні – потреба в набутті глибоких професійних знань та вмінь в обраній сфері (щоб бути глибоких та міцних знань тощо);

- соціальні – прагнення якісно виконати свій професійний обов'язок, приносити користь суспільству (тому що отримані знання дозволять досягти всього необхідного тощо);

- престижу – орієнтація на визнання медичної професії в суспільстві та задоволення своїм вибором у подальшій професійній діяльності (щоб бути серед кращих студентів тощо).

Методика включає 34 питання, які оцінюються студентами в діапазоні від 1 (мінімальне

значення мотиву) до 5 (максимальне значення мотиву) та інтерпретуються шляхом виведення середнього арифметичного відповідних кожному розділу питань. Чим нижчий показник уникнення невдачі та чим вищі показники решти мотивів, тим вища навчальна мотивація в цілому.

Порівняльний аналіз інтелектуальних показників студентів проведений за допомогою короткого орієнтовного тесту (КОТ) (автори В.Н. Бузін та Є.Ф. Вандерлік), що належить до тестів розумових здібностей. Тест дозволяє діагностувати як загальні інтелектуальні здібності студентів, від яких залежить легкість оволодіння знаннями та різними видами діяльності, так і спеціальні, від яких залежить успішність у конкретному виді діяльності. За допомогою тесту визначалися такі інтелектуальні характеристики, як здібність до узагальнення інформації, гнучкість мислення, швидкість та точність сприйняття матеріалу, грамотність, вибір оптимальної стратегії тощо [1].

В оригінальній версії тесту інтегральний показник розумових здібностей оцінюється як високий у разі отримання 30 та вище балів, вище середнього – 25-29 балів, середній – 19-24 бали, нижче середнього – 14-18 балів, низький – 13 та нижче балів. Оскільки методика оцінки навчальних мотивацій побудована на 5-бальній основі, отримані за допомогою КОТ результати було проранжовано за 5-бальною шкалою для зручності зіставлення їх із середніми показниками мотиваційних характеристик.

Математичні розрахунки виконані за допомогою програми Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Професійні мотиви є найбільш вираженими як на першому, так і на старших курсах. Це свідчить про осмислення вибору медичної сфери майбутніми лікарями. На першому курсі середній показник професійних мотивів становив 4,4, на п'ятому – 4,26, на шостому – 4,22. Цікаво, що показники професійних мотивів серед контрактних студентів на першому курсі вищі, ніж серед бюджетних. Так, студенти третього медичного («Лікувальна справа») та стоматологічного факультетів демонструють середні бали 4,47 та 4,52 бала відповідно. При цьому студенти бюджетної форми навчання – першого («Лікувальна справа») та другого («Педіатрія» та «Медико-профілактична справа») медичних факультетів показали 4,37 та 4,25 бала відповідно. На п'ятому курсі студенти першого медичного факультету («Лікувальна справа») демонструють деяке зниження професійних мотивів (4,18 бала), студенти другого медичного («Педіатрія» та

«Медико-профілактична справа») – підвищення професійних мотивів до 4,38. Ситуація залишається стабільною на шостому курсі – 4,3 («Лікувальна справа») та 4,14 («Педіатрія» та «Медико-профілактична справа»). Кількість протестованих студентів шостого курсу контрактної форми навчання («Лікувальна справа») не дозволила отримати достовірних даних, тому в статистику вони не включені. Серед студентів-контрактників на п'ятому курсі важливість професійних мотивів знижується: на третьому медичному факультеті («Лікувальна справа») - до

4,02 та залишається практично незмінною у майбутніх стоматологів – 4,46.

У першокурсників другим за значенням виявився навчально-пізнавальний мотив (4,0 бали). Його можна трактувати як доповнення до домінуючого професійного мотиву. Показники цього мотиву однакові як серед бюджетних («Лікувальна справа» – 4,1, «Педіатрія» та «Медико-профілактична справа» – 3,87), так і серед контрактних («Лікувальна справа» – 4,0, стоматологічний – 4,02) факультетів.

Таблиця 1

**Мотиви навчальної діяльності та розумові здібності студентів першого, п'ятого та шостого курсів ДЗ «ДМА МОЗ України» (2013 – 2014 навчальний рік)\***

Курс/ факультет	Кількість учасників	Мотиви навчальної діяльності							Розумові здібності (шкала КОТ)
		комунікативні	уникнення невдачі	престижу	професійні	творчої самореалізації	навчально-пізнавальні	соціальні	
<b>1-й курс</b>									
1 мед.	56	3,82	2,6	3,51	4,37	3,7	4,1	3,82	4,41
2 мед.	53	3,45	2,24	3,15	4,25	3,56	3,87	3,79	3,82
3 мед.	53	4,04	2,9	3,47	4,47	3,71	4	3,9	3,07
стомат.	63	4,24	3,16	3,82	4,52	3,43	4,02	4,08	3,44
<b>5-й курс</b>									
1 мед.	65	3,55	2,14	2,55	4,18	4,24	3,52	3,46	3,82
2 мед.	94	3,96	2,59	3,03	4,38	3,8	3,88	3,65	3,99
3 мед.	53	3,44	2,18	2,56	4,02	3,29	3,3	3,34	3,36
стомат.	9	4,07	2,82	3	4,46	3,72	3,94	3,9	3,22
<b>6-й курс</b>									
1 мед.	44	3,34	2,06	2,37	4,3	3,32	3,54	3,52	3,6
2 мед.	47	3,7	2,41	2,62	4,14	3,26	3,5	3,63	3,36

Примітки: \*напрямки навчання: 1 медичний факультет – «Лікувальна справа», бюджетна форма навчання; 2 медичний – «Педіатрія та медико-профілактична справа»; 3 медичний – «Лікувальна справа», контрактна форма навчання; стоматологічний – «Стоматологія», переважно контрактна форма навчання.

Цей же мотив посідає друге місце й у студентів шостого курсу (3,52) разом з комунікативними мотивами (3,52), які набувають особливого значення та актуальності в майбутній професійній діяльності лікарів. Так, серед студентів першого медичного факультету («Лікувальна справа») навчально-пізнавальні мотиви становили 3,54 бала, комунікативні – 3,34. Серед студентів другого медичного («Педіатрія та медико-профілактична справа») – 3,5 та 3,7 бала відповідно.

Студенти п'ятого курсу друге місце серед навчальних мотивів віддали також комунікативним мотивам (3,76), проте в поєднанні з мотивами творчої самореалізації (також 3,76), тоді як навчально-пізнавальні мотиви в них посіли третє місце (3,66). Комунікативні мотиви у п'ятикурсників першого лікувального факультету («Лікувальна справа») отримали 3,55 бала, мотиви творчої самореалізації – 4,24. У студентів другого медичного факультету («Педіатрія та медико-профілактична справа») ці показники

становили 3,96 та 3,8 бала відповідно. Дещо нижчі показники у студентів медичного факультету контрактної форми навчання («Лікувальна справа»): комунікативні мотиви – 3,44, творчої самореалізації – 3,29. Студенти-стоматологи на п'ятому курсі віддають перевагу комунікативним мотивам – 4,07, при цьому показники творчої самореалізації такі ж, як у бюджетних студентів лікувального профілю – 3,72.

Слід звернути увагу на показники соціальних мотивів та мотивів престижу лікарської професії.

Якщо середня оцінка соціальних мотивів (потреба якісно виконувати свій професійний обов'язок, приносити користь суспільству тощо) практично не змінюється протягом навчання у ВНЗ, то середні показники мотиву престижу майбутньої професії значно зменшуються до закінчення навчання.

Так, показники соціальних мотивів на першому курсі становили 3,9 бала, тоді як на п'ятому й шостому – 3,6 бала. Показники ж мотивів престижу на першому курсі становили 3,49 бала, на п'ятому – 2,79, на шостому – 2,5 бала.

Досить низькими виявилися мотиви уникнення невдачі, при цьому відзначається тенденція до зниження показників з продовженням навчання: так, серед студентів першого курсу показник уникнення невдачі становив 2,73 бала, на п'ятому курсі він знизився до 2,43, а на шостому – до 2,23. Дещо виділяються студенти першого курсу стоматологічного факультету (мотиви уникнення – 3,16 бала), проте на п'ятому курсі цей показник знижується до 2,82 бала, хоча й не досягає рівня показників мотивів уникнення невдачі студентів лікувальних факультетів (максимум 2,59 бала у студентів другого медичного факультету – «Педіатрія та медико-профілактична справа»). Це свідчить про психологічну готовність майбутніх лікарів до подолання труднощів, до ризику з орієнтацією на успіх. Невдачі, які можливі в навчальній або професійній діяльності, сприймаються майбутніми лікарями як природний процес на шляху до фахових досягнень. Від невдач ніхто не застрахований, особливо в медичній сфері, тому простежуються психологічні установки йти на ризик у своїй діяльності заради позитивного результату. У такій ситуації дуже важливо виховувати у студентів обережне ставлення до ризику, щоб ризик не набув надмірного характеру.

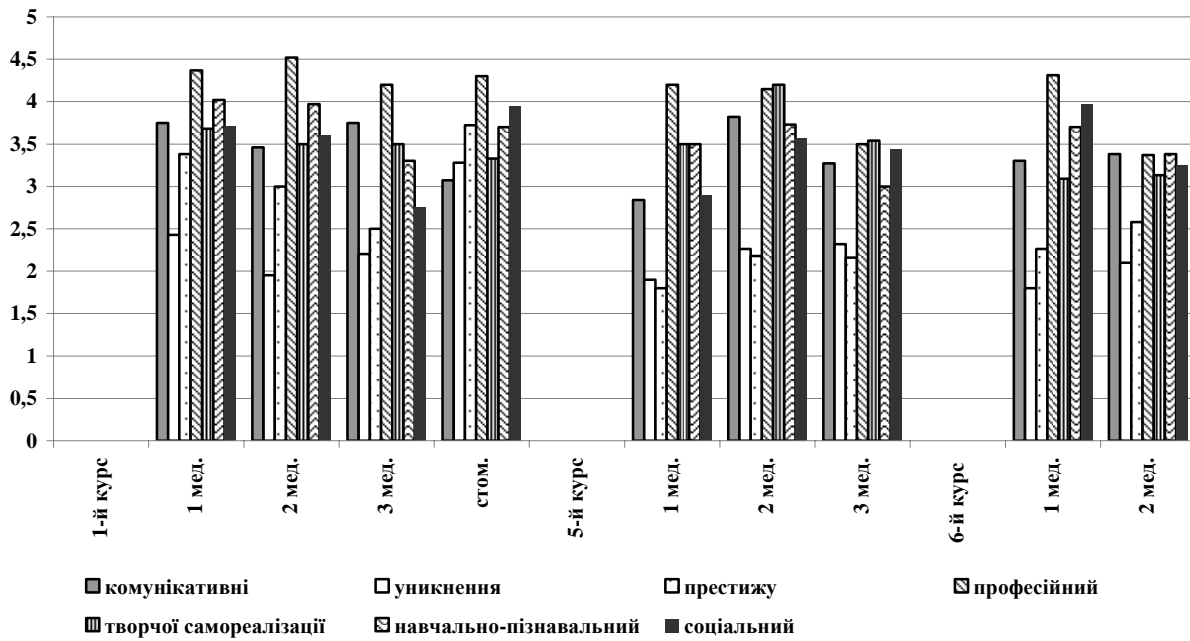
Цікаво відзначити, що з семи навчальних мотивів, які вивчалися в цьому дослідженні, жоден не став більш вираженим до закінчення

навчання у вищому навчальному закладі. Усі мотиви знижувалися за середнім показником від першого до випускного курсів (табл. 1).

Цікаві результати показав аналіз короткого орієнтованого тесту В.Н.Бузіна та Є.Ф.Вандерліка. У результаті дослідження встановлено, що показники КОТ, як і мотиваційні, дещо знижуються до кінця навчання. Так, на першому курсі середній показник КОТ становив 3,69 бала («Лікувальна справа» – 4,41, «Педіатрія та медико-профілактична справа» – 3,82, «Лікувальна справа» (контрактної форми навчання) – 3,07, «Стоматологія» – 3,44 бала). На п'ятому курсі середній показник становив 3,6 бала («Лікувальна справа» – 3,82, «Педіатрія та медико-профілактична справа» – 3,99, «Лікувальна справа» (контрактна форма навчання) – 3,36, «Стоматологія» – 3,22 бала). На шостому курсі середній розумовий показник бюджетних факультетів становив 3,48 бала («Лікувальна справа» – 3,6, «Педіатрія та медико-профілактична справа» – 3,36 бала).

На першому курсі високі показники розумових здібностей показали 28% студентів першого медичного факультету («Лікувальна справа»), 24,5% – другого медичного («Педіатрія та медико-профілактична справа»), 5,7% третього медичного («Лікувальна справа») та 21% стоматологічного. Цікаво, що на п'ятому курсі ці показники значно менші, ніж на першому («Лікувальна справа» – 10,7%) та на другому («Педіатрія та медико-профілактична справа» – 6,6%) медичних факультетах. На третьому медичному факультеті («Лікувальна справа») показник був дещо вищим – 9,4%. На шостому курсі показник виявився дещо вищим на першому та другому медичних факультетах – 16,7% та 8,5% відповідно.

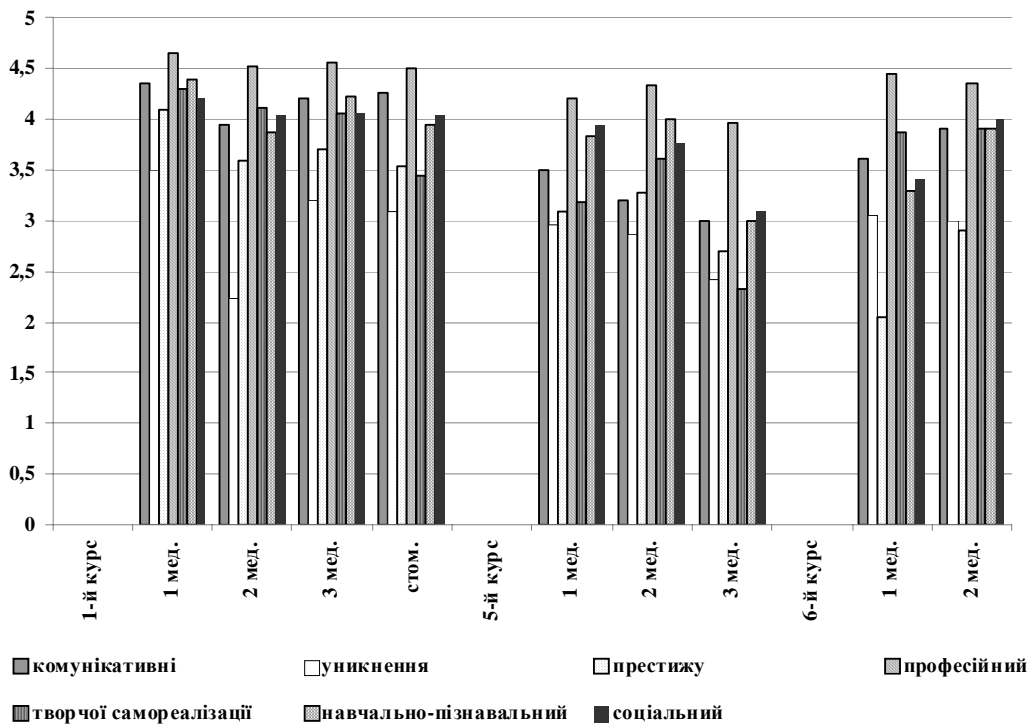
Низькі показники КОТ на першому курсі показали 3,4% студентів першого медичного («Лікувальна справа»), 4,3% - другого медичного («Педіатрія та медико-профілактична справа»), 30,2% - третього медичного («Лікувальна справа») та 27% - стоматологічного. На п'ятому курсі цей показник був низьким у 6,2% студентів першого медичного («Лікувальна справа»), 12,8% - другого медичного («Педіатрія та медико-профілактична справа») та 20,6% - третього («Лікувальна справа»). На шостому курсі низькі показники КОТ були у 9,5% студентів першого («Лікувальна справа») та 17% студентів другого медичного («Педіатрія та медико-профілактична справа») факультетів.



**Рис. 1. Навчальна мотивація студентів з високими показниками КОТ**

Разом з цим, суттєвих відмінностей між навчальними мотиваціями студентів з високими та низькими показниками за шкалою КОТ не виявлено. Гістограми навчальних мотивацій сту-

дентів з високими показниками КОТ не відрізняються від показників студентів з низьким рівнем (рис.1 та 2).



**Рис. 2. Навчальна мотивація студентів з низькими показниками КОТ**

Слід зауважити, що анкетування проводилося в період з жовтня 2013 року по травень 2014 року. Як відомо, у цей період відбувалися кризові події в Україні, що могло вплинути на емоційний фон студентів, серед яких проводилося тестування. Згідно із закордонними дослідженнями [21], чим нижчий хронічний емоційний фон людини, тим гірше його мотиваційні та інтелектуальні характеристики. Тому вважаємо за необхідне враховувати вказаний фактор при оцінці вищенаведеної інформації.

Багаторічний досвід центру психофізіологічних досліджень ДЗ «ДМА МОЗ України» дозволяє розглянути деякі методи підвищення навчальних мотивацій, які в процесі проведення індивідуальних психологічних консультацій виявилися найбільш значущими для більшості студентів.

1. Мотивування студентів через навчальний предмет.

Студент – це не школяр, якому можна сказати «так треба». Студенту необхідно пояснити, яким чином конкретні знання йому знадобляться в майбутньому. Викладач повинен вміти довести студентам, що його предмет не лише потрібен, а дійсно важливий, такий, що відкриває їм можливість практичного використання отриманих знань у різних ситуаціях майбутньої професійної діяльності.

2. Мотивування за допомогою зв'язки "студент-викладач".

Студенту дуже важливо, щоб викладач був його наставником, до якого можна було б звернутися за допомогою під час навчального процесу, обговорити питання, що його хвилюють. Викладач повинен зміцнювати впевненість студентів у власних силах. Чим більше викладачі довіряють студентам, тим більш охоче студенти співпрацюють з викладачами в процесі навчання.

3. Мотивування ввічливим ставленням до студентів.

Яким би не був студент, він є особистістю, яка хоче до себе відповідного ставлення. Д. Карнегі радить: «... не скупіться на компліменти, визнавайте чесноти, навіть ті, які не існують,

авансуйте позитивні зрушення. Тоді у студента буде більше можливостей стати таким, яким ви хочете його бачити» [12].

4. Мотивування через формування позитивного ставлення до професії.

Необхідно постійно підбадьорювати студентів та зі схваленням підкреслювати правильність та соціальну значущість їх професійного вибору, акцентуючи увагу на важливих і особливих професійних компетенціях, необхідних їм у майбутній сфері діяльності.

5. Мотивування через визнання досягнень студентів.

Демонстрація досягнень студентів, а також публічна похвала, особливо з описанням достоїнств та позитивних відмінних якостей кожного студента, підвищує внутрішню мотивацію та бажання досягати аналогічних результатів іншими студентами.

## ВИСНОВКИ

1. Навчальна мотивація студентів ДЗ «ДМА МОЗ України» в цілому є досить високою.

2. Найбільш вираженими мотивами навчальної діяльності є професійні та навчально-пізнавальні. Дещо нижчими є показники комунікативних мотивів та мотивів творчої самореалізації, ще меншими – соціальних мотивів та мотивів престижу.

3. Показники уникнення невдачі є досить низькими, що свідчить про моральну налаштованість студентів до неминучих помилок у майбутній роботі.

4. У цілому відзначається тенденція до зниження навчальної мотивації під час здобуття професії.

5. Вираження навчальної мотивації не залежить від інтелектуальних показників студентів. На неї може впливати хронічний емоційний фон людини, що треба враховувати викладачам під час керування навчальною діяльністю студентів.

6. Викладачам необхідно пам'ятати, що мотивація студентів – це один з найефективніших способів покращання результатів навчання, а мотиви є рушійною силою навчального процесу та якісного засвоєння навчального матеріалу.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бузин В.Н. Краткий ориентировочный тест/ В.Н. Бузин // Практикум по психодиагностике. Конкретные психодиагностические методики. – М.: МГУ, 1989. – С.112-126.

2. Герасимчук М.Р. Місце мотивації у процесі навчання в особово-професійному розвитку май-

бутніх лікарів/ М.Р. Герасимчук //Таврич. мед. –биол. вестник. – 2013. – Т. 16, № 1, ч. 3 (61). – С.62 – 64.

3. Девтеров И.В. Проблема этико-психологической совместимости образовательных пространств/ И.В. Девтеров // Болонський процес: стан та перспективи розвитку вищої освіти в Україні: тези доп. ІХ

Всеукр. наук.-метод. конф. 18-19 листопада 2010 р. – К.: НТУУ «КПІ», 2010. – Ч.1. – С.89 – 91.

4. Дубовицкая Т.Д. К проблеме диагностики учебной мотивации / Т.Д. Дубовицкая // Вопросы психологии. – 2003. – № 3. – С. 73 – 78.

5. Жданова Л.Г. Некоторые особенности мотивации обучения студентов / Л.Г. Жданова // Педагогические и психологические науки: современные тенденции: материалы междунар. заочной науч.-практ. конф. 27 августа 2012. – Новосибирск: Сибирская ассоциация консультантов, 2012. – С. 76 – 81.

6. Кудринская Л.А. Особенности учебной мотивации студентов технического вуза / Л.А. Кудринская, В.С. Кубарев // Социс (социологическое исследование). – 2012. – № 3. – С. 145-150.

7. Луцкова Л.Н., Исследование факторов, влияющих на учебную мотивацию студентов медицинского вуза// Л.Н. Луцкова, Н.А. Русина // Много голосов – один мир: сб. науч. ст. молодых ученых, посвященный Всерос. молодежной науч. психологической конф. «Много голосов – один мир» (психология в зеркале междисциплинарного подхода) / под ред. проф. А.В. Карпова. – Ярославль: Изд-во НПП «Психодиагностика», 2012. – С.177 – 180.

8. Магазева Е.А. Взаимосвязь мотивации учебной деятельности со смысложизненными ориентациями студентов медицинского вуза / Е.А. Магазева, М.К. Чуватаева // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). – 2013. – № 3 (23). – [http://journal-s.org/index.php/sisp/article/view/3201317/pdf\\_169](http://journal-s.org/index.php/sisp/article/view/3201317/pdf_169)

9. Мамаева Н.А., Формирование учебной мотивации студентов технических вузов / Н.А. Мамаева, Ю.Б. Агапова // Вестник АГТУ. – 2008. – № 1 (42). – С. 207 – 210.

10. Методика для диагностики учебной мотивации студентов / А.А. Реан и В.А. Якунин, модификация Н.Ц. Бадмаевой // Бадмаева Н.Ц. Влияние мотивационного фактора на развитие умственных способностей: монография. – Улан-Удэ, 2004. – С. 151-154.

11. Мирная А.Б. Мотивация учебной деятельности студентов/ А.Б. Мирная, И.Н. Ножкина,

Т.А. Селеверстова // Inter. J. Experim. Education. – 2011. – N 8. – С. 66.

12. Педагогика: учеб. для студ. вузов, обучающихся по направлениям подготовки и специальностям в области «Образование и педагогика». В 3-х кн. Кн. 2. — 2-е изд., испр. и доп. – М.: Гуманитар. издат. центр ВЛАДОС, 2007. — 575 с.

13. Рысев Н.Ю. 11 правил руководителя / Н.Ю. Рысев. – СПб.: Питер, 2007.- 224с.

14. Филимоненко А.А. Влияние представлений студентов о ценности высшего образования на учебную мотивацию (на примере студентов ДВГУПС) / А.А. Филимоненко // Педагогика и психология: тренды, проблемы, актуальные задачи: материалы II Междунар. науч.-практ. конф. (28 сентября 2012 г.). – Краснодар, 2012. – С. 27-31

15. Яруллина Л.Р. Развитие учебной мотивации студентов негосударственных вузов текст /Л.Р. Яруллина // Вестник Академии управления «ТИСБИ». – 2001. – № 2. – С. 122-123.

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

17. Ball S. Motivation in education/ S. Ball. – New York: Academic Press, 1977. – 204 p.

18. Boekaerts M. Motivation to learn: Educational practices series–10/ M.Boekaerts. – Bellegarde: SADAG, 2002. – 28 p.

19. Bower W.S. Research related to academic achievement motivation: An illustrative review/ W.S. Bower, J.L. Boyer, E.A. Scheirer // Theory Into Practice. – 1970. – Vol. 9, Issue 1. – P. 33-46.

20. Moen R.E. Measures of academic motivation: A conceptual review/ R.E. Moen, O. Doyle Jr. Kenneth// Res. in Higher Education. – 1978. – Vol. 8, Issue 1. – P. 1-23.

21. Science of Survival: Prediction of Human Behavior. – Copenhagen, Denmark: New Era Publications International ApS, 2007. – 713 p.

## REFERENCES

1. Buzin VN. [Short indicative test]. Praktikum po psikhodiagnostike. Konkretnye psikhodiagnosticheskie metodiki. M. MGU. 1989;112-6. Russian.

2. Gerasimchuk MR. [Place of motivation in learning in the personal-professional development of future doctors]. Tavrich. med.-biol. vestnik. 2013;16(1):62-64. Ukrainian.

3. Devterov IV. [The problem of ethical and psychological compatibility of educational spaces]. Bolons'kiy protses: stan ta perspektivi rozvitku vishchoї osviti v Ukraїni. Conference; 2010 nov 18-19; K.: NTUU «KPI». 2010;1:89-91. Russian.

4. Dubovitskaya TD. [On the problem of diagnosing learning motivation]. Voprosy psikhologii. 2003;3:73-78. Russian.

5. Zhdanova LG. [Some features of motivation of student learning]. Pedagogicheskie i psikhologicheskie nauki: sovremennye tendentsii. Conference; 2012 aug 27; Novosibirsk: Sibirskaya assotsiatsiya konsultantov. 2012:76-81. Russian.

6. Kudrinskaya LA, Kubarev VS. [Features of educational motivation of students of technical university]. Sotsis (sotsiologicheskoe issledovanie). 2012;3:145-150. Russian.

7. Lutskova LN, Rusina NA. [The study of factors affecting the learning motivation of students of the medical high school]. Conference: «Mnogo golosov – odin mir»: «Psikhodiagnostika». 2012;177-80. Russian.

8. Magazeva EA, Chuvataeva MK. [Relationship of motivation of educational activity with life orientations of



medical students]. *Sovremennye issledovaniya sotsial'nykh problem (elektronnyy nauchnyy zhurnal)*. 2013;3(23). Russian. Available from: [http://journal-s.org/index.php/sisp/article/view/3201317/pdf\\_169](http://journal-s.org/index.php/sisp/article/view/3201317/pdf_169)

9. Mamayeva NA, Agapova YuB. [Formation of educational motivation of students of technical colleges]. *Vestnik AGTU*. 2008;1(42):207-10. Russian.

10. Rean AA, Yakunin VA, Badmaevoy NTs. [The technique for the diagnosis of students' learning motivation]. *Vliyanie motivatsionnogo faktora na razvitiye umstvennykh sposobnostey: monograph*. Ulan-Ude. 2004;151-4. Russian.

11. Mirnaya AB, Nozhkina IN, Seleverstova TA. [Motivation of educational activity of students]. *Inter. J. Experimen. Education*. 2011;8:66. Russian.

12. [Pedagogy]. Textbook of students training in specialities in the sphere "Education and pedagogics" M. Gumanitar. izd. tsentr VLADOS, 2007;2(2):575. Russian.

13. Rysev NYu. [11 rules the head]. SPb: Piter. 2007;224. Russian.

14. Filimonenko AA. [The influence of representations of students about the value of higher education on the learning motivation (for example, students FESTU)]. Conference: *Pedagogika i psikhologiya: trendy, prob-*

*lemy, aktual'nye zadachi*; 2012 Sep 28; Krasnodar. 2012:27-31. Russian.

15. Yarullina LR. [Development of educational motivation of students of private universities lyrics]. *Vestnik Akademii upravleniya «TISBI»*. Kazan'. 2001;2:122-3. Russian.

16. Yashnik NV. [Formation of motivational sphere in preparing of future economists]. *Upravlinnya v osviti: materiali V mizhnar. nauk.-prakt. konf. 14 – 16 kvitnya 2011, L'viv. Vid-vo L'vivs'koї politekhniky*. 2011;359-60. Ukrainian.

17. Ball S. *Motivation in education*. New York: Academic Press. 1977;204.

18. Boekaerts M. *Motivation to learn: Educational practices series-10*. Bellegarde: SADAG. 2002;28.

19. Bower WS, Boyer JL, Scheirer EA. Research related to academic achievement motivation: An illustrative review. *Theory Into Practice*. 1970;9(1):33-46.

20. Moen RE, Doyle O, Kenneth Jr. Measures of academic motivation: A conceptual review. *Res. in Higher Education*. 1978;8(1):1-23.

21. *Science of Survival: Prediction of Human Behavior*. Copenhagen, Denmark: New Era Publications International ApS, 2007;713.

Стаття надійшла до редакції  
30.03.2015



УДК 615.254.2:615.276:616-092.9.

*Т.И. Ермоленко*

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА УРОЛИТОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

*Харьковский национальный медицинский университет  
кафедра фармакологии и медицинской рецептуры  
(зав. – д. фарм. н., проф. Т.И. Ермоленко)  
пр. Ленина, 4, Харьков, 61022, Украина  
Kharkiv National Medical University  
Department of Pharmacology and Medical recipes  
Lenin av., 4, Kharkov, 61022, Ukraine  
e-mail: ermolenko\_tamara@mail.ru*

**Ключевые слова:** уролитиаз, воспаление, биологически активные вещества, флавоноиды, противовоспалительная активность

**Key words:** urolithiasis, inflammation, biologically active substances, flavonoids, anti-inflammatory activity

**Реферат.** Експериментальне вивчення протизапальної активності нового комбінованого препарату уролітолітичної дії. Ермоленко Т.І. Лікарські засоби рослинного походження чинять різносторонній комплексний вплив на перебіг патологічного процесу в нирках завдяки біологічно активним сполукам. А саме: безпосередній вплив на процес каменеутворення. Пошук лікарських засобів, які у своєму складі містили б

високобіологічні сполуки рослинного походження, є актуальною проблемою для сучасної фармакології. Метою дослідження було вивчення протизапальної активності нового комбінованого препарату уролітичної дії, до складу якого входять сумарний рослинний екстракт та буферний комплекс сукцинатів. Матеріали і методи: асептичне ексудативне запалення викликали за допомогою субплантарного введення в праву задню лапу щурів 0,1 мл 1% розчину  $\lambda$ -карагеніну, дослідний препарат вводили в дозах 1, 2 і 4 мл/кг. Вплив препарату, що вивчався, оцінювали за показником об'єму набряку кінцівок. Показано, що виразність антиексудативної дії фларосукцину мала дозозалежний характер, збільшуючись від дози 1,0 мл/кг до дози 2,0 мл/кг (на 5,5%). Подальше підвищення дози до 4,0 мл/кг не позначалося істотним підвищенням активності. Протизапальна активність препарату варіювала від 25 до 33%, що можна розцінювати як досить виразну, оскільки при фармакологічному вивченні протизапальних засобів значущим є рівень фармакологічної активності не менше 20%.

**Abstract. Experimental study of anti-inflammatory activity of the new combined with drug urolytolytic action.**

**Iermolenko T.I.** Herbal medicines provide their versatile complex influence on the course of the pathological process in the kidneys due to biologically active compounds. Specifically, they cause the direct impact on the concretions formation. The search of drugs which would contain high biological compounds of plant origin is an actual issue of modern pharmacology. The aim of investigation was to study the anti-inflammatory activity of the new combined drug of urolytolytic action, which includes the total plant extract and succinate buffer complex. Materials and methods: aseptic exudative inflammation was caused by subplantar introduction of 0,1 ml of 1% solution of  $\lambda$ -karragenin in the right hind paw of rats, the investigated drug was administered at doses 1, 2 and 4 ml/kg. The influence of the studied drug was evaluated in terms of swelling limbs volume. It is shown that the severity of antiexudative action of flarosuccine had dose-dependent nature, increasing from dose of 1,0 ml/kg to 2,0 ml/kg (by 5,5%). Further dose increase to 4,0 ml/kg, was not defined by significant increase of activity. Anti-inflammatory activity of the drug ranged from 25 to 33%, which can be regarded as quite distinct, since in pharmacological study of anti-inflammatory drugs pharmacological activity level of at least 20% is significant.

Биологически активные компоненты, входящие в состав препаратов растительного происхождения, относятся к самым разнообразным химическим соединениям, которые по химической структуре подобны или даже идентичны физиологически активным веществам организма человека. Поэтому препараты растительного происхождения более физиологично включаются в биохимические процессы человеческого организма, чем синтетические лекарства [8]. Потребность в препаратах с нефропротекторной активностью особенно актуальна сегодня. В большинстве случаев для лечения заболеваний мочевыделительной системы используется комбинация нескольких синтетических лекарственных средств. Эффективность такой терапии несомненна, однако с увеличением количества одновременно принимаемых препаратов их побочные эффекты могут также добавляться.

Анализ литературы позволил установить, что лекарственные средства растительного происхождения оказывают разностороннее комплексное воздействие на течение патологического процесса в почках, что имеет несомненные преимущества. А именно, непосредственное влияние на процесс камнеобразования, стабилизацию ионной силы мочи и ингибиторов камнеобразования, ускорение отхождения камней, их фрагментов и песка после разрушения их методом дистанционной

литотрипсии, возможность длительного применения без выраженных побочных эффектов [1,3,4]. Пополнение ассортимента лекарственных средств, которые в своем составе содержали бы высокобиологические соединения растительного происхождения, является актуальной проблемой, поскольку спрос на них стремительно растет. Для лечения и метафилактики мочекаменной болезни (МКБ) на фармацевтическом рынке Украины присутствуют комбинированные лекарственные препараты растительного происхождения, действие которых обусловлено биологически активными веществами, которые входят в их состав и обладают спазмолитическим, антисептическим, противовоспалительным, мочегонным действием, а также способствуют выведению камней и их растворению.

Научными сотрудниками ПАО НПЦ «Борщевский ХФЗ» разработан новый оригинальный комбинированный лекарственный препарат уролитического действия для лечения и метафилактики МКБ фларосукцин в форме сиропа, который в своем составе содержит суммарный растительный экстракт листьев березы, цветков липы, травы астрагала серпоплодного и буферный сукцинатный комплекс.

Биологически активные вещества лекарственных растений, входящих в состав препарата, известны и спектр их фармакологической активности всесторонне изучается учеными.

Противовоспалительное действие растительных фенольных соединений связано с торможением экссудативных процессов воспаления, что объясняется способностью флавоноидов ограничивать тканевые эффекты цитокининов и провоспалительных простагландинов [10].

В патогенезе уrolитиаза важную роль играют факторы, связанные с инфекцией и воспалением мочевых путей, патологическими изменениями их верхних отделов, что может привести к нарушению уро- и гемодинамики, устойчивого сдвига рН мочи и в дальнейшем к камнеобразованию. С другой стороны, наличие конкрементов в мочевых путях повышает риск микротравмирования, возникновение очагов воспаления и присоединение инфекции [7]. Именно поэтому одним из направлений патогенетической терапии уrolитиаза является применение лекарственных средств, которые оказывают корректирующее воздействие на инфекционно-воспалительный и воспалительный варианты развития заболевания. Наличие в составе изучаемого препарата суммарного экстракта лекарственных растений (астрала серпоплодог, листья березы, цветков липы), богатого на полифенольные соединения, обуславливает проявление противовоспалительного действия, для подтверждения которого проведено экспериментальное исследование.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

С целью изучения противовоспалительного действия в эксперименте общепринятым является моделирование асептического экссудативного воспаления. Классической моделью считается карагениновый отек конечности у крыс, в развитии которого важную роль играют различные медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, кинины, простагландины).

Экспериментальные исследования проводились согласно требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, ко-

торые используются в исследовательских и других научных целях (Страсбург, 1986 г.) [9], методических рекомендаций утвержденным ГФЦ МОЗ Украины (Стефанов А.В., 2002) [2], Комитета по Биоэтике НфаУ (протокол № 11 от 16.11.2011 г.).

Для оценки выраженности антиэкссудативного действия изучаемого препарата выбрано несколько доз – 1, 2 и 4 мл/кг [6]. Препаратом сравнения избран диклофенак натрия в дозе 8 мг/кг (ЕД<sub>50</sub>), который считается «золотым стандартом» противовоспалительной терапии.

Исследования проводились на 30 белых крысах обоего пола массой 150-180 г, которые были распределены на 5 исследовательских групп по 6 животных в каждой: 1 группа - контрольная патология; 2 группа - животные, получавшие фларосукцин в дозе 1,0 мл/кг; 3 группа – животные, получавшие фларосукцин в дозе 2,0 мл/кг; 4 группа - животные, получавшие фларосукцин в дозе 4,0 мл/кг; 5 группа - животные, получавшие диклофенак натрия в дозе 8,0 мг/кг.

В начале эксперимента всем животным, за исключением группы контрольной патологии, однократно внутривентрикулярно вводили исследовательские препараты. Через час после этого у всех животных воспроизводили патологию. Асептическое экссудативное воспаление вызывали с помощью субплантарного введения в правую заднюю лапу 0,1 мл 1% раствора λ-карагенина (Sigma, США) [2]. Для определения антиэкссудативной активности использовали показатели отека конечностей через 3 часа после введения флогогена (на пике развития отека) и выражали в процентах по степени уменьшения отека у животных, получавших препараты, по сравнению с животными группы контрольной патологии. Объем отека определяли с помощью плетизмометра и отражали в условных единицах.

Противовоспалительную активность рассчитывали по формуле:

$$ПА = \frac{\Delta V_k - \Delta V_d}{\Delta V_k} \times 100\%,$$

ПА – противовоспалительная активность, %;

$\Delta V_k$  – средняя величина отека в группе контрольной патологии;

$\Delta V_d$  – средняя величина отека в исследовательской группе.

Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики с использованием критериев Фишера – Стьюдента с помощью компьютерных программ [5].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Измерение стопы у животных группы контрольной патологии через 3 часа после инъекции флогогена показало рост ее объема в

1,45 раза по сравнению с исходным значением ( $2,30 \pm 0,03$  против  $1,51 \pm 0,01$  усл. ед.). Прирост объема стопы составил  $0,80 \pm 0,03$  усл. ед. (табл. 1). Полученный результат свидетельствует о развитии экссудативной фазы воспаления, основным признаком которой является формирование отека.

Как видно из таблицы, исследуемый препарат фларосукцин во всех выбранных дозах оказывал тормозящее влияние на развитие отека по сравнению

с контрольной патологией в срок наблюдения. Противовоспалительная активность препарата варьировала от 25 до 33%, что можно расценивать как достаточно выразительную, поскольку при фармакологическом изучении противовоспалительных и анальгетических средств, особенно на этапах скринингового исследования, значимым является уровень фармакологической активности не менее 20% [2].

**Противовоспалительная активность препарата фларосукцин на модели карагенинового отека (n = 6)**

Условия исследования	Прирост объема стопы, усл. ед.	Антиэкссудативная активность, %
контрольная патология	$0,80 \pm 0,03$	–
фларосукцин, 1,0 мл/кг	$0,60 \pm 0,04$	25,16
фларосукцин, 2,0 мл/кг	$0,55 \pm 0,07^*$	30,61
фларосукцин, 4,0 мл/кг	$0,54 \pm 0,06^*$	32,66
диклофенак натрия, 8 мг/кг	$0,44 \pm 0,06^*$	44,86

Примечания: 1. \* – расхождение вероятного характера по сравнению с контрольной патологией ( $p \leq 0,05$ ); 2. n – количество животных в группе.

Выраженность антиэкссудативного действия фларосукцина носила дозозависимый характер, увеличиваясь наиболее очевидно от дозы 1,0 мл/кг к дозе 2,0 мл/кг (на 5,5%). Дальнейшее повышение дозы до 4,0 мл/кг не сказывалось существенным повышением активности, хотя и носило характер недостоверной тенденции. Стоит отметить, что в группах животных, получавших фларосукцин в дозах 2,0 мл/кг и 4,0 мл/кг, расхождение значения прироста отека стопы носило статистически достоверный характер по сравнению с контрольной патологией. Относительно препарата сравнения диклофенака натрия, фларосукцин во всех дозах показал менее выразительное действие, о чем свидетельствует значение показателя противовоспалительной активности. Такое явление прогно-

зируемо, поскольку препараты растительного происхождения оказывают более умеренное фармакологическое действие, чем синтетические препараты, но выгодно отличаются от последних высоким уровнем безопасности.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Исследуемый препарат фларосукцин в диапазоне условнотерапевтических доз проявлял выраженный (на уровне 30%) противовоспалительный эффект. Таким образом, полученные результаты согласуются с данными литературы о наличии у фитопрепаратов, богатых полифенольными соединениями, угнетающего влияния на медиаторные механизмы воспаления, опосредованные простагландинами, гистамином, кининами и др.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Антиоксидантная активность сухого экстракта подземных органов *Astragalus membranaceus* и его фракций / А.А. Тропова, Э.Т. Батоцыренова, Д.Н. Оленников [и др.] // Сибирск. мед. журнал. – 2012. – Т. 114, № 7. – С. 107–109.  
 2. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рекомендации / под ред. А.В. Стефанова. – К.: Авиценна, 2002. – 528 с.

3. Макарова М.Н. Биодоступность и метаболизм флавоноидов / М.Н. Макарова // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2011. – Т. 74, № 6. – С. 33–40.  
 4. Попов А.М. Механизмы протективной фармакологической активности флавоноидов / А.М. Попов, О.Н. Кривошапко, А.А. Артюкова // Биофармацевтический журнал. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 27–41.

5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – 4-е изд. / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.

6. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Докл. АН СССР. – 1979. – № 6. – С. 1513–1516.

7. Тареева И.Е. Почечнокаменная болезнь: руководство для врачей / под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – С. 413–421.

8. Чекман І.С. Фітотерапія: експериментально-клінічний аспект / І.С. Чекман // Експерим. і клініч. медицина. – 2007. – № 1. – С. 11–14.

9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

10. Flavonoids: prospective drug candidates / L.H. Cazarolli, L. Zanatta, E.H. Alberton [et al.] // Mini Reviews in Medicinal Chemistry. – 2008. – Vol. 8, N 13. – P. 1429–1440.

## REFERENCES

1. Toropova AA, Batotcirenova ET, Olejnikov DN. [Antioxidant activity of dry groundwater bodies extract *Astragalus membranaceus* and its fractions]. *Siberian Medical Journal*. 2012;114(7):107–9. Russian.

2. Stefanov AV. [Preclinical drugs studies: method. rivers.]. 2002;528. Russian.

3. Makarova MN. [Bioavailability and metabolism of flavonoids]. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2011;74(6):33–40. Russian.

4. Popov AM, Krivoshapko ON, Artyukova AA. [Mechanisms of protective pharmacological activity of flavonoids]. *Biopharmaceutical magazine*. 2012;4(4):27–41. Russian.

5. Rebrov OU. [Statistical analysis of medical data. Application software package Statistica (4th ed.)]. 2006;312. Russian.

6. Rybolovlev YR, Rybolovlev RS. [Dosage of substances for mammalian by constants of biological activity]. 1979;6:1513–16. Russian.

7. Tareeva IE. [Kidney Disease: A Guide for doctors]. 2000;413–21. Russian.

8. Chekman IS. [Fitotherapy: experimental-clinic aspect]. *Експериментална і клінічна медицина*. 2007;1:11–14. Ukrainian.

9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Council of Europe, Strasbourg. 1986;52.

10. Cazarolli LH, Zanatta L, Alberton EH. Flavonoids: prospective drug candidates. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2008;8(13):1429–40.

Стаття надійшла до редакції  
26.03.2015



УДК 612.349.8:615.015.8:613.25

**Т.О. Перцева,  
М.К. Рокутова**

## ВПЛИВ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ НА РЕНАЛЬНУ ФУНКЦІЮ В ОСІБ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра факультетської терапії та ендокринології  
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О. Перцева)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of therapy and endocrinology  
Dzerginsky str. 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: m\_sheihova@mail.ru

**Ключові слова:** інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, абдомінальне ожиріння, ренальна дисфункція, регресійний аналіз

**Key words:** insulin resistance, hyperinsulinemia, abdominal obesity, renal dysfunction, regression analysis

**Реферат.** Влияние инсулинорезистентности на ренальную функцию у лиц с абдоминальным ожирением. **Перцева Т.А., Рокутова М.К.** Цель исследования – оценить роль инсулинорезистентности в развитии начальных проявлений поражения почек у больных с абдоминальным ожирением. Обследован 61 пациент (I группа) молодого возраста с ожирением I-III степени, без сахарного диабета 1-го или 2-го типа. В состав контрольных групп вошли 12 пациентов, которые по результатам обследования были признаны практически здоровыми (II группа), 10 больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа (III группа) и 10 лиц с неосложненной артериальной гипертензией без абдоминального ожирения и сахарного диабета. Изучено влияние гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на показатели функционального состояния почек (скорость клубочковой фильтрации, протеин мочи, альбумин мочи,  $\beta_2$ -микроглобулин мочи, а также соотношения - альбумин мочи/креатинин мочи,  $\beta_2$ -микроглобулин мочи/креатинин мочи). Для пациентов основной группы, групп пациентов с СД 2-го типа и неосложненной АГ характерны нарушения в виде гиперинсулинемии и повышения индекса инсулинорезистентности. Статистический анализ показал наличие достоверных корреляционных связей между показателями тощакового инсулина, индекса ИР и функционального состояния почек у лиц с абдоминальным ожирением. Проведенный регрессионный анализ подтвердил закономерность между уровнем инсулинорезистентности и основными показателями ренальной функции (СКФ, МАУ,  $\beta_2$ -микроглобулинурия, соотношение  $\beta_2$ -микроглобулин мочи/креатинин мочи). У пациентов с абдоминальным ожирением выявлены нарушения в виде гиперинсулинемии и повышения индекса инсулинорезистентности  $\text{НОМА-IR} > 2,77$ . Наблюдали достоверные корреляционные связи между уровнями тощакового инсулина, индексом инсулинорезистентности и показателями функционального состояния почек. В регрессионном анализе установлена предикторная роль инсулинорезистентности в формировании ренальной дисфункции у лиц с абдоминальным ожирением. Доказана необходимость исследования состояния инсулинорезистентности у больных с ожирением-ассоциированной нефропатией для подбора адекватной патогенетической терапии, прогнозирования течения ренальной дисфункции и предупреждения развития сопутствующих метаболических нарушений.

**Abstract.** Influence of insulin resistance on renal function in patients with abdominal obesity. **Pertseva T.O., Rokutova M.K.** The purpose of the study - to assess the role of insulin resistance in the development of initial manifestations of renal disease in patients with abdominal obesity. Materials and methods – 61 patients (I group) young with obesity, I-III degree, without diabetes 1 or type 2 were examined. The structure of the control group included 12 patients who were considered to be relatively healthy (II group), 10 patients with newly diagnosed type 2 diabetes (III group) and 10 individuals with uncomplicated hypertension without abdominal obesity and diabetes. The effect of hyperinsulinemia and insulin resistance indices on renal function (glomerular filtration rate, urine protein, urine albumin, urine  $\beta_2$ -microglobulin, and relations - urine albumin / creatinine urine,  $\beta_2$ -microglobulin urine/urine creatine) was studied. Results and discussion. Main group of patients, group of patients with diabetes type 2 and uncomplicated hypertension is characterized by disturbances in the form of hyperinsulinemia and increased insulin resistance index. Statistical analysis showed significant relationships between indicators of fasting insulin, IR index and renal function in patients with abdominal obesity. Regression analysis confirmed the pattern between the level of insulin resistance and the main indicators of renal function (GFR, MAU,  $\beta_2$ -microglobulinuria and increased ratio  $\beta_2$ -microglobulin/urine creatinine). Conclusions. In patients with abdominal obesity disorders in the form of hyperinsulinemia and increased insulin resistance index of  $\text{НОМА-IR} > 2,77$  were revealed. Significant correlation connections between levels of fasting insulin, insulin resistance index and indicators of renal function were observed. In

*regression analysis predictive role of insulin resistance in the formation of renal dysfunction in patients with abdominal obesity was established. The necessity of studying the state of insulin resistance in patients with obesity-associated nephropathy for the selection of adequate pathogenetic therapy, prognosis of renal dysfunction and prevention of the development of related metabolic disorders.*

Ожиріння є актуальною проблемою сучасної медицини, соціальне значення якої визначається наслідками та ускладненнями захворювання. Підвищення маси тіла - один з доведених факторів ризику артеріальної гіпертензії (АГ), інсулінорезистентності (ІР), ішемічної хвороби серця (ІХС), атеросклерозу. Негативний вплив ожиріння, інсулінорезистентності та компонентів метаболічного синдрому на хронічну хворобу нирок (ХХН) широко описаний у літературі, але прямий вплив інсулінорезистентності на ренальну функцію в осіб з абдомінальним ожирінням залишається дискусійним [1-14].

Мета дослідження – оцінити роль інсулінорезистентності в розвитку початкових проявів ураження нирок у хворих на абдомінальне ожиріння.

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

У зв'язку з поставленими задачами було обстежено 93 пацієнти - 61 особа І (основної) групи та 32 пацієнти контрольних груп. До основної групи віднесли хворих молодого віку (від 15 до 45 років згідно з рекомендаціями ВООЗ) з ожирінням І-ІІІ ст. (згідно з класифікацією IDF, 2005) без ЦД 1-го або 2-го типу. Середній вік хворих І групи становив  $28,0 \pm 1,0$  року, серед них чоловіків - 29 (47,5%) осіб, жінок – 32 (52,5%).

Контрольні групи склали: ІІ група - 12 осіб аналогічного віку, які в результаті проведення клінічних і додаткових досліджень були визнані практично здоровими, з нормотонією та ІМТ  $19-24 \text{ кг/м}^2$ ; ІІІ група – 10 пацієнтів з вперше виявленим ЦД 2-го типу (згідно з класифікацією IDF, 2005); ІV група – 10 осіб з неускладненою АГ І ступеня І-ІІ стадії (згідно з класифікацією ESH/ECH, 2007) без абдомінального ожиріння та ЦД 2-го типу.

Крім використання загальноклінічних методів дослідження, проводили антропометрію, електрокардіографію, ультразвукове дослідження нирок, визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за допомогою проби Реберга-Тарєєва без поправки на площу поверхні тіла, імунореактивного інсуліну, альбуміну, протеїну та  $\beta_2$ -мікроглобуліну сечі, розрахунок індексу інсулінорезистентності НОМА-ІР, співвідношень альбумін сечі/креатинін сечі, протеїн сечі/креатинін сечі,  $\beta_2$ -мікроглобулін сечі/креатинін сечі.

Імунореактивний інсулін визначали за допомогою ензимзв'язаного імуносорбентного аналізу (ELISA) на планшетному фотометрі "Humareader" (Human, Німеччина) при довжині хвилі 630 нм. Результат отримували в таких одиницях виміру: ІРІ - мкМО/мл.

Рівень ІР розраховувався за формулою:

$$\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{інсулін} \times \text{глюкоза}}{22,5}$$

За граничне значення ІР відповідно до рекомендацій E. Vonoga і співавторів приймали НОМА-ІР рівний 2,77, що відповідає нижньому рівню верхнього квінтелю розподілу значень НОМА-ІР у здорових осіб європейської раси з нормальною масою тіла.

Альбумін, протеїн та  $\beta_2$ -мікроглобулін сечі визначали імунотурбідиметричним методом на планшетному фотометрі "Humareader" (Human, Німеччина) при довжині хвилі 630 нм. Співвідношення протеїн сечі/креатинін сечі (мг/г) визначали як відношення протеїну сечі (мг/24 години) до креатиніну сечі (г/24 години). Співвідношення альбумін сечі/креатинін сечі (мг/г) розраховували як відношення альбуміну сечі (мг/24 години) до креатиніну сечі (г/24 години); співвідношення  $\beta_2$ -мікроглобулін сечі/креатинін сечі (мкг/г) – як відношення  $\beta_2$ -мікроглобуліну сечі (мкг/мл) до креатиніну сечі (г/24 години).

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом сертифікованих прикладних програм "Statistica 6.1, серійний номер AGAR 909E415822FA" та "Microsoft Excel". При описанні кількісних ознак дані були представлені у вигляді медіани (Me) та межінтерквартильного відрізка [25%;75%], для якісних – в абсолютних числах та відсотках, визначено мінімальне й максимальне значення по кожному показнику. Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл використовували одно-вибірковий тест Колмогорова-Смірнова. Для оцінки взаємозв'язку між показниками проведено кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r). Рівень значущості вважали достовірним при  $p < 0,05$ . Множинний логістичний регресійний аналіз був використаний для виявлення предикторів,

асоційованих з показниками ренальної дисфункції.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз отриманих даних показав, що для досліджуваних пацієнтів основної групи, груп хворих з вперше виявленим ЦД 2-го типу та неускладненою АГ характерні порушення у вигляді гіперінсулінемії та підвищення індексу інсулінорезистентності. Згідно з даними нашого дослідження, у всіх пацієнтів III групи (ЦД 2-го типу) виявили гіперінсулінемію та виражену інсулінорезистентність. У групі осіб з абдомінальним ожирінням у 4/5 осіб – гіперінсулінемію

та практично у всіх хворих – помірну інсулінорезистентність. У групі пацієнтів з неускладненою АГ при нормальних величинах інсуліну, глікемії натще та глікемії після вуглеводного навантаження виявили граничну інсулінорезистентність (табл. 1, 2).

Максимальними величинами тощакового інсуліну та індексу ІР характеризується група хворих з вперше виявленим ЦД 2-го типу (індекс ІР – 15,2 [10,5;26,1] ) та мінімальними величинами цих показників – контрольна група (індекс ІР – 2,3 [2,1;2,5]).

*Таблиця 1*

**Характеристика тощакової інсулінемії та індексу ІР у групах досліджуваних осіб**

Показник	I група (основна), n=61	II група контролю, n=12	III група (ЦД), n=10	IV група (АГ), n=10
Рівень тощакового інсуліну, мкОД/мл	32,6 [28,2;45,3]	13,0 [11,4;15,8]	36,5 [28,9;44,2]	16,8 [14,1;19,7]
Кількість осіб з гіперінсулінемією, %	52 (85,2%)	0	10 (100%)	0
Рівень показника ІР, НОМА-ІР	8,2 [6,0;12,1]	2,3 [2,1;2,5]	15,2 [10,5;26,1]	3,5 [2,9;3,9]
Кількість осіб з підвищеним індексом ІР, %	60 (98,4%)	0	10 (100%)	8 (80%)

Визначення предикторів формування ренальної дисфункції в групах досліджуваних хворих провели після виконання розрахунку кореляційно-регресійних моделей зв'язків із досліджуваними параметрами вуглеводного обміну (табл. 3). Статистичний аналіз продемонстрував наявність достовірних помірних кореляційних зв'язків між показниками тощакового інсуліну, індексу ІР та функціонального стану нирок у пацієнтів з абдомінальним ожирінням.

У групі пацієнтів з ЦД 2-го типу достовірних кореляційних зв'язків між показниками вуглеводного обміну та функціонального стану нирок не спостерігали, можливо, через невелику кількість хворих та варіабельність показників вуглеводного обміну.

*Таблиця 3*

**Кореляційні зв'язки між величинами тощакового інсуліну, індексу ІР та показниками функціонального стану нирок в осіб з абдомінальним ожирінням (p<0,001)**

Пари в регресійному зв'язку	Інсулін	Індекс ІР, НОМА-ІР
ШКФ	r=0,64	r=0,65
Альбумін сечі	r=0,72	r=0,73
β <sub>2</sub> -мг сечі	r=0,61	r=0,63
Ал/Кр сечі	r=0,63	r=0,64
β <sub>2</sub> -мг/Кр сечі	r=0,56	r=0,57

*Таблиця 2*

**Міжгрупові порівняння основних показників вуглеводного обміну за критерієм Краскела-Уоліса**

Показник	χ <sup>2</sup>	Критерій Краскела-Уоліса
Інсулін	49,8	p<0,001
ІР, НОМА-ІР	55,3	p<0,001



При проведенні кореляційного аналізу виявлена пряма помірна достовірна кореляційна залежність між показниками величин альбуміну сечі,  $\beta_2$ -мікроглобуліну сечі та показниками глюкози натще ( $r=0,65$ ,  $p<0,001$  і  $r=0,65$ ,  $p<0,001$ ); між показниками глікемії після вуглеводного навантаження та співвідношення  $\beta_2$ -мг/креатинін сечі ( $r=0,67$ ,  $p<0,001$ ); між індексом інсулінорезистентності та показниками величин альбуміну сечі,  $\beta_2$ -мікроглобуліну сечі ( $r=0,76$ ,  $p<0,001$  і  $r=0,74$ ,  $p<0,001$ ) у пацієнтів з неускладненою АГ.

Аналогічні дані отримав Melsom T. et al., 2011, які продемонстрували у своєму дослідженні підвищення ШКФ зі збільшенням рівнів глюкози крові незалежно від віку, статі, ІМТ, АТ, паління і рівнів інсуліну з початковим рівнем глюкози – 5,4 ммоль/л. У розвитку гломерулярної гіперфільтрації, асоційованої з гіперглікемією, відзначена ключова роль підвищеної реабсорбції натрію в проксимальних канальцях нирок, а також додаткових факторів, таких, як гіперсимпатикотонія, оксидативний стрес, активація РААС та інших [9].

У своїх роботах Chagnac A. et al., 2008, відмітили, що до основних механізмів, які викликають гломерулярну гіперфільтрацію, відносять, окрім гіперсимпатикотонії й активації РААС, синдром інсулінорезистентності. Wuerzner G. та інші дослідники, 2010, показали, що гіперінсулінемія

й інсулінорезистентність є медіаторами гломерулярної гіперфільтрації і ренального ушкодження при ожирінні [10, 13].

Pallaniappan L. et al., 2003, виявили значний зв'язок між МАУ й інсулінорезистентністю або підвищеними рівнями глюкози крові, а також довели центральну роль інсулінорезистентності в розвитку метаболічного синдрому й у збільшенні серцево-судинного ризику в осіб з масивною альбумінурією. Дослідники віднесли підвищений гломерулярний гемодинамічний тиск і ендотеліальну дисфункцію до механізмів, які, можливо, пов'язують гіперінсулінемію і масивну МАУ. Wuerzner G. та інші дослідники, 2010, показали, що гіперінсулінемія й інсулінорезистентність є медіаторами ренального ушкодження при ожирінні [7, 11].

Наше дослідження підтвердило закономірність між рівнем інсулінорезистентності та основними показниками ренальної функції (ШКФ, МАУ,  $\beta_2$ -мікроглобулінурія, співвідношення  $\beta_2$ -мг/Кр сечі) у пацієнтів з абдомінальним ожирінням. Отже, у цієї категорії осіб було констатовано залежність основних маркерів ожиріння-асоційованої нефропатії від рівня інсулінорезистентності. Проведені розрахунки достовірно довели предикторну роль інсулінорезистентності у формуванні ренальної дисфункції в пацієнтів з абдомінальним ожирінням. Результати наведені на рис. 1-4.

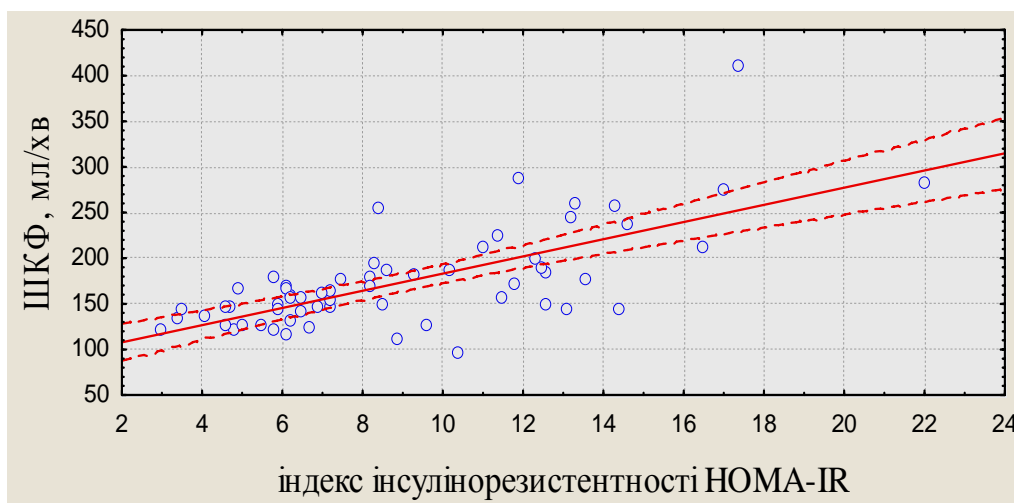
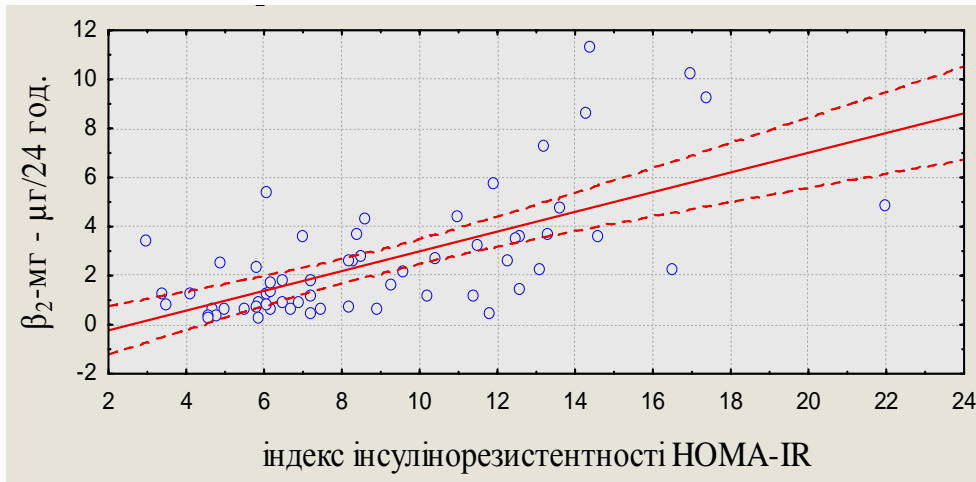
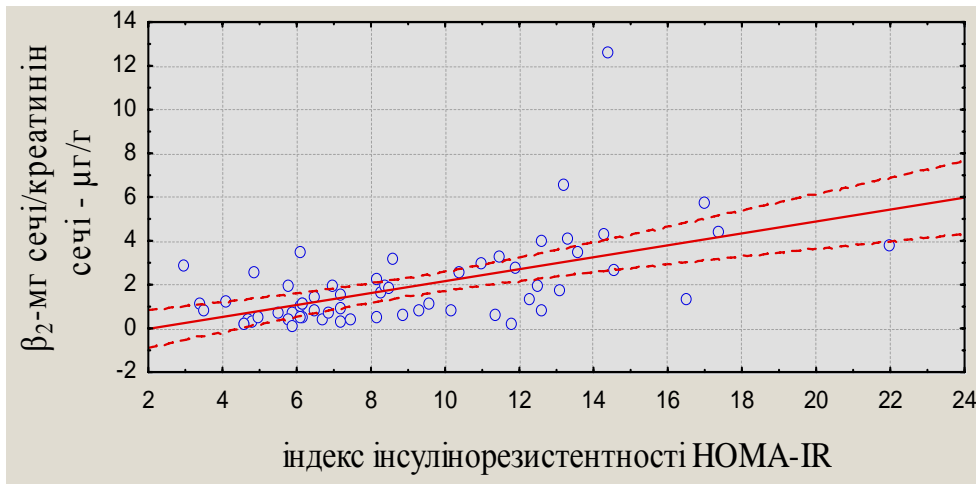


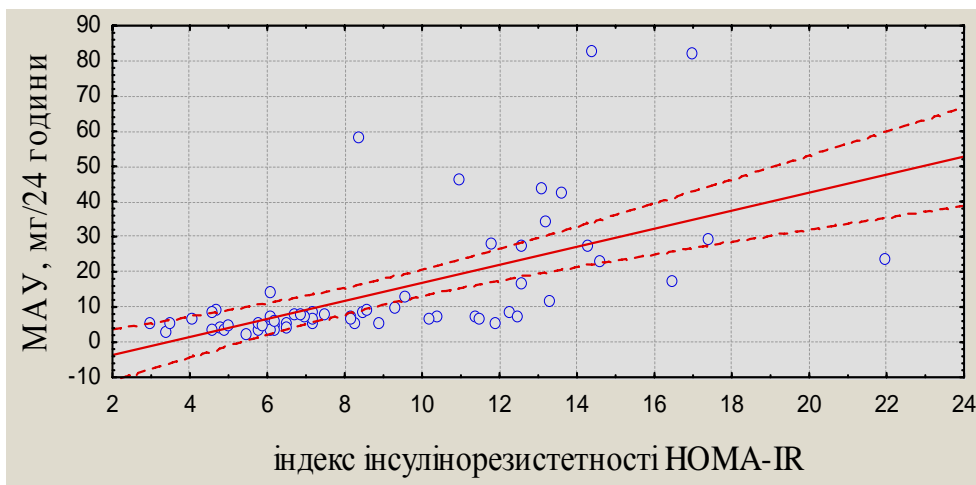
Рис. 1. Залежність ШКФ від рівня інсулінорезистентності в пацієнтів з абдомінальним ожирінням



**Рис. 2.** Залежність  $\beta_2$ -мікроглобуліну сечі від рівня інсулінорезистентності в групі осіб з абдомінальним ожирінням



**Рис. 3.** Залежність співвідношення  $\beta_2$ -мг/Кр сечі від рівня інсулінорезистентності в осіб з абдомінальним ожирінням



**Рис. 4.** Залежність альбуміну сечі від рівня інсулінорезистентності в групі осіб з абдомінальним ожирінням

## ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з абдомінальним ожирінням та початковими порушеннями ренальної функції виявлені порушення у вигляді гіперінсулінемії та підвищення рівня індексу інсулінорезистентності НОМА-IR >2,77.

2. Спостерігали достовірні кореляційні зв'язки між рівнями тощакового інсуліну крові, індексу інсулінорезистентності та показниками функціонального стану нирок.

3. У регресійному аналізі встановили предикторну роль інсулінорезистентності у формуванні ренальної дисфункції в осіб з абдомінальним ожирінням.

4. Доведена необхідність дослідження стану інсулінорезистентності у хворих з ожиріння-асоційованою гломерулопатією для підбору адекватної патогенетичної терапії, прогнозування подальшого перебігу ренальної дисфункції та запобігання розвитку супутніх метаболічних зрушень.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects / S. J. Pinto-Sietsma, G. Navis, W. M. Janssen [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – P. 733–41.

2. Association between obesity and kidney disease: a systemic review and meta-analysis / Y. Wang, X. Chen, Y. Song [et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 73. – P. 19–33.

3. Body mass index is associated with increased creatinine clearance by a mechanism independent of body fat distribution / F. Gerchman, J. Tong, M. Kristina [et al.] // *J. Clin. Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 94, N 10. – P. 3781–3788.

4. Cigarette smoking and the association with glomerular hyperfiltration and proteinuria in healthy middle-aged men / I. Maeda, T. Hayashi, K.K. Sato [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 6, N 10. – P. 2462–2469.

5. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis / M. Praga, E. Hernandez, E. Morales [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16. – P. 1790–1798.

6. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index / J. Ribstein, J. C. Verhave, P. Fesler [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 46. – P. 233–241.

7. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk / M. Tomaszewski, F. J. Charchar, C. Maric [et al.] // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71. – P. 816–821.

8. Hall J. E. The kidney, hypertension and obesity / J. E. Hall // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41. – P. 625–633.

9. Impaired fasting glucose is associated with renal hyperfiltration in the general population / T. Melsom, U. Mathisen, O. Ingebretsen [et al.] // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34, N 7. – P. 1546–1551.

10. Marked association between obesity and glomerular hyperfiltration: a cross-sectional study in an African population / G. Wuerzner, M. Pruijm, M. Maillard [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 56, N 2. – P. 303–312.

11. Naumnik B. Renal consequences of obesity / B. Naumnik, M. Mysliwiec // *Med. Sci. Monit.* – 2010. – Vol. 16, N 8. – P. 163–170.

12. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease / *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 49, Suppl. 2. – P. 1–180.

13. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption / A. Chagnac, M. Herman, B. Zingerman [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 3946–3952.

14. Wolf G. After all those fat years: renal consequences of obesity / G. Wolf // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18. – P. 2471–2474.

## REFERENCES

1. Chagnac A, Herman M, Zingerman B. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008;23:3946–52.

2. Gerchman F, Tong J, Kristina M. Body mass index is associated with increased creatinine clearance by a mechanism independent of body fat distribution. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3781–8.

3. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension.* 2003;41:625–33.

4. Maeda I, Hayashi T, Sato KK. Cigarette smoking and the association with glomerular hyperfiltration and proteinuria in healthy middle-aged men. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;6(10):2462–9.

5. Melsom T, Mathisen U, Ingebretsen O. Impaired fasting glucose is associated with renal hyperfiltration in the general population. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1546–51.

6. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2007;49(2):1–180.

7. Naumnik B. Renal consequences of obesity. *Med. Sci. Monit.* 2010;16(8):163–70.

8. Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am. J. Kidney Dis.* 2003;41:733–41.

9. Praga M, Hernandez E, Morales E. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001;16:1790–8.
10. Ribstein J, Verhave JC, Fesler P. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am. J. Kidney Dis.* 2005;46:233–41.
11. Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk. *Kidney Int.* 2007;71:816–21.
12. Wang Y, Chen X, Song Y. Association between obesity and kidney disease: a systemic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2008;73:19–33.
13. Wolf G. After all those fat years: renal consequences of obesity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003;18:2471–4.
14. Wuerzner G, Pruijm M, Maillard M. Marked association between obesity and glomerular hyperfiltration: a cross-sectional study in an African population. *Am. J. Kidney Dis.* 2010;56(2):303–12.

Стаття надійшла до редакції  
20.03.2015



УДК 616.24-007.272-036.1-002.1-071.3-08

**К.Ю. Гашинова**

### **КЛІНІКО-АНТРОПОМЕТРИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ АМБУЛАТОРНИХ ХВОРИХ НА ХОЗЛ, ЯКІ НАЛЕЖАТЬ ДО РІЗНИХ ГРУП ТА ВІДРІЗНЯЮТЬСЯ ТЯЖКІСТЮ ОБСТРУКЦІЇ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра факультетської терапії та ендокринології  
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О. Перцева)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: gashynova@mail.ru*

**Ключові слова:** ХОЗЛ, класифікація, клініко-антропометричні характеристики  
**Key words:** COPD, classification, clinical and anthropometric characteristics

**Реферат.** Клініко-антропометрические характеристики амбулаторных больных ХОБЛ, принадлежащих к разным группам и отличающихся тяжестью обструкции дыхательных путей. Гашинова Е.Ю. Целью исследования было сравнение клиничко-антропометрических характеристик больных ХОБЛ, отличающихся по степени бронхиальной обструкции и относящихся к группам А, В, С, D по классификации GOLD, 2011. Обследовано 112 амбулаторных больных ХОБЛ в фазе ремиссии. У всех пациентов регистрировались антропометрические данные, рассчитывался индекс массы тела, изучался медицинский анамнез, оценивалась одышка по шкале mMRC, проводилась спирометрия. Подтверждено, что амбулаторные больные с ХОБЛ – это разнородная группа, в которой большинство составляют лица с умеренной (48,22 %) и тяжелой (30,36 %) обструкцией дыхательных путей. Несмотря на подавляющее большинство мужчин среди амбулаторных больных, установлено, что процент женщин достоверно ( $p = 0,002$ ) выше среди пациентов с легкой и умеренной обструкцией ( $22,58 \pm 5,31$  %) по сравнению с лицами с тяжелой или очень тяжелой степенью ограничения воздушного потока в дыхательных путях ( $6,00 \pm 3,36$  %). Больные с тяжелой и очень тяжелой обструкцией имеют достоверно больший возраст ( $p = 0,024$ ). В то же время при распределении пациентов по классификации GOLD, 2011, все группы больных не отличаются ни по одному из антропометрических

показателів, в том числі по полу і по віксту ( $p > 0,050$ ). Респределенне болыных по групам риска будучих обострених не являється зеркальним отраженнем градації в соответствии со степенью обструкції дыхательных путей. Каждый второй ( $50,00 \pm 4,43$  % случаев) пациент входит в группу C и каждый десятый ( $10,20 \pm 4,32$  %) относится к группе D не по степени бронхообструкції, а по количеству обострених в течение прошлого года. Поэтому в дальнейших исследованиях целесообразно использование обоих принципов классификации больных.

**Abstract. Clinical-anthropometric characteristics of COPD outpatients belonging to the different groups and having different severity of airway obstruction. Gashynova K.Y.** *The aim of the study was to compare the clinical and anthropometric characteristics of patients with COPD, which differ in the degree of airways obstruction and belong to groups A, B, C, D in accordance with GOLD, 2011 classification. A total of 112 ambulatory COPD patients in remission made the study sample. Anthropometric data, body mass index, medical history, dyspnea by mMRC scale, and spirometry was performed for all patients. There was confirmed that outpatients with COPD is a heterogeneous group, in which the majority are those with moderate (48.22 %) and severe (30.36 %), airway obstruction. Despite the vast majority of men among outpatients, the percentage of women among patients with mild to moderate obstruction ( $22.58 \pm 5.31$  %) was significantly higher ( $p=0.002$ ) as compared with those with severe or very severe limitation of airflow ( $6.00 \pm 3.36$  %). Patients with severe and very severe obstruction were of significantly older age ( $p = 0.024$ ). At the same time, the distribution of patients according to the GOLD, 2011 classification, demonstrate that all groups did not differ on any of the anthropometric indicators, including gender and age ( $p > 0.050$ ). Distribution of patients by groups with different risk for future exacerbations is not a mirror image of gradation in accordance with the degree of airway obstruction. Every second ( $50.00 \pm 4.43$  % of cases) patient is included in group C and every tenth ( $10.20 \pm 4.32$  %) belongs to the group D not due to degree of bronchial obstruction, but due to the number of exacerbations in the past year. Therefore, in future studies it is advisable to use both principles of patients' classification.*

Результати останніх досліджень підтвердили, що пацієнти з ХОЗЛ з аналогічним ступенем обмеження повітряного потоку відрізняються за клінічними характеристиками, частотою загострень, толерантністю до фізичних навантажень, працездатністю та загальним самопочуттям [5, 6, 8]. Тому у двох останніх редакціях Глобальної ініціативи з діагностики та лікування ХОЗЛ (GOLD) в основу класифікації була покладена багатокомпонентна оцінка стану хворого з урахуванням не тільки показників функції зовнішнього дихання (ФЗД), але й виразності симптомів захворювання, а також визначенням майбутніх ризиків на підставі кількості загострень та/або кількості госпіталізацій через загострення ХОЗЛ протягом минулого року [12]. Аналогічний підхід був запропонований і в Наказі № 555 Міністерства охорони здоров'я України від 27 червня 2013 року [3]. Втім, результати досліджень, що опановані на теперішній час, стосовно використання критеріїв нової класифікації для прогнозування перебігу ХОЗЛ не є однозначними [7, 9, 10, 11, 13]. Тому актуальним вважається аналіз відмінностей між хворими, що були розподілені лише за ступенем обмеження повітряного потоку в дихальних шляхах, з тими, хто був віднесений до різних категорій за принципами нової класифікації.

Метою дослідження було порівняння клініко-антропометричних характеристик хворих на ХОЗЛ, що відрізнялись за ступенем бронхіальної

обструкції, та пацієнтів, які належали до груп А, В, С, D згідно з класифікацією GOLD, 2011.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження були залучені амбулаторні хворі на ХОЗЛ у фазі ремісії, які проходили планове обстеження в регіональному діагностичному центрі «Спіро» при комунальному закладі «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради» з 2007 по 2014 рік. У всіх пацієнтів реєструвались антропометричні дані (стать, вік, зріст, маса), розраховувався індекс маси тіла (ІМТ), вивчався медичний анамнез (тривалість захворювання з моменту вперше задокументованого діагнозу та кількість загострень протягом минулого року), оцінювалась задишка за модифікованою шкалою Британської медичної ради (mMRC) [12]. Усім хворим проводилась спірометрія за допомогою спірографа MasterLab (Viasis, Німеччина) з оцінкою пост-бронходіляційних значень об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), та співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ [1, 14]. Результати, що отримані, були оброблені із застосуванням описової та аналітичної статистики за допомогою програми «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc., USA, серійний № AGAR909 E415822FA) [2, 4].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідження було включено 112 хворих. Серед них було 17 ( $15,18 \pm 3,39$  %) жінок та

95 чоловіків (84,82±3,39 %), які склали переважну ( $p < 0,001$ ) більшість. Середній вік становив 60,80±9,52 року, зріст дорівнював 173,00 [168,00-178,00] см, маса – 79,50 [69,00-94,30] кг, стаж захворювання становив 9,00 [3,00-17,00] років. Контингент досліджуваних був представлений хворими з усіма ступенями тяжкості бронхіальної обструкції, від легкої до дуже тяжкої, тобто виявився досить репрезентативним. Оцікувано, найменшу групу склали хворі з легким ступенем обмеження повітряного потоку (8 осіб, 7,14±2,43 %), оскільки такі пацієнти надзвичайно рідко звертаються за медичною допомогою, тому що або зовсім не мають симптомів, або не вважають їх значущими. Також є сподіваним, що

осіб з дуже тяжким обмеженням повітряного потоку теж було не дуже багато (лише 16, 14,28±3,31 %), адже, зазвичай, такі хворі не є частими відвідувачами амбулаторних медичних установ, але, навпаки, через тяжкий стан. Найчисленнішими у вибірці були хворі з помірною (54 особи, 48,22±4,72 %) та тяжкою (34 особи, 30,36±4,34 %) обструкцією дихальних шляхів. Проте загальна кількість досліджуваних з легкою та помірною тяжкістю у сумі приблизно дорівнювала кількості осіб з тяжкою та дуже тяжкою бронхіальною обструкцією ( $p = 0,109$ ). Дані аналізу антропометричних характеристик хворих з різним ступенем бронхіальної обструкції наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

**Антропометричні дані амбулаторних хворих на ХОЗЛ з різним ступенем тяжкості бронхіальної обструкції**

Показники	Легкий (I) (n = 8)	Помірний (II) (n = 54)	Тяжкий(III) (n = 34)	Дуже тяжкий (IV) (n = 16)
Стать:				
1) чоловіки, n (P±m %)	5 (63,50±17,12)	43 (79,63±5,8)	52 (98,06±2,90)	14 (87,50±8,27)
2) жінки, n (P±m %)	3 (37,50±17,12)	11 (20,37±5,8)	1 (2,94±2,90)	2 (12,50±8,27)
Вік, роки	57,00	60,00	64,00	64,00
Med [25 %-75 %],	[51,50-61,50]	[53,00-65,00]	[59,00-69,00]	[59,50-68,50]
Зріст, см	170,00	173,00	174,00	172,00
Med [25 %-75 %],	[157,50-176,00]	[166,00-179,40]	[170,00-176,00]	[166,00-174,50]
Маса, кг	86,60	83,55	79,15	73,09
Med [25 %-75 %],	[77,25-100,50]	[69,30-93,25]	[64,00-95,55]	[65,20-79,50]
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,00	27,34	27,25	24,56
Med [25 %-75 %],	[26,57-30,99]	[24,49-32,19]	[23,10-32,15]	[23,01-35,63]

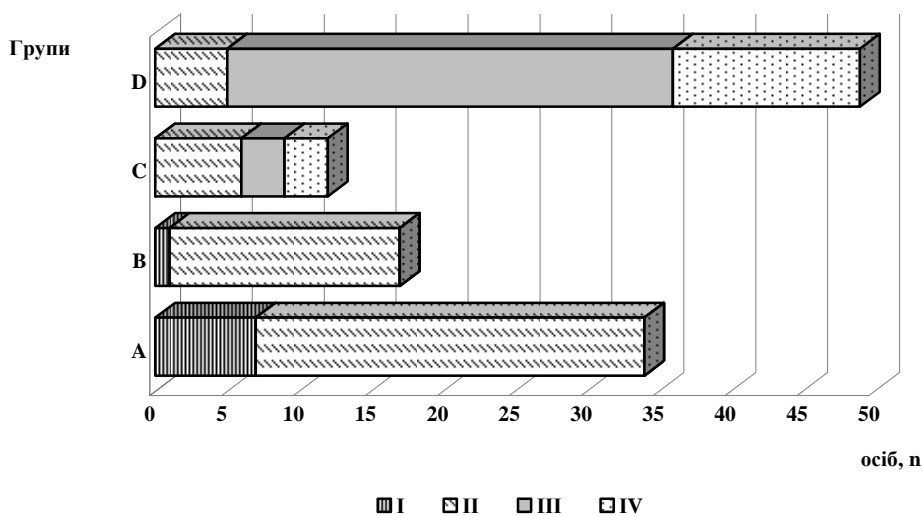
Згідно з отриманими даними, у пацієнтів з різним ступенем тяжкості обструкції не було встановлено значущих відмінностей за зростом ( $p = 0,175$ ), масою тіла ( $p = 0,151$ ) та ІМТ ( $p = 0,651$ ). Хворі також не відрізнялись за стажем захворювання ( $p = 0,065$ ). Але хворі з тяжкою та дуже тяжкою обструкцією були достовірно старішими ( $p = 0,024$ ). Також привертає увагу той факт, що, незважаючи на переважну більшість чоловіків в усіх групах, відсоток жінок був достовірно ( $p = 0,002$ ) більший серед хворих з легкою та помірною обструкцією (22,58±5,31 %) порівняно з хворими з тяжким або дуже тяжким ступенем обмеження повітряного потоку в дихальних шляхах (6,00±3,36 %).

Картина розмежування пацієнтів згідно з критеріями GOLD, 2011 дещо відрізнялась від традиційної градації за ступенями бронхіальної обструкції. Так, майже третина досліджуваних

(34 особи, 30,36±4,34 %) належала до групи А, тобто при легкій або помірній обструкції мала мінімальні симптоми захворювання та не страждала на часті загострення. Але ще більш численними були хворі групи D (49 осіб, 43,75±4,69), які при тяжкій або дуже тяжкій обструкції мали високий ризик загострення та значні клінічні прояви. Тобто найвагомішими у вибірці хворих, які були включені в дослідження, виявились діаметрально протилежні типи пацієнтів. У той же час групи В і С (17 (15,18±3,39 %) та 12 (10,71±2,92 %) осіб відповідно), які були приблизно однаковими ( $p = 0,319$ ), виявились значно ( $p < 0,050$ ) меншими порівняно з групами А або D, хоча в сумі кількість хворих груп В і С становила більше ніж чверть усіх осіб, які знаходились під спостереженням. Втім, питання призначення адекватного лікування саме хворим, у яких ступень

обструкції дихальних шляхів розбігається з виразністю клінічних проявів, є предметом найпалкіших дискусій у сучасній пульмонології. Тому вельми важливим є приділення уваги саме цій досить численній «перехідній» когорті для удосконалення діагностики і прогнозування перебігу ХОЗЛ. Також при аналізі розподілення на категорії хворих, які були залучені в дослідження, встановлено, що кількість пацієнтів з високим або низьким ризиком майбутніх загострень згідно з класифікацією GOLD, 2011, була приблизно однаковою ( $p = 0,182$ ). У той же час хворих, чий симптоми були досить виразними

(В та D), виявилось достовірно ( $p = 0,013$ ) більше, ніж досліджуваних з мінімальними клінічними проявами хвороби (А та С). Оскільки результати градації хворих за групами ризику майбутніх загострень не були дзеркальним відбитком розподілення відповідно до ступеня обструкції дихальних шляхів, цікавим видалось проаналізувати, за якими саме критеріями пацієнти були віднесені до певної групи. Для цього було визначено кількість пацієнтів з тим чи іншим ступенем бронхіальної обструкції у кожній з груп (рис.).



#### Нааявність хворих на ХОЗЛ з різним ступенем бронхіальної обструкції у групах А, В, С, D

Згідно з отриманими даними, переважна ( $p = 0,003$ ) більшість хворих з легкою обструкцією (7 осіб) очікувано належала до групи А, тобто мала мінімальні прояви ХОЗЛ або зовсім не пред'являла скарг. Лише один із хворих з бронхіальною обструкцією I ступеня вже мав виразні симптоми захворювання, тому був віднесений до групи В. В обох групах хворих з низькою імовірністю майбутніх загострень достовірно ( $p < 0,001$ ) переважали пацієнти з помірною обструкцією (27 осіб ( $79,41 \pm 6,93$  % від кількості хворих у групі) належало до категорії А та 16 осіб ( $94,12 \pm 5,71$  % від кількості хворих у групі) – до категорії В,  $p = 0,173$ ), що було очікувано для останньої, але досить несподівано відносно групи А.

Такі дані підтверджують факт, що при існуючій помірній обструкції дихальних шляхів доволі вагома кількість хворих не відзначає значущих клінічних проявів, не страждає від частих загострень і тому нерідко залишається без будь-якого лікування та медичної допомоги. Але ще

цікавіші дані були отримані при аналізі критеріїв відношення пацієнтів до категорій з високим ризиком майбутніх загострень. Так, хворі з усього лише помірним обмеженням прохідності дихальних шляхів склали половину (6 осіб ( $50,00 \pm 14,43$  %)) від тих, хто був віднесений до групи С, і, навіть у самій «тяжкій» групі D такі пацієнти не були малочисленими (5 хворих ( $10,20 \pm 4,32$  %)). Отже, отримані дані підтверджують існування ймовірного ризику несприятливих подій у суб'єктів навіть з нетяжкою бронхіальною обструкцією. Слід зазначити, що, на відміну від усіх інших груп, серед пацієнтів, які були віднесені до категорії D, достовірно ( $p = 0,009$ ) переважали особи з тяжким обмеженням повітряного потоку ( $n = 31$ , ( $63,27 \pm 6,89$  %)). У групі С таких пацієнтів було 3 ( $25,00 \pm 12,50$  %). Хворі з IV ступенем порушення прохідності дихальних шляхів були як у групі С ( $n = 3$ , ( $25,00 \pm 12,50$  %)), так і серед осіб, які були віднесені до групи D ( $n = 13$ , ( $26,53 \pm 6,31$  %)). Відтак, серед осіб з високим ризиком загострень

ХОЗЛ хворі з дуже тяжкою обструкцією складають приблизно чверть, незалежно від того, до якої категорії (С чи D) вони належать. Таким чином, кожний другий (50,00±14,43 % випадків) хворий відповідає ознакам групи С і кожний десятий (10,20±4,32 %) належить до групи D не за ступенем бронхообструкції, а за кількістю загострень протягом минулого року. Тому при

проведенні подальших досліджень вважається доцільним використання обох принципів класифікування хворих.

Також доцільним вважалось встановити, чи існують відмінності в антропометричних характеристиках хворих, які належали до різних груп ризику майбутніх загострень (табл. 2).

Таблиця 2

**Антропометричні дані хворих на ХОЗЛ, які належать до різних груп**

Показники	A (n = 34)	B (n = 17)	C (n = 12)	D (n = 49)
<b>Стать:</b>				
1) чоловіки, n (P±m %)	27 (79,41±6,93)	13 (76,47±10,29)	11 (91,67±7,98)	44 (89,80±4,32)
2) жінки, n (P±m %)	7 (20,59±6,93)	4 (23,53±10,29)	1 (8,33±7,98)	5 (10,20±4,32)
<b>Вік, роки</b>	<b>61,00</b>	<b>60,00</b>	<b>61,58</b>	<b>64,00</b>
Med [25 %-75 %],	[53,00-65,00]	[55,00-63,00]	[55,50-71,50]	[59,00-68,00]
<b>Зріст</b>	<b>171,00</b>	<b>175,00</b>	<b>171,64</b>	<b>174,00</b>
Med [25 %-75 %], см	[164,50-178,50]	[165,00-178,40]	[168,00-175,00]	[170,00-176,00]
<b>Маса, кг</b>	<b>83,20</b>	<b>85,00</b>	<b>81,60</b>	<b>76,00</b>
Med [25 %-75 %],	[69,45-93,25]	[73,00-91,00]	[69,35-98,35]	[63,35-93,00]
<b>ІМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	<b>26,77</b>	<b>28,72</b>	<b>24,78</b>	<b>24,40</b>
Med [25 %-75 %],	[24,49-30,42]	[25,52-32,19]	[23,32-35,63]	[23,10-31,30]

У пацієнтів, які належали до різних груп, не було встановлено значущих відмінностей за віком (p = 0,310) та зростом (p = 0,773). Хоча хворі групи D мали дещо нижчу масу тіла та ІМТ, такі відмінності також не були достовірними (p = 0,496 та p = 0,479 відповідно). Хворі різних груп не відрізнялись за стажем захворювання (p = 0,054). У кожній з груп чоловіки складали переважну більшість. При тому статевий склад був приблизно однаковий (p > 0,05) в усіх категоріях хворих. Тобто антропометричні характеристики не були пов'язані з тим, до якої категорії належали хворі. Таким чином, як пацієнти з різним ступенем обструкції дихальних шляхів, так і пацієнти, які належать до різних груп, є порівняними за зростом, вагою, ІМТ та стажем захворювання. Однак при градації хворих з урахуванням лише ступеня обмеження повітряного потоку визначаються відмінності за відсотком жінок та віком у групах з тяжким та нетяжким перебігом. У той же час при розподіленні пацієнтів згідно з класифікацією GOLD, 2011, усі групи пацієнтів порівняні також і за статтю, і за віком.

**ВИСНОВКИ**

1. Підтверджено, що амбулаторні хворі на ХОЗЛ – це різнорідна група пацієнтів, у якій більшість складають особи з помірною (48,22 %) і

і тяжкою (30,36 %) обструкцією дихальних шляхів.

2. Незважаючи на традиційну переважну більшість чоловіків серед амбулаторних хворих, встановлено, що відсоток жінок достовірно (p = 0,002) вищий серед пацієнтів з легкою та помірною обструкцією (22,58±5,31%) порівняно з хворими з тяжким або дуже тяжким ступенем обмеження повітряного потоку у дихальних шляхах (6,00±3,36%). При тому хворі з тяжкою та дуже тяжкою обструкцією є достовірно старішими (p = 0,024). У той же час при розподіленні пацієнтів згідно з класифікацією GOLD, 2011, усі групи не відрізняються за жодним з антропометричних показників, у тому числі ані за статтю, ані за віком.

3. Розподіл хворих за групами ризику майбутніх загострень згідно з редакцією GOLD, 2011 та Наказом № 555 МОЗ України від 27 червня 2013 року не є дзеркальним відбитком градації відповідно до ступеня обструкції дихальних шляхів. Кожний другий (50,00±14,43 % випадків) пацієнт відповідає групі С і кожний десятий (10,20±4,32 %) належить до групи D не за ступенем бронхообструкції, а за кількістю загострень протягом минулого року. Тому в подальших дослідженнях вважається доцільним використання обох принципів класифікування хворих.



## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Інструментальні методи дослідження функції зовнішнього дихання при захворюваннях бронхолегеневої системи: метод. рекомендації / Ю.М. Мос-товий, Т.В. Константинович-Чічерельо, О.М. Колошко, Л. В. Распутіна. – Вінниця, 2000. – 36 с.
2. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Губенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
3. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія": Наказ МОЗ України №555 від 27.06.2013 р. / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. – К., 2013. – 3 с.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиасфера, 2002. – 312 с.
5. Фещенко Ю.И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / Ю.И. Фещенко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2012. – № 2. – С. 6–8.
6. Burgel P.-R. Identification of Clinical Phenotypes Using Cluster Analyses in COPD Patients with Multiple Comorbidities [Electronic Resource] / Pierre-Régis Burgel, Jean-Louis Paillasseur, and Nicolas Roche // Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. – 2014. – Article ID 420134, 9 pages. – Режим доступу : <http://dx.doi.org/10.1155/2014/420134>
7. Calverley P.M.A. The ABCD of GOLD made clear / P. M. A. Calverley // Eur. Resp. J. – 2013. – Vol. 42. – P. 1163–1165.
8. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort / A. Agusti, P.M.A. Calverley, B. Celli [et al.] // Resp. Research. – 2010. – Vol. 11. – Article 122.
9. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort / A. Agusti, L.D. Edwards, B. Celli [et al.] // Eur. Resp. J. – 2013. – Vol. 42. – P. 636–646.
10. Comparison of 2011 and 2007 Global initiative for chronic obstructive lung disease guidelines for predicting mortality and hospitalization / A. Johannessen, R.M. Nilsen, M. Storebo [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 188. – P. 51–59.
11. Distribution and Prognostic Validity of the New Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Grading Classification / J. B. Soriano, Inmaculada Alfageme, Pere Almagro [et al.] // CHEST. – 2013. – Vol. 143, N 3. – P. 694–702.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report [Electronic Resource] / WHO, 2014. – Режим доступу: <http://www.goldcopd.com/>.
13. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population / P. Lange, J.L. Marott, J. Vestbo [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 186. – P. 975–981.
14. Series ATS/ERS task force: Standardisation of lung function testing / V. Brusasco [et al.] // Eur. Resp. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 319–338.

## REFERENCES

1. Mostoviy YuM, Konstantinovich-Chicherel'o TV, Koloshko OM, Rasputina LV. [Respiratory function testing in patients with broncho-pulmonary diseases]. Vinnitsya; 2000. Russian.
2. Lapach SN, Gubenko AV, Babich PN. [Statistic methods in medical-biological investigations by means of Excel] Kiev: Morion; 2000. Russian.
3. [On approval of clinical protocols of care in the "Pulmonology" specialty]: Order N 555 MoH of Ukraine (June 27, 2013). Ukrainian.
4. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application of software package STATISTICA]. Moscow: Mediasphera; 2002. Russian.
5. Feshchenko YuI. [New edition of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases]. Ukrain's'kiy pul'monologichniy zhurnal. 2012;2:6-8. Russian.
6. Burgel PR, Paillasseur JL, Roche N. Identification of clinical phenotypes using cluster analyses in COPD patients with multiple comorbidities. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International; 2014. [cited 2014 Dec 25]; [about 9 p.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/420134>
7. Calverley PMA. The ABCD of GOLD made clear. European Respiratory Journal. 2013;42:1163–5.
8. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, [et al.]. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respiratory Research. 2010;11:122.
9. Agusti A, Edwards LD, Celli B, [et al.]. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. European Respiratory Journal. 2013;42:636–46.
10. Johannessen A, Nilsen RM, Storebo M, [et al.]. Comparison of 2011 and 2007 Global initiative for chronic obstructive lung disease guidelines for predicting mortality and hospitalization. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013;188:51–9.
11. Soriano JB, Alfageme I, Almagro P, [et al.]. Distribution and Prognostic Validity of the New Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Grading Classification. CHEST. 2013;143(3):694–702.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report WHO; 2014.

[cited 2014 Dec 15]. Available from: <http://www.gold-copd.com/>.

13. Lange P, Marott JL, Vestbo J, [et al.]. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of

the general population. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2012;186:975–81.

14. Brusasco V, [et al.]. Series ATS/ERS task force: Standardisation of lung function testing. European Respiratory Journal. 2005;26:319–38.

Стаття надійшла до редакції  
16.03.2015



УДК 616.12 – 008.331.1:616.89-008.45/.48:614.253.1/2

**Т.А. Хомазюк,  
В.Ю. Кротова,  
О.В. Соя,  
В.М. Ягольник**

### **КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В РЕАЛЬНІЙ ЛІКАРСЬКІЙ ПРАКТИЦІ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра пропедевтики внутрішньої медицини  
(зав. – д. мед. н., проф. Т.А. Хомазюк)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
ДУ «Український державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України»  
пров. Радянський, 1а, Дніпропетровськ, 49027, Україна  
Відокремлений структурний підрозділ  
«Клініка медичної академії МОЗ України»  
вул. Пастера, 26, Дніпропетровськ, 49000, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
SI «Ukrainian State Institute of Medical and Social Problems of Disability  
Ministry of Health of Ukraine»  
Radyansky lane, 1a, Dnipropetrovsk, 49027, Ukraine  
«Clinic of medical academy Ministry of Health of Ukraine»  
Pasteur str., 26, Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine  
e-mail: vika\_krotova@mail.ru*

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, когнітивні функції, когнітивні порушення  
**Key words:** hypertension, cognitive function, cognitive disorders

**Реферат.** Когнитивные нарушения у больных с артериальной гипертензией в реальной врачебной практике. Хомазюк Т.А., Кротова В.Ю., Соя Е.В., Ягольник В.Н. По данным обследования 118 больных гипертонической болезнью II стадии с артериальной гипертензией 1-2 степени, находившихся под наблюдением врачей общей практики, проведен анализ распространенности и структуры когнитивных нарушений в амбулаторных условиях. Нейропсихологическое обследование проведено по шкалам MMSE (Mini-Mental State Examination) и FAB (Frontal Assessment Battery), вербальная память изучена по методике Лурия, концентрация внимания и скорость сенсомоторных реакций - по методикам Шульте и Рыбакова. Установлено, что у 28,8% больных имели место когнитивные нарушения, преимущественно нейродинамического характера, в частности, снижались способность концентрации внимания и скорость психомоторных реакций. Выявлено наличие нарушений вербальной памяти различной степени тяжести, связанных с артериальной гипертензией. Анализ медицинской документации свидетельствовал об отсутствии внимания к данному вопросу в реабилитационных программах больных гипертонической болезнью на первичном этапе оказания медицинской помощи. Показана важность своевременной диагностики когнитивных расстройств как маркера ранних нарушений мозгового кровообращения и функционального состояния головного мозга, органа-мишени при артериальной гипертензии 1-2 степени.

**Abstract. Cognitive disorders in patients with arterial hypertension in real medical practice. Khomazyuk T.A., Krotova V.Yu., Sova O.V., Yagolnik V.M.** *There was analyzed the extent and structure of cognitive disorders in outpatient conditions by the data of examination of 118 hypertension patients stage II with arterial hypertension of 1-2 degrees, which were under the supervision of General Practitioners. Neuropsychological examination was carried out by MMSE (Mini-Mental State Examination) and FAB (Frontal Assessment Battery) scales, verbal memory was studied by the method of Luria, concentration and speed of sensorimotor reactions - by techniques of Schulte and Rybakov. It was found that 28.8% of patients had cognitive disorders, mainly of neurodynamic nature, in particular, the ability of concentration and speed of psychomotor reactions was reduced. The presence of verbal memory disorders of varying severity associated with hypertension was revealed. Analysis of medical records testifies to the absence of attention to this issue in rehabilitation programs of hypertensive patients at the primary stage of care. The importance of timely diagnosis of cognitive disorders as a marker of early disorders of cerebral circulation and the functional state of the brain, the target organ in hypertension of 1-2 degrees was demonstrated.*

Згідно зі статистичними даними, до стійкого підвищення артеріального тиску (АТ) схильні більше 1 млрд людей у світі. У Європі АТ спостерігається у 44% дорослого населення, в США і Канаді - у 28%. У Російській Федерації цей показник варіює від 40 до 52%. Увага міжнародної медичної спільноти до артеріальної гіпертензії (АГ) як фактора ураження багатьох органів і систем та однієї з провідних причин смертності населення працездатного віку відстежується з початку минулого століття після досліджень, що були проведені в Європі [2, 11, 16].

Динаміка статистичних показників здоров'я населення України свідчить про нестримне зростання поширеності АГ. У 2013 році в Україні зареєстровано 12286823 хворих на АГ, тобто близько третини дорослого населення (30% у містах та 36% у сільській місцевості). Питома вага АГ у структурі поширеності й захворюваності хвороб системи кровообігу найвища для усіх вікових груп: дорослих, відповідно – 46,8% і 41,8%; працездатних – 55,2% і 46,0% [5]. Беззаперечним сьогодні є уявлення про те, що при АГ мають місце зміни функціонального та структурного характеру в органах-мішенях (серце, нирки, головний мозок, тощо) [3].

Проведені епідеміологічні дослідження Systolic Hypertension in Europetrials, PROGRESS, LIFE, SCOPE, MOSES переконливо показали, що АГ є значущим фактором ризику розвитку та прогресування когнітивних розладів [12]. Це пояснюється не тільки поширеністю АГ, але й специфічним ремоделюванням судин головного мозку (ГМ) з розвитком та прогресуванням судинних та змішаних (судинно-дегенеративних) когнітивних порушень (КП) [7, 8].

Порушення КФ - це складний процес, причинами якого можуть бути понад 100 різних за етіологією і патогенезом захворювань ГМ. Вони є безпосереднім відображенням комплексної інтегративної діяльності ГМ, що робить їх вельми чутливими до багатьох чинників [4].

Беззаперечним і нагальним є те, що, АГ є основним незалежним фактором ризику КП, який можна коригувати.

Проведені дослідження свідчать про те, що існує статистично значущий зв'язок між рівнями систолічного (САТ), діастолічного АТ (ДАТ) та показниками КФ, незалежно від рівня освіти, паління, наявності інших захворювань [10]. Встановлено, що підвищення АТ на 10 мм рт. ст. у молодому й середньому віці збільшує ризик розвитку судинних когнітивних розладів на 40% у старшій віковій групі [4].

Підвищення АТ є також фактором ризику розвитку деменції в похилому віці [14], але найбільш високий рівень ризику КП відмічено у хворих з АГ, які перенесли інсульт [9]. Фремінгемське дослідження свідчить про достовірний від'ємний зворотній зв'язок між рівнями АТ, тривалістю АГ та показниками зорової та слухової пам'яті за даними нейропсихологічних тестів [3].

Підвищення САТ (>140 мм рт. ст.) викликає розвиток патологічних процесів у стінках судин переважно мікроциркуляторного русла. Поступово знижується мозковий кровообіг, порушуються зв'язки між лобовими відділами ГМ та підкорковими структурами. Все це в сукупності з іншими факторами призводить до порушень КФ, ступінь яких залежить від тяжкості та тривалості АГ. У пацієнтів з АГ КП є важливим маркером ураження ГМ, що іноді передують іншим критеріям ураження органів-мішеней: товщина шару інтима-медіа загальної сонної артерії, швидкість пульсової хвилі, ремоделювання міокарда лівого шлуночка, ниркові зміни тощо [4, 8, 15].

КП класифікують за ступенем тяжкості клінічних проявів. Виділяють легкі, помірні та тяжкі КП. Для легких КП, що пов'язані з ураженням підкоркових базальних гангліїв, найбільш частим варіантом розвитку є саме судинна мозкова недостатність, що маніфестує у вигляді порушень планування та переключення діяльності, зниження швидкості реакції та розумової працездатності, зміни поведінки. Такі порушення

супроводжуються симптомами тривоги, депресії, невротичними та вегетативними розладами. Дослідження структури КП свідчать про порушення всіх рівнів вищих сфер психічних функцій щодо когнітивної діяльності людини, але більше страждають нейродинамічні процеси (здатність концентрації уваги, швидкість психомоторних реакцій) та вербальна пам'ять [11].

Порушення пам'яті та інших КФ у хворих з АГ часто розвивається поступово, але хворі та/або їх родичі запізно звертаються по допомогу, частіше вже за розвиненої деменції, коли можливості медичної реабілітації вже обмежені. Саме тому діагностика КП є актуальною на ранніх стадіях процесу, коли ще зберігаються суттєві можливості для їх корекції.

Для діагностики КП використовують нейропсихологічні методи досліджень. Високоінформативними та простими для інтерпретації є методи оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination, MMSE), батарея лобної дисфункції (Frontal Assessment Battery, FAB), дослідження уваги за таблицями Шульте, за методом Рибаківа, тест малювання годинника, шкала загального погіршення (Global Deterioration Rating), а також сучасні методи дослідження викликаних потенціалів (реєстрація електричних відповідей мозку) та візуалізації (комп'ютерна томографія та магніто-резонансна томографія) [1, 7].

У резюме рекомендацій Американської академії неврології для практикуючих лікарів [www.aan.com/professionals/practice/index.cfm] методу MMSE визнано основним діагностичним інструментом для скринінгу пізнавальних порушень. У хворих на АГ можливе також застосування тесту FAB, особливо коли чутливість MMSE вважається недостатньою. У таких випадках проводять аналіз результатів і FAB і MMSE тестування. Для скринінгу КП з ураженням лобових та підкоркових структур мозку більш інформативним вважають саме FAB, тестування. Чутливість цих методик є високою при деменції та помірних КП, але - недостатньою при легких КП. Результати нейропсихологічних тестів суттєво залежать також від таких динамічних факторів особистостей, як настрої пацієнта, мотивація на результат обстеження, концентрація уваги тощо.

Незважаючи на багатофакторні труднощі ранньої діагностики КП, для лікаря важливо своєчасно визначити наявність когнітивних розладів саме на ранніх стадіях, що має зумовити успіх профілактики їх розвитку, подальшого прогресування, ефективність лікування вже

існуючих відхилень. Поширеність когнітивних розладів у хворих на АГ, відсутність стандартів діагностики і, що найперше, скринінгу на прийомі лікаря загальної практики та адекватної програми лікування з урахуванням індивідуальних особливостей клінічного перебігу, високий відсоток інвалідизації визначають актуальність цієї проблеми [5].

Мета дослідження – аналіз розповсюдження та структури когнітивних порушень у хворих на ГХ II стадії, АГ 1-2 ступеня.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Було обстежено 118 хворих з ГХ II стадії, АГ 1-2 ступеня, за зверненнями до лікарської амбулаторії сімейного типу по медичну допомогу з причин, не пов'язаних із загостренням перебігу хвороби. У дослідження включено 34 пацієнти з виявленими КП (28,8% обстежених - 21 жінка та 13 чоловіків). Середній вік становив  $53,8 \pm 8,3$  року. Середня тривалість АГ  $9,7 \pm 7,7$  року. Критерії виключення: ішемічний та/або геморагічний інсульт, черепно-мозкова травма в анамнезі, зловживання алкоголем та/або наркотичними речовинами, онкологічні захворювання, оперативні втручання на мозку в анамнезі, симптоматична та резистентна АГ.

Всім хворим проведено клініко-анамнестичне обстеження за протоколом для кардіологічних хворих (наказ МОЗУ №384 від 24.05.2012р.) з урахуванням рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2013), інструментальні методи дослідження - для верифікації діагнозу первинної АГ (добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ), електрокардіографію (ЕКГ), ультразвукове дослідження магістральних артерій голови (УЗД МАГ)) [13].

Проводили також нейропсихологічне обстеження:

- інтегральну оцінку когнітивних функцій за шкалою MMSE;
- оцінку когнітивних порушень за шкалою лобної дисфункції FAB;
- пам'ять вивчали за методикою "Запам'ятовування 10 слів" за Лурія;
- увагу та швидкість сенсомоторних реакцій аналізували за Шульте;
- оцінювали увагу також за методикою Рибаківа [1].

Статистична обробка результатів проводилась з використанням пакету програм STATISTICA v.6.1® (Statsoft Inc., США) [9]. Дані представлені у вигляді середніх ( $M \pm m$ ), відносних величин (n,%). Для оцінки достовірності відмінностей середніх величин застосовувались критерії Ст'юдента для залежних і незалежних вибірок [6].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

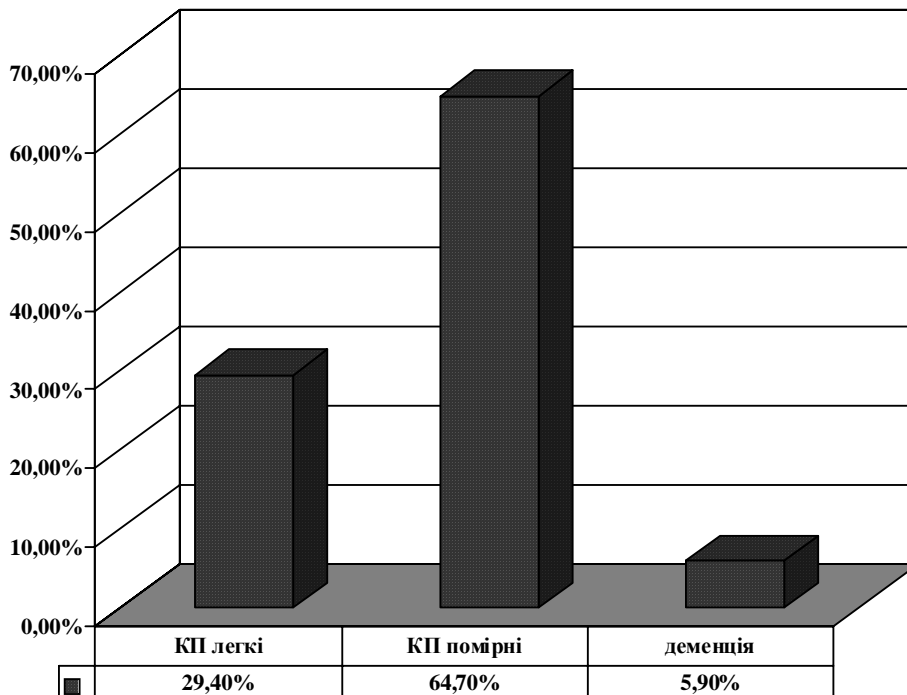
Ретроспективний аналіз медичної документації хворих на АГ в реальній лікарській практиці засвідчив відсутність будь-якої інформації щодо КП протягом диспансерного спостереження за перебігом захворювання. Медичне узагальнення стосовно когнітивних розладів виявилось прихованим у заключенні – дисциркуляторна енцефалопатія. Цілеспрямована медикаментозна корекція КП взагалі не передбачалась.

Серед хворих з КП у 32,3% АГ була контролюваною на тлі антигіпертензивних препаратів, 61,8% хворих регулярно приймали призначені ліки, 8,8% - самостійно визначали «необхідність» лікування та на «свій розсуд» або за сторонніми порадами визначали ліки «за потребою». З'ясовано, що лікарі первинної ланки надання медичної допомоги не мають офіційних регламентуючих документів, як правило, не ознайом-

лені та/або не мають досвіду як з діагностики КП, так і планування первинної, вторинної профілактики та лікування.

При аналізі скарг хворих виявили певні закономірності: погіршення пам'яті через зниження продуктивності процесів уваги, порушення запам'ятовування при збереженні довготривалої пам'яті. Зниження розумової працездатності реєстрували у 25 хворих (73,5%), 32 (94%) скаржилися на погіршення стану при зміні погодних умов. У групі дослідження фактор ризику розвитку АГ за спадковістю виявили у 88,2% хворих, за наявністю КП – 85,3%.

При аналізі результатів тестування хворих за методикою MMSE легкі КП (27-26 балів) виявлено у 29,4% хворих, а помірні КП (25-24 бали) – у 64,7%. У двох хворих (5,9%) діагностували деменцію легкого ступеня (23 бали), (рис.).



Аналіз результатів тестування хворих з артеріальною гіпертензією 1-2 ступеня за методикою MMSE (n=34)

При виконанні завдань за таблицями Шульце до уваги брали: швидкість сенсомоторних реакцій, обсяг уваги, здатність до переключення уваги, динаміка працездатності, кількість помилок (пропуск або неправильно показували цифри). Хворим з КП була притаманна швидка втомлюваність, нерівномірність при виконанні завдання, відмова від подальшого виконання через втому та неможливість зосередитись.

При аналізі структури КП виявили, що їх характеристики на різних рівнях вищих мозкових функцій відповідають всім сферам когнітивної діяльності людини, але більше страждають процеси нейродинамічного характеру (здатність концентрації уваги, швидкість психомоторних реакцій) та вербальна пам'ять.

## ВИСНОВКИ

1. Перебіг ГХ II стадії у хворих з артеріальною гіпертензією 1-2 ступеня характеризується формуванням легких та помірних когнітивних порушень.

2. У первинній ланці надання допомоги хворим на артеріальну гіпертензію відсутній аналіз, моніторинг та корекція когнітивних розладів.

3. Характер когнітивних порушень на різних рівнях вищих мозкових функцій відповідає всім сферам когнітивної діяльності людини, але

більше страждають процеси нейродинамічного характеру (здатність концентрації уваги, швидкість психомоторних реакцій) та вербальна пам'ять.

4. Для покращення якості життя хворих та довготривалого прогнозу перебігу артеріальної гіпертензії важлива своєчасна діагностика когнітивних порушень, оскільки на ранніх етапах ушкодження головного мозку можливо очікувати найбільшого успіху терапевтичних заходів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии: Руководство для врачей и научных работников / А.Н. Белова. – М., 2004. – 432 с.

2. Дамулина А.И. Клинико-нейровизуализационные сопоставления при сосудистых умеренных когнитивных нарушениях / А.И. Дамулина, Р.Н. Кадыков // Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского. – 2014. – Т.2, №2. – С. 63-67.

3. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения / И.В. Дамулин // Consilium medicum. – 2004. – № 2. – С. 149-153 с.

4. Захаров В.В. Когнитивные нарушения в неврологической практике / В.В. Захаров // Трудный пациент. – 2005. – № 5. – С. 15-18.

5. Коваленко В.Н. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз / В.Н. Коваленко, Т.В. Талева. – К., 2013. – 231 с.

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

7. Нетяженко В.З. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / В.З. Нетяженко – К., 2012.- 196с.

8. Парфёнов В.А. Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных с артериальной гипертензией / В.А. Парфёнов, А.А. Рыжак, Ю.А. Старчина // Неврол. журнал. – 2006. – Прилож. № 1. – С. 47-52.

9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных

программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

10. Свіщенко Є.П. Виявлення та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: реальність та перспективи / Є.П. Свіщенко // Укр. кардіол. журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 13-15.

11. Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина // Журнал невропатологии и психиатрии. – 2005. – № 2. – С. 13-17.

12. Arima H. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial / H. Arima, J. Chalmers J, J. Woodward // Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P.1201–1208.

13. Fagard R.H. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in general practice / R.H. Fagard // J. Hum. Hypertens. – 2005. – Vol. 19. – P. 801–807.

14. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. – June 2006. – www.nice.org.uk/CG034nice.org.uk/ CG034.

15. Laurent S. European Network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2588–2605.

16. Mancia G. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic an ambulatory blood pressure. Data from the ELSA Study / G. Mancia // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1087–1094.

## REFERENCES

1. Belova AN. [Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery: guidance for doctors and researchers]. 2004;1:432. Russian.

2. Damulyna AI. [Clinico-neuroimaging comparison with vascular mild cognitive impairment]. Journal neurologists them. ВМ Mankovskoho. 2014;2:63-67. Ukrainian.

3. Damulyn IV. [Mild cognitive impairment]. Consilium medicum. 2004;2:149-153. Russian.

4. Zakharov VV. [Cognitive impairments in neurological practice]. Difficult patient. 2005;5:15-18. Russian.

5. Kovalenko VN. [Regional medical and social problems of cardiovascular diseases. Dynamics and Analysis]. 2013;1:1-231. Ukrainian.

6. Lapach SN, Hubenko AV, Babich PN. [Statistical methods in biomedical research using Excel]. 2000;1:1-320. Ukrainian.

7. Netyazhenko VZ. [Hypertension. Updated and adapted clinical guidelines based on evidence]. 2012;1:1-196. Ukrainian.
8. Parfënov VA. [Cognitive and emotional disorders in patients with hypertension]. *Ukrainsky neurologicheny Journal*. 2006;1:47-52. Ukrainian.
9. Rebrova O. [Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA]. 2002;312.
10. Svischenko EP. [Detection and treatment of hypertension in Ukraine: reality and perspectives]. 2011;1:13-15. Ukrainian.
11. Yakhno NN. [Syndrome of mild cognitive disorders in vascular encephalopathy]. *Journal nevropatolohyy and psyhyatryy*. 2005;2:13-17. Russian.
12. Arima H. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J. Hypertens*. 2006;24:1201-8.
13. Fagard RH. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in general practice. *J. Hum Hypertens*. 2005;19:801-7.
14. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. June 2006. [www.nice.org.uk/CG034nice.org.uk/](http://www.nice.org.uk/CG034nice.org.uk/)
15. Laurent S. European Network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2000;27:2588-605.
16. Mancia G. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic an ambulatory blood pressure. Data from the ELSA Study. *J. Hypertens*. 2007;25:1087-94.

Стаття надійшла до редакції  
27.01.2015



УДК 616.24 – 002.1 – 036

**І.В. Авраменко**

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТЯЖКОЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра пропедевтики внутрішньої медицини  
(зав. – д. мед. н., проф. Т.А. Хомазюк)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of Internal Medicine Propaedeutics  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail:56466@rambler.ru

**Ключові слова:** пневмонія, тяжка негоспітальна пневмонія, особливості пневмонії

**Key words:** pneumonia, severe community acquired pneumonia features of pneumonia

**Реферат.** Особенности клинического течения тяжелой негоспитальной пневмонии. Авраменко И.В.

Исходя из данных проспективного анализа за год наблюдения, в статье приведены данные об особенностях течения тяжёлой негоспитальной пневмонии у больных, находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии (или терапии), а также отделении реанимации и интенсивной терапии трех клинических больниц г. Днепропетровска, а именно КЗ «Днепропетровская городская клиническая больница №6», КЗ «Днепропетровская городская клиническая больница №2», КЗ «Днепропетровская городская клиническая больница №16», которые являются клиническими базами ДУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ України». Показана зависимость тяжести состояния от длительности заболевания до госпитализации, особенности сезонности заболеваемости. Рассмотрено влияние дыхательной гимнастики на течение заболевания. Полученные результаты могут быть основанием для более индивидуального подхода к разработке диагностической и терапевтической программы для больных тяжёлой негоспитальной пневмонией.

**Abstract.** The features of severe community acquired pneumonia. Avramenko I.V. Based on data from a prospective analysis for the year of observation, the article presents information about the features of severe community acquired pneumonia in patients who were hospitalized at the department of pulmonology (or therapy), as well as

*department of the intensive care from three teaching hospitals in Dnepropetrovsk, namely "Dnepropetrovsk City Hospital №6», "Dnepropetrovsk City Hospital №2», "Dnepropetrovsk City Hospital №16», which are the clinical ones of "Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health Ukraine". Dependence of the severity of the condition shown on duration of illness before admission, features of season character of disease. The effect of breathing exercises on the course of the disease. The results can be the basis for a more personal approach to the development of diagnostic and therapeutic programs for patients with severe community-acquired pneumonia.*

Захворювання органів дихання становлять одну з найбільш численних груп захворювань і посідають вагоме місце серед причин зниження працездатності та смерті. Значна питома вага серед хвороб органів дихання (за виключенням гострих респіраторних інфекцій) належить запаленню легенів (більше 60 %) [1, 2, 9, 11].

У країнах післярадянського простору хвороби органів дихання посідають перше місце за захворюваністю й поширеністю [3, 6, 9]. Протягом останніх років захворюваність неухильно зростала й залишається стабільно високою серед дорослого населення [1, 3, 4].

В Україні в 2010 р., за даними офіційної статистики, захворюваність дорослих на пневмонію становила 519,7 на 100 тис. населення, а смертність — 10,3 на 100 тис. населення, тобто померло майже 2% з тих, хто захворів на пневмонію. Однак ці показники не повною мірою відображають рівень справжньої захворюваності і смертності. За підрахунками, у нашій країні щорічно більше 1,5 млн людей віком понад 18 років хворіють на негоспітальну пневмонію, що визначає важливість питання діагностики, лікування і профілактики цього захворювання як найбільш гострих проблем вітчизняної охорони здоров'я [6].

З урахуванням вищезазначеного, метою дослідження було виявити особливості клінічного перебігу тяжкої негоспітальної пневмонії залежно від клінічної групи пневмонії і соціально-демографічних характеристик.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було включено 88 пацієнтів віком від 20 до 82 років, з діагнозом «Негоспітальна пневмонія, тяжкий перебіг», які знаходились на стаціонарному лікуванні в терапевтичних (пульмонологічних) відділеннях та відділеннях інтенсивної терапії та реанімації трьох клінічних лікарень м. Дніпропетровська, а саме КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 6», КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 2», КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 16», які є клінічними базами ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Середній вік хворих становив  $47,6 \pm 1,7$  року; чоловіків було 42 (47,7 %), жінок – 46 (52,3 %).

Критеріями включення до дослідження були: вік від 18 до 85 років, відповідність симптомів та ознак клінічному діагнозу «Негоспітальна пневмонія, тяжкий перебіг», наявність результатів спірометрії.

До критеріїв виключення з дослідження належали: наявність ознак тяжкої супутньої патології інших органів і систем, пухлинних процесів, які істотно можуть вплинути на результат дослідження; зміна клінічного діагнозу на підставі даних, отриманих під час проведення додаткових методів обстеження; відмова пацієнтів від участі за будь-яких причин.

Діагностику та формулювання діагнозу проводили відповідно до Наказу МОЗ України № 128 від 19 березня 2007 року [8].

Для оцінювання тяжкості перебігу пневмонії використовувались «малі» та «великі» критерії, рекомендовані наказом № 128 МОЗ України з пульмонології [8].

"Малі" критерії тяжкого перебігу пневмонії: частота дихання 30 за 1 хв. та більше; порушення свідомості;  $\text{SaO}_2$  менше 90% (за даними пульсоксиметрії), парціальна напруга кисню в артеріальній крові (далі -  $\text{PaO}_2$ ) нижче 60 мм рт. ст.; систолічний артеріальний тиск нижче 90 мм. рт. ст.; двобічне або полідольове ураження легень, порожнини розпаду, плевральний випіт.

"Великі" критерії тяжкого перебігу пневмонії: потреба в проведенні штучної вентиляції легень; швидке прогресування вогнищево-інфільтративних змін у легенях – збільшення розмірів інфільтрації більше ніж на 50 % протягом найближчих 2 діб; септичний шок або необхідність введення вазопресорних препаратів протягом 4 год. та більше; гостра ниркова недостатність (кількість сечі менше 80 мл за 4 год., або рівень креатиніну в сироватці крові вище 0,18 ммоль/л, або концентрація азоту сечовини вище 7 ммоль/л (азот сечовини = сечовина (ммоль/л) / 2,14) за відсутності хронічної ниркової недостатності.

Про тяжкий перебіг пневмонії свідчить наявність у хворих не менше двох "малих" або одного "великого" критерію, кожен з яких достовірно підвищує ризик розвитку летального наслідку.



Відповідно до дизайну роботи, усі хворі були розподілені на 2 групи: 1-а група – пацієнти з негоспітальною пневмонією тяжкого перебігу IV клінічної групи, що потребували лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, без врахування об'єму ураження легеневої тканини – 33 пацієнти.

2-а група – пацієнти з негоспітальною пневмонією тяжкого перебігу III клінічної групи з великим обсягом ураження легеневої тканини – двобічним, одnobічним субтотальним або одnobічним масивним полісегментарним ураженням легень, які проходили лікування у відділенні терапії/пульмонології – 55 пацієнтів.

Усім пацієнтам виконано комплекс досліджень: загальноклінічні (клініко-анамнестичні, фізикальні, загальноклінічні лабораторні, бактеріологічні), інструментальні (рентгенографія органів грудної порожнини в 2-х проекціях, комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія за вимогою тощо) та спеціальні (спірометричні) методи дослідження [7]. Усім пацієнтам було запропоновано додатково до основної терапії включити комплекс вправ спеціальної дихальної гімнастики за системою «The art of living» та виконувати його двічі на день. Було запропоновано комплекс із 3-х вправ, кожна з яких відповідає покращенню роботи певної ділянки умовно поділених на 3 частини легенів (верхівки, середні сегменти, нижні сегменти).

Загальні правила дихання – дихальний акт проводимо за такими правилами:

- вдих повинен бути м'яким, плавним, але досить сильним; через ніс втягувати повітря потрібно шумно й активно, ніби відчуваючи потік повітря;

- видихати потрібно через рот повільно і плавно; повітря повинне виходити безперешкодно і вільно;

- вдих виконується одночасно з рухом;

- вправи можна виконувати стоячи або сидячи на твердій поверхні залежно від стану і ступеня тяжкості захворювання;

- ритм дихання необхідно підтримувати рахунком, відповідним ритму маршового кроку;

- послідовність дихання відповідно до рахунку має бути така: на 4 рахунки – вдих, на наступні 4 рахунки – затримка дихання, на 6 рахунків – видих, на наступні 2 рахунки – затримка дихання.

**1 вправа** (для покращення роботи «нижньої частини легенів»): **Початкове положення:** стоячи ноги - на ширині плечей, або сидячи на твердій поверхні, руки на поясі, всі м'язи розслаблені. **Виконання:** вдих під рахунок через

ніс з одночасним відведенням ліктьових суглобів назад і округленням грудної клітки вперед; потім - видих через рот з одночасним відведенням ліктьових суглобів вперед з округленням спини (наче рух крил метелика). Зробити 6-8 разів.

**2 вправа** (для покращення роботи «середньої частини легенів»): **Початкове положення:** стоячи ноги - на ширині плечей, або сидячи на твердій поверхні, великі пальці рук у пахвові западини, 4 пальці рук на грудних м'язах по направленню до грудини, всі м'язи розслаблені.

**Виконання:** вдих під рахунок через ніс з одночасним відведенням ліктьових суглобів назад і округленням грудної клітки вперед; потім - видих через рот з одночасним відведенням ліктьових суглобів вперед з округленням спини (наче рух крил метелика). Виконати 6-8 повторів.

**3 вправа** (для покращення роботи «верхньої частини легенів»): **Початкове положення:** стоячи ноги - на ширині плечей, або сидячи на твердій поверхні, долоні схрещені на 7 шийному хребці, всі м'язи розслаблені. **Виконання:** вдих під рахунок через ніс з одночасним відведенням ліктьових суглобів назад і округленням грудної клітки вперед; потім - видих через рот з одночасним відведенням ліктьових суглобів вперед з округленням спини (наче рух крил метелика). Виконати 6-8 повторів.

Програма дослідження була розроблена, виходячи з поставленої мети та завдань роботи з використанням системного підходу та комплексу досліджень, з урахуванням основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації з біоетики [Хельсінская декларация всемирной ассоциации врачей, 1964]. Проведене дослідження було повністю добровільним – усі пацієнти були детально проінформовані про його мету, завдання, строки виконання, дали свою згоду на проведення обстеження та лікування та погодились з тим, що узагальнені результати дослідження можуть бути опубліковані, обговорюватись дослідниками зі збереженням конфіденційності щодо особистих даних.

Статистична обробка результатів проводилась з використанням пакету програм STATISTICA v.6.1®. Дані представлені у вигляді середніх ( $M \pm m$ ), відносних величин (n, %), коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r). Для оцінки достовірності відмінностей середніх величин застосовувались критерії Стьюдента для залежних і незалежних вибірок, для відносних – критерій Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ) [5, 10].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз віко-статевих характеристик хворих на тяжку негоспітальну пневмонію дозволив

встановити достовірні розбіжності між виділеними клінічними групами (табл. 1). Виявлено, що серед хворих, які знаходились у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, переважали чоловіки і пацієнти старшого віку ( $p < 0,05$  між

групами). Водночас, групи були статистично порівняними за кількістю курців (30,3% і 21,8% у 1-й і 2-й групі відповідно,  $p = 0,374$ ) і пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням (69,7% і 54,5%,  $p = 0,160$ ).

Таблиця 1

**Соціально-демографічні характеристики хворих на тяжку негоспітальну пневмонію**

Показники	Всього (n = 88)	1-а група (n = 33)	2-а група (n = 55)	(p) між групами
Вік, роки (M±m)	47,6±1,7	51,4±2,3	45,2±2,1	0,050
Стать				0,021
чоловіки	42 (47,7%)	21 (63,6%)	21 (38,2%)	
жінки	46 (52,3%)	12 (36,4%)	34 (61,8%)	
Курці	22 (25,0%)	10 (30,3%)	12 (21,8%)	0,374

У хворих 1-ї групи частіше було діагностовано полісегментарну або субтотальну пневмонію (45,5% проти 23,6%,  $p = 0,033$ ) з двобічним ураженням легень (51,5% проти 38,2%,  $p = 0,222$ ), що супроводжувалося легеневою недостатністю II і III ступеня (78,8% проти 38,2%,  $p < 0,001$ ). Причому тяжкий ступінь легеневої недостатності майже вдвічі частіше відзначався у чоловіків, ніж у жінок – 69,0% проти 39,1% ( $p = 0,005$ ).

Супутню патологію, переважно захворювання системи кровообігу і травлення в осіб старшого віку, мали 38 (43,2%) хворих на тяжку негоспітальну пневмонію.

Відомо, що тяжкість перебігу та наслідки тяжкої негоспітальної пневмонії залежать від строків госпіталізації. Пацієнти, які брали участь

у дослідженні, були госпіталізовані в строки від 1 до 28 днів з моменту початку захворювання, в середньому через  $7,0 \pm 0,49$  дня, в тому числі у 1-й групі – через  $6,15 \pm 0,55$  дня, у 2-й – через  $7,51 \pm 0,70$  дня ( $p = 0,180$ ).

У перші 3 дні захворювання госпіталізовано 17,0% хворих, на 4-7 день – 55,7%, на 8-13 день – 15,9%, після 2 тижнів від виникнення перших симптомів захворювання – 11,4% пацієнтів. При цьому 11 (12,5%) пацієнтів мали сумніви щодо строку початку захворювання і назвали орієнтовні строки з розбігом у 3-4 дні. Слід відзначити, що переважна більшість пацієнтів (понад 70%) займається самолікуванням за порадами знайомих чи фармацевтів.

Строки тривалості захворювання до госпіталізації по групах представлені на рисунку 1.

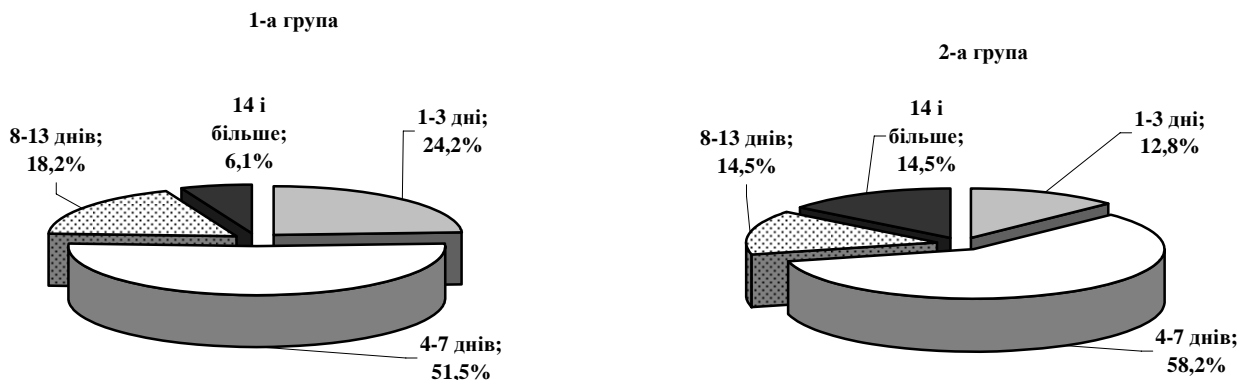


Рис. 1. Розподіл хворих клінічних груп за тривалістю захворювання до госпіталізації

Виявлено залежність тяжкості перебігу негоспітальної пневмонії від сезону госпіталізації ( $r = -0,22$ ,  $p < 0,05$ ). Встановлено, що максимальний рівень госпіталізації хворих на тяжку негоспітальну пневмонію у відділення реанімації та інтенсивної терапії спостерігається

у січні (21,2%), лютому (18,2%) та березні (21,2%), мінімальний – влітку та восени (по одному випадку). Пацієнти 2-ї групи мали максимальну кількість госпіталізації з діагнозом тяжка негоспітальна пневмонія у грудні (20,0%) та лютому (20,0%) (рис. 2).

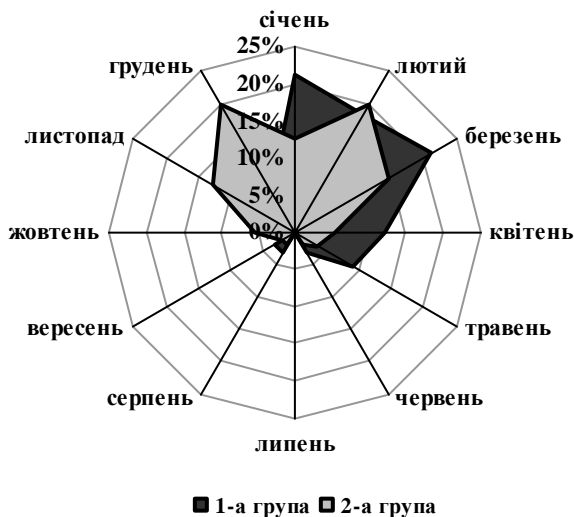


Рис. 2. Сезонність госпіталізації хворих клінічних груп

Середній термін тривалості госпіталізації становив  $21,3 \pm 0,6$  днів. Причому пацієнти 1-ї групи знаходились у лікарні в середньому на 4 дні довше ( $23,9 \pm 1,0$ ) днів, ніж хворі 2-ї групи ( $19,9 \pm 0,6$  днів,  $p < 0,001$ ). Середній термін перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії пацієнтів 1-ї групи становив  $4,52 \pm 0,76$  днів.

Аналіз динаміки скарг та клініко-лабораторних показників у хворих на тяжку негоспітальну пневмонію на тлі терапії (табл. 2) показав, що пацієнти 1-ї групи достовірно частіше скаржились на задишку як на момент госпіталізації (69,7% проти 36,4%,  $p = 0,002$ ), так і через 10 діб від початку лікування (33,3% проти 12,7%,  $p = 0,020$ ).

Таблиця 2

Динаміка скарг та даних обстеження хворих на тяжку негоспітальну пневмонію

Показники	1-а група (n = 33)		2-а група (n = 55)	
	початок	через 10 діб	початок	через 10 діб
Задишка	23 (69,7%)	11 (33,3%)	20 (36,4%)*	7 (12,7%)*
Загальна слабкість	24 (72,7%)	11 (33,3%)	40 (72,7%)	11 (20,0%)
Кашель	28 (84,8%)	25 (75,8%)	41 (74,5%)	28 (50,9%)*
Мокротиння:				
слизове	6 (18,2%)	10 (30,3%)	12 (21,8%)	14 (25,5%)
слизово-гнійне	14 (42,4%)	6 (18,2%)	23 (41,8%)	7 (12,7%)
Біль у грудній клітці	19 (57,6%)	7 (21,2%)	24 (43,6%)	5 (9,1%)
Лихоманка	30 (90,9%)	–	51 (92,7%)	–
Середня температура тіла, °С.	$38,3 \pm 0,1$	$36,7 \pm 0,1$	$38,0 \pm 0,1$	$36,5 \pm 0,1$
Тривалість лихоманки, дні	$4,23 \pm 0,48$	–	$2,94 \pm 0,28^*$	–
ЧД	$25,9 \pm 0,5$	$19,8 \pm 0,3$	$21,2 \pm 0,3^{**}$	$19,2 \pm 0,2$
Sa	$86,9 \pm 1,1$	$96,3 \pm 0,4$	$95,8 \pm 0,3^{**}$	$97,7 \pm 0,1^{**}$
ЧСС, уд./хв.	$104,5 \pm 2,4$	$82,1 \pm 1,3$	$93,1 \pm 1,7^{**}$	$80,2 \pm 0,8$

Примітки: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$  між групами.

Іншою провідною скаргою був кашель. Але якщо на початку захворювання відсоток скарг на кашель був порівняним в обох групах (84,8% проти 74,5%,  $p = 0,255$ ), то через 10 діб від початку лікування кашель зберігся у 75,8% і 50,9% пацієнтів 1-ї і 2-ї групи відповідно ( $p = 0,021$ ). Це також підтверджується наявністю прямого кореляційного зв'язку між вираженістю кашлю та тяжкістю захворювання і, як наслідок, місцем госпіталізації ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ).

Лихоманка на момент госпіталізації відзначалась у більшості пацієнтів обох груп (90,9% і 92,7%), проте у хворих 1-ї групи вона супроводжувалась підвищенням температури до фебрильних і піретичних значень (72,7%), триваючи в середньому  $4,23 \pm 0,48$  дня. Для хворих 2-ї групи була характерною субфебрильна лихоманка (40,0%) з тривалістю  $2,94 \pm 0,28$  дня ( $p = 0,015$ ). При цьому значне підвищення температури здебільшого відзначалось у молодих пацієнтів ( $r = -0,21$ ,  $p < 0,05$ ).

За даними спірометричного дослідження, у 93,9% пацієнтів 1-ї групи і 65,5% пацієнтів 2-ї групи виявлено порушення вентиляційної функції легень ( $p = 0,002$  між групами). При цьому, в 54,5% і 40,0% випадків порушення відповідали рестриктивному типу, в 39,4% і 25,5% – обструктивному.

У динаміці лікування в обох клінічних групах відзначався регрес основної клінічної симптоматики захворювання ( $p < 0,05$ ), за виключенням скарг на кашель у хворих 1-ї групи, який зберігся у 75,8% пацієнтів. У пацієнтів, які виконували вправи дихальної гімнастики, відзначалось суттєве ( $p < 0,001$ ) зниження частоти дихання (на 23,6% і 9,4% в 1-й і 2-й групах) та ЧСС (на 21,4% і 13,9%), покращення сатурації (на 10,8% і 2,0%).

На початку дослідження самооцінка тяжкості свого стану за 5-ти бальною шкалою (1 – дуже

погано, 5 – дуже добре) становила в середньому  $1,45 \pm 0,36$  бала та  $1,72 \pm 0,41$  бала відповідно у 1-й та 2-й групах ( $p = 0,650$  між групами). У динаміці лікування з включенням вправ дихальної гімнастики відзначено достовірне ( $p < 0,001$ ) покращення стану та підвищення рівня самооцінки його тяжкості до  $3,85 \pm 0,4$  та  $3,92 \pm 0,36$  бала відповідно по групах.

### ВИСНОВКИ

1. Максимальна кількість хворих на тяжку негоспітальну пневмонію госпіталізується на 4-7 добу від початку захворювання. У середньому через  $7,0 \pm 0,49$  дня, в тому числі у 1-й групі – через  $6,15 \pm 0,55$  дня, у 2-й – через  $7,51 \pm 0,70$  дня ( $p = 0,180$ ).

2. Виявлено залежність тяжкості перебігу негоспітальної пневмонії від сезону госпіталізації ( $r = -0,22$ ,  $p < 0,05$ ). Максимальний рівень госпіталізації з тяжкою негоспітальною пневмонією у відділення реанімації та інтенсивної терапії спостерігається у січні (21,2%) та березні (21,2%). Пацієнти 2-ї групи мали максимальний рівень госпіталізації з тяжкою негоспітальною пневмонією у грудні (20,0%) та лютому (20,0%).

3. Тривалість госпіталізації пацієнтів 1-ї групи достовірно довше, ніж у хворих 2-ї групи ( $p < 0,001$ ).

4. Встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку між вираженістю скарг та тяжкістю захворювання і, як наслідок, необхідністю госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ).

5. У пацієнтів, які виконували вправи дихальної гімнастики, відзначалось суттєво ( $p < 0,001$ ) швидше покращення основної клінічної симптоматики та поліпшення самооцінки тяжкості стану.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С.Н. Пневмония при гриппе / С.Н. Авдеев // РМЖ. – 2000. – Т. 8, № 13-14. – С. 545-547.
2. Авдеев С.Н. Тяжелая внебольничная пневмония / С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 5. – С. 77-91.
3. Антонкина В.Ф. Острые пневмонии (по материалам патологоанатомического отделения больницы скорой медицинской помощи им. Н.А. Семашко за 1996-98 г.г.) / В.Ф. Антонкина, А.И. Бондаренко, В.М. Стрелецкий // Вестник новых мед. технологий. – 2000. – № 3-4. – С. 72-73.

4. Гельцер Б.И. Оценка эффективности критериев госпитализации при внебольничной пневмонии / Б.И. Гельцер, Л.В. Куколь // Вестник новых мед. технологий. – 2002. – Т 9, № 4. – С. 52-54.

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

6. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов)

Частина 2 / Ю.І. Фешенко, О.А. Голубовська, К.А.[та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2013. – № 1. – С. 5–21.

7. Перцева Т.А. Основы изучения вентиляционной функции легких:клинико-диагностическое пособие: метод. пособ. для врачей и студ. мед. вузов / Т.А. Перцева, Л.И. Конопкина // Днепропетровск: АРТ\_ПРЕСС, 2008. – 66 с.

8. Про утверждение инструкций об оказании помощи больным туберкулезом и неспецифическими заболеваниями лёгких: Приказ Минздрава Украины № 128 от 19 марта 2007 г. – К., 2007.

9. Проблемы диагностики и лечения острой пневмонии / Е.Е. Гогин, О.В. Логунов, Е.С. Тихомиров, В.Н. Яковлев // Клинич. медицина. – 1996. – № 2. – С. 26-32.

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

11. Robert C. The Continuing Challenge of Lower Respiratory Tract Infections / C. Robert, Jr. Moellering // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 34. – P.1-2.

## REFERENCES

1. Avdeyev SN. [Pneumonia in influenza]. RMZ. 2000;8(13-14). Russian.

2. Avdeyev SN, Chuchalin AG. [Severe community-acquired pneumonia]. RMZ. 2001;9:(5). Russian.

3. Antonkina VF, Bondarenko AI, Streletskiy VM. [Acute pneumonia]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2000;3-4:72-73. Russian.

4. Gel'tser BI, Kukol' JIB. [Assessment of the effectiveness criteria of hospitalization for community-acquired pneumonia]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2002;9(4):52-54. Russian.

5. Gogin EE, Logunov OV, Tikhomirov ES, Yakovlev VN. [Problems of diagnosis and treatment of acute pneumonia]. Klin. med. 1996;2:26-32. Russian.

6. Lapach SN, Gubenko AV, Babich PN. [Statistical methods in biomedical studies using Excel]. Morion, 2000;320. Russian.

7. 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' monologchniy zhurnal. 2013;1:5–17. Ukrainian.

8. Pertseva TA, Konopkina LI. [Foundations for the study of pulmonary ventilation function: clinical and diagnostic manual]. Metodich. posob. dlya vrachey i studentov meditsinskikh vuzov. Dnepropetrovsk: ART\_PRESS, 2008;66. Russian.

9. About approval of instructions to assist patients with tuberculosis and nonspecific lung diseases: Order of the Ministry of Health of Ukraine N 128 dated March 19; 2007. Ukrainian.

10. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA]. MediaSfera, 2002;312. Russian.

11. Robert C, Moellering Jr. The Continuing Challenge of Lower Respiratory Tract Infections. Clin. Infect. Dis. 2002;34:1-2.

Стаття надійшла до редакції  
27.03.2015



УДК 616.12:577.125-08:615.22

А.Е. Березин<sup>1</sup>,  
Т.В. Шейченко<sup>2</sup>,  
Т.А. Березина<sup>3</sup>,  
Н.В. Вишнева<sup>4</sup>,  
Н.В. Коваленко<sup>4</sup>,  
З.И. Кулик<sup>4</sup>,  
И.А. Моисеенко<sup>4</sup>

## ПЕРВИЧНАЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ И КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ РИСК: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПИТАВАСТАТИНА

Медицинский университет, г. Запорожье<sup>1</sup>  
кафедра внутренних болезней № 2  
пр. Маяковского, 26, Запорожье, 69035, Украина  
КП «Городская больница № 7»<sup>2</sup>  
ул. Луначарова, 9, Запорожье, 69600, Украина  
ООО «Вита центр»<sup>3</sup>  
ул. Седова, 3, Запорожье, 69035, Украина  
ГУ «СМСЧ № 6 МЗ Украины»<sup>4</sup>  
ул. Титова, 29, Днепрпетровск, 49089, Украина  
State Medical University<sup>1</sup>  
Internal Medicine Department N 2  
Mayakovskiy av., 26, Zaporizhzhya, 69035, Ukraine  
City hospital N 7<sup>2</sup>  
Lunacharova st., 9, Zaporozhye, 69600, Ukraine  
Vita Center LTD<sup>3</sup>  
Sedov st., 3, Zaporozhye, 69035, Ukraine  
SI «SMSD N 6, HM of Ukraine»<sup>4</sup>  
Titov st., 29, Dnepropetrovsk, 49089, Ukraine  
e-mail: dr\_berezin@mail.ru

**Ключевые слова:** дислипидемия, кардиометаболический риск, статины, питавастатин  
**Key words:** dyslipidemia, cardiometabolic risk, statins, pitavastatin

**Реферат.** Первинна дисліпідемія і кардіометаболічний ризик: потенційні можливості пітавастатину. Березін О.Є., Шейченко Т.В., Березіна Т.О., Вишнева Н.В. Коваленко Н.В., Кулік З.І., Моисеенко І.О. В огляді розглядаються найбільш важливі аспекти лікування первинної змішаної дисліпідемії в пацієнтів з супутніми метаболічними коморбідними станами. Наводяться відомості щодо новітніх сучасних програм первинної профілактики кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів з документованою дисліпідемією. Обговорюється гіполіпідемічний потенціал статинів, а також їх роль у зниженні величини кардіоваскулярного ризику. Наводяться сучасні відомості про методи мінімізації резидуального кардіоваскулярного ризику за допомогою комбінованої гіполіпідемічної стратегії і нових представників класу статинів. Обговорюються різні за своєю ефективністю стратегії призначення статинів хворим на дисліпідемію різного віку та за наявності супутніх коморбідних станів, зокрема ожиріння, цукрового діабету, метаболічного синдрому. Наводяться дані з обстеження та стратегії лікування хворої на ожиріння, метаболічний синдром та субклінічний атеросклероз за допомогою статинів. Обговорюється роль пітавастатину у програмі первинної превенції кардіоваскулярних подій.

**Abstract.** Primary dyslipidemia and cardiometabolic risk: potential of pitavastatin. Berezin A.E., Sheychenko T.V., Berezina T.A., Vishnevaya N.V., Kovalenko N.V., Kulik Z.I., Moiseenko I.A. The review is devoted to the most important aspects of primary mixed dyslipidemia treatment in patients at high risk with concomitant metabolic comorbidities. Evidences for novel modern approaches regarding primary prevention of cardiovascular events among dyslipidemic patients are considered. The potential role of lipid-lowering treatment with statins and their role in reducing the cardiovascular risk are discussed. Information about modern methods of minimization of residual cardiovascular risk using a combined lipid-lowering strategies and new representatives of the statins are provided. It has been discussed various strategies of statin administering to patients with dyslipidemia of different age with exiting comorbidities, such as diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome. Objective findings and treatment approaches obtained from the patient with obesity, metabolic syndrome, and asymptomatic atherosclerosis are provided. The role of pitavastatin in primary prevention program of cardiovascular events is discussed

Дислипидемия является одним из наиболее часто встречающихся коморбидных состояний, оказывающих непосредственное влияние на формирование величины глобального кардиоваскулярного риска и определяющая уровень здоровья населения в целом [19]. В настоящее время лечение смешанной дислипидемии занимает центральное место в стратегии первичной профилактики кардиоваскулярных событий у пациентов высокого риска, одобренных ведущими медицинскими ассоциациями с высоким уровнем научной репутации, такими как Европейское общество кардиологов / Европейское общество атеросклероза (2011), Американский колледж врачей общей практики (2012), Канадское кардиоваскулярное общество (2012) и Американская сердечная ассоциация / Американский колледж кардиологов (АТР IV, США, 2013).

Современная стратегия первичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний исходит из существования тесной ассоциации между уровнем холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) или ХС липопротеидов невысокой плотности (ХС не-ЛПВП) с одной стороны и частотой ожидаемых кардиоваскулярных событий [16]. При этом благоприятные эффекты различных лекарственных средств, используемых в лечении больных с дислипидемиями, рассматриваются в основном как атрибут их гиполипидемического потенциала, хотя также нельзя исключить вклад их плеiotропных качеств в реализацию общего терапевтического эффекта [13, 17]. Необходимо отметить, что большое значение имеет достижение и удерживание целевого уровня ХС ЛПНП как первичной цели терапии и уровней апо-липопротеина В и / или ХС не-ЛПВП в качестве альтернативной стратегии [1, 16]. Если до недавнего времени дискуссия вокруг эффективной гиполипидемической терапии затрагивала в основном частоту достижения целевого уровня ХС ЛПНП, то с позиции сегодняшнего дня наиболее оптимальным является поддержание сниженной концентрации ХС ЛПНП [19].

Большинство экспертов сходятся во мнении о том, что фармакотерапия у пациентов с дислипидемиями должна назначаться при исходном уровне ХС ЛПНП превышающем 5 ммоль/л или при любом ином уровне ХС ЛПНП у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском [16]. При этом в качестве первой промежуточной точки лечения рассматривается снижение содержания ХС ЛПНП более чем на 50% от исходного, а в качестве альтернативной цели терапии – уровень ХС ЛПНП менее

2,0 ммоль/л, апо-В-липопротеидов менее 0,8 г/л, ХС не-ЛПВП менее 2,6 ммоль/л [1, 16]. Тем не менее, целевые уровни ХС ЛПНП для пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска установлены как < 2,5 ммоль/л и < 1,8 ммоль/л соответственно [16]. Известно, что снижение уровня ХС ЛПНП на каждые 1 ммоль/л ассоциируется с 50% снижением риска больших атеротромботических васкулярных событий. При этом, несмотря на клиническую успешность применения различных классов гиполипидемических лекарственных средств, включая статины, существуют серьезные ограничения для реализации их превентивного потенциала. К последним относятся нежелательные побочные эффекты, отказы от лечения, недостаточный комплаенс пациентов, нежелательное лекарственное взаимодействие, а также существующие дополнительные (отличные от ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ХС не-ЛПВП) факторы риска, формирующие вместе с вышеуказанными факторами так называемый резидуальный (остаточный) кардиоваскулярный риск (КВР).

В этом контексте интерес представляет новая редакция АТР (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults) IV, которая в отличие от АТР III гармонизирована с аналогичными клиническими соглашениями многих ведущих медицинских ассоциаций, таких как Европейское общество кардиологов / Европейское общество атеросклероза (2013), Канадское кардиоваскулярное общество (2012), а также с рекомендациями по профилактике и лечению дислипидемии NICE [11, 12, 15, 19]. Эксперты АТР IV полагают, что с практической точки зрения было бы рациональным выделить четырех групп пациентов, назначение статинов в которых обладает различной успешностью. При этом следует выделить так называемые высокоинтенсивные, среднеинтенсивные и низкоинтенсивные стратегии лечения статинами (табл.).

При обсуждении программ первичной профилактики кардиоваскулярного заболевания (КВЗ) у пациентов старше 21 года и наличии документированной гиперлипидемии (ХС ЛПНП более 190 мг/дл [4,92 ммоль/л] или ТГ более 500 мг/дл) статины в качестве высокоинтенсивной стратегии лечения являются наиболее оптимальными лекарственными средствами. При этом предварительный расчет 10-летней величины КВР не является безусловно необходимым. Первичной конечной точкой лечения является снижение исходной концентрации ХС ЛПНП более чем на 50% от исходного уровня. В случае

невозможности достижения рекомендованного целевого уровня ХС ЛПНП при использовании максимально разрешенных доз статинов в условиях их удовлетворительной переносимости,

следует рассмотреть возможность применения комбинации гиполипидемических лекарственных средств [19].

**Стратегия назначения статинов с различной эффективностью использованных суточных доз в соответствии с рекомендациями Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults - ATP IV (2013).  
Модифицирована из работы Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H. et al. (2013) [19]**

Стратегии назначения статинов

высокоинтенсивная стратегия	среднеинтенсивная стратегия	низкоинтенсивная стратегия
суточная доза статинов снижает уровень ХС ЛПНП более чем на 50% от исходного	суточная доза статинов снижает уровень ХС ЛПНП на 30-50% от исходного	суточная доза статинов снижает уровень ХС ЛПНП менее чем на 30% от исходного

Представители класса статинов и их дозы

аторвастатин 40-80 мг/сут розувастатин 20-40 мг/сут.	аторвастатин 10-20 мг/сут розувастатин 5-10 мг/сут. симвастатин 20-40 мг/сут. правастатин 40-80 мг/сут. ловастатин 40 мг/сут. флувастатин 40-80 мг/сут. питавастатин 2-4 мг/сут.	симвастатин 10 мг/сут правастатин 10-20 мг/сут. ловастатин 20 мг/сут. флувастатин 20-40 мг/сут. питавастатин 1 мг/сут.
---	--	--

Пациентам с сахарным диабетом в возрасте 40-75 лет с уровнем ХС ЛПНП 1,9-4,9 ммоль/л (70-189 мг/дл) в качестве программы первичной профилактики КВЗ рекомендовано проведение умеренно интенсивной стратегии применения статинов. Высокоинтенсивная стратегия лечения рациональна для лиц с сахарным диабетом в возрасте 40-75 лет при условии, что рассчитанная величина КВР превышает 7,5% (Framingham risk Score). У больных с сахарным диабетом моложе 40 лет или старше 75-летнего возраста, а также у лиц с уровнем ХС ЛПНП 1,9-4,9 ммоль/л при отсутствии клинических признаков КВЗ при выборе наиболее оптимальной стратегии назначения статинов необходимо исходить из соотношения риск / польза. Во многих случаях, когда у асимптомного пациента рассчитанная величина КВР по системе Framingham risk Score менее 7,5% за 10 лет, умеренно интенсивная стратегия лечения вполне может обсуждаться [19].

Питавастатин (ливазо, «Recordati group», Италия) относится к полностью синтетическим представителям ингибиторов 3-гидрокси-метил-глутарил-КоА-редуктазы, отличительной особенностью которого является дополнительная способность к повышению экспрессии липопротеин липазы в адипоцитах и индукция синтеза апо-А-1 липопротеина гепатоцитами. Как результат гипо-

липидемическая активность питавастатина проявляется не только в выраженном снижении циркулирующего уровня ХС ЛПНП, но и в существенном повышении концентрации ХС ЛПВП на фоне редукции уровня триглицеридов. Питавастатин обладает благоприятным фармакокинетическим профилем. Всасывание не зависит от приема пищи [18]. Препарат в неизменном виде проходит энтерогепатическую циркуляцию и хорошо всасывается в тонком кишечнике. Абсолютная биодоступность питавастатина составляет 51% [18]. Установлено, что питавастатин подвергается частичной биотрансформации в гепатоцитах при участии системы цитохромов СYP2C9 и СYP2C8, причем циклопропильная группа молекулы препарата защищает его от биотрансформации цитохромами СYP3A4. Это может иметь существенное клиническое значение, поскольку обеспечивает возможность в случае необходимости использования питавастатина с потенциальными блокаторами СYP3A4, которые так широко представлены среди современных кардиоваскулярных лекарственных средств (амиодарон, варфарин и т.п.). Необходимо отметить, что часть питавастатина, не подвергающаяся биотрансформации, экскретируется с желчью и реабсорбируется в тонком кишечнике [19].



Гиполипидемическая эффективность питава-статина, оцененная по его способности снижать циркулирующий уровень ХС ЛПНП (приблизительно на 30%), не уступает аторвастатину и розувастатину. При этом питава-статин способен поддерживать достигнутый успех на протяжении как минимум 52 недель лечения, дополнительно способствуя достоверному и существенному повышению уровня ХС ЛПВП (на 14% через 12 недель терапии и на 24,9% через 2 года наблюдения) и редукции объема атеромы [9, 18]. Несмотря на то, что первое поколение селективных ингибиторов СЕРТ (Cholesteryl ester transfer protein), способствующих существенному повышению уровня циркулирующего ХС ЛПВП, не привело к снижению кардиоваскулярной смертности, протективная роль последнего продолжает рассматриваться как одна из определяющих составляющих программ первичной профилактики сердечно-сосудистых событий [3]. При этом большое значение имеет сочетание снижения ХС ЛПНП с повышением циркулирующего уровня ХС ЛПВП на фоне восстановления соотношения апо-А-1 / апо-В липопротеинов [4, 16, 22]. Так, по данным исследования LIVES extension, способность питава-статина к повышению циркулирующего уровня ХС ЛПВП обеспечивает дополнительно 59% снижение величины глобального кардиоваскулярного риска [5, 6]. Более того, питава-статин, стимулируя продукцию апо-А-1 липопротеина, способствует интенсификации обратного транспорта ХС и периферических тканей за счет повышения мощности апо-А-1-содержащих липопротеинов [22]. В результате имеет место достаточно значительная реверсия объема липидного ядра, что, вероятно, может быть рассмотрено как позитивная составляющая в способности питава-статина к ограничению васкулярного ремоделирования [18]. Так, в исследовании Japan ACS у пациентов с острым коронарным синдромом применение питава-статина в суточной дозе 4 мг способствовало отчетливой реверсии объема липидного ядра более чем на 30% от исходного в сочетании с достоверным уменьшением циркулирующего уровня других биомаркеров васкулярного ремоделирования, таких как матриксные протеиназы -6 и -9, по сравнению с эффектом, который оказывал аторвастатин в дозе 20 мг/сут. [2, 8].

Интересно, что в исследовании LIVES (Livalo Effectiveness and Safety) были получены убедительные данные о благоприятном влиянии питава-статина на качество контроля гликемии натощак у 1200 пациентов. Близкие результаты

были продемонстрированы исследованием Japan ACS у больных с острым коронарным синдромом [5, 20]. Необходимо отметить, что питава-статин в дозе 4 мг/сут превосходил аторвастатин в дозе 20 мг/сут по способности супрессировать избыточную продукцию конечных компонентов гликирования, что, в конечном итоге, оказывало благоприятное влияние в отношении улучшения механических качеств эндотелия сосудов [8]. Эти данные особенно интересны в свете появляющихся публикаций о негативном влиянии терапии статинов на риск возникновения новых случаев сахарного диабета у пациентов высокого риска в программах первичной профилактики. Так, по данным мета-анализа пяти рандомизированных клинических исследований PROVE-IT, A to Z, TNT, IDEAL, and SEARCH (n=32752), высокие дозы статинов способствовали 12% (95% ДИ = 4-22%) повышению однолетнего риска манифестации сахарного диабета по сравнению с низкими дозами препаратов [14]. В связи с этим питава-статин выгодно отличается от иных представителей класса статинов отсутствием доказанного негативного влияния в отношении риска манифестации нарушений концентрации глюкозы натощак и сахарного диабета [7, 10].

Наряду с высокой гиполипидемической активностью, питава-статин демонстрирует достаточно благоприятный профиль безопасности. Так, ожидаемая частота возникновения асимптомной элевации креатининфосфокиназы и трансамназ обычно не превышает 5%, а вероятность манифестации миопатии и рабдомиолиза экстремально низка [7]. Кроме того, необходимо отметить, что в целом для пациентов пожилого возраста клиническая эффективность и безопасность питава-статина одна из самых высоких в классе [5].

Таким образом, питава-статин является высокоэффективным гиполипидемическим лекарственным средством с благоприятным профилем безопасности и доказанным ангиопозитивным и метаболическим эффектом [21]. Теоретически, пациенты с дислипидемией высокого кардиоваскулярного риска, не отвечающие на стандартную терапию статинами, могут извлекать дополнительную выгоду после назначения питава-статина или использования гибридной гиполипидемической терапии. Для иллюстрации одного из возможных решений описанной выше проблемы приводится следующий клинический случай.

Пациентка М. 47 лет, обратилась к семейному врачу с жалобами на чувство усталости, общую

слабость и снижение переносимости физической нагрузки, которые появились в течение последних 3 месяцев. Пациентка не имела отягощенного семейного анамнеза по преждевременной ИБС. Общее состояние удовлетворительное. Рост = 166 см, вес = 72 кг, индекс массы тела =  $26,1 \text{ кг/см}^2$ , окружность талии = 89 см, окружность бедер 99 см, отношение окружность талии / окружность бедер = 0,9 ед. Видимые слизистые обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Над легкими ясный легочной звук, в легких везикулярное дыхание. Деятельность сердца ритмичная, частота сердечных сокращений (ЧСС) = 64 в 1 мин. АД = 128 / 76 мм рт. ст. Живот мягкий, участвует в акте дыхания, доступен пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Периферических отеков нет. Менструальная функция сохранена.

На электрокардиограмме: вольтаж нормальный, электрическая ось сердца не отклонена, признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса.

Эхокардиография: Глобальная сократительная функция не нарушена: фракция выброса левого желудочка = 66%, размеры камер сердца не изменены, концентрическая гипертрофия левого желудочка. Индекс массы миокарда (ИММ) =  $152 \text{ г/м}^2$ . Пиковая скорость раннего диастолического расслабления = 57 см/с, пиковая скорость в фазу систолы предсердий = 59 см/с, продолжительность фазы изоволюмического расслабления = 98 мс. Диастолическая дисфункция I типа по классификации Appleton C. et al. TDI: формы кривых движения миокарда нормальные, пиковая систолическая миокардиальная скорость = 6,8 см/с, амплитудой систолического смещения миокарда = 0,98 см.

В-модальная локация сонных артерий: Толщина интимо-медиального сегмента общей сонной артерии = 1 мм.

В анализе крови: эритроциты =  $5,23 \times 10^{12}$ , лейкоциты =  $4,46 \times 10^{12}$ , эозинофилы = 0%, базофилы = 0%, палочкоядерные = 3%, сегментоядерные = 57%, лимфоциты = 29%, моноциты = 11%. Скорость оседания эритроцитов = 6 мм/ч. Креатинин крови = 67 мкмоль/л, мочевины 6,6 ммоль/л, высокочувствительный С-РП = 4,11 мг/л, NT-проМНУП = 73 нг/мл, билирубин общ. = 16,4 мкмоль/л, билирубин прямой = 4,7 мкмоль/л. АлАТ = 0,67 мкмоль/л×ч, АсАТ = 0,33 мкмоль/л×ч. Холестерин общий = 6,6 ммоль/л, ХС ЛПНП = 4,09 ммоль/л, ХС ЛПВП = 1,02 ммоль/л, ТГ = 3,27 ммоль/л, глюкоза натощак = 4,52 ммоль/л. Инсулин = 15,12 мкЕд/мл, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) = 3,03 ммоль/л × мкЕд/мл,

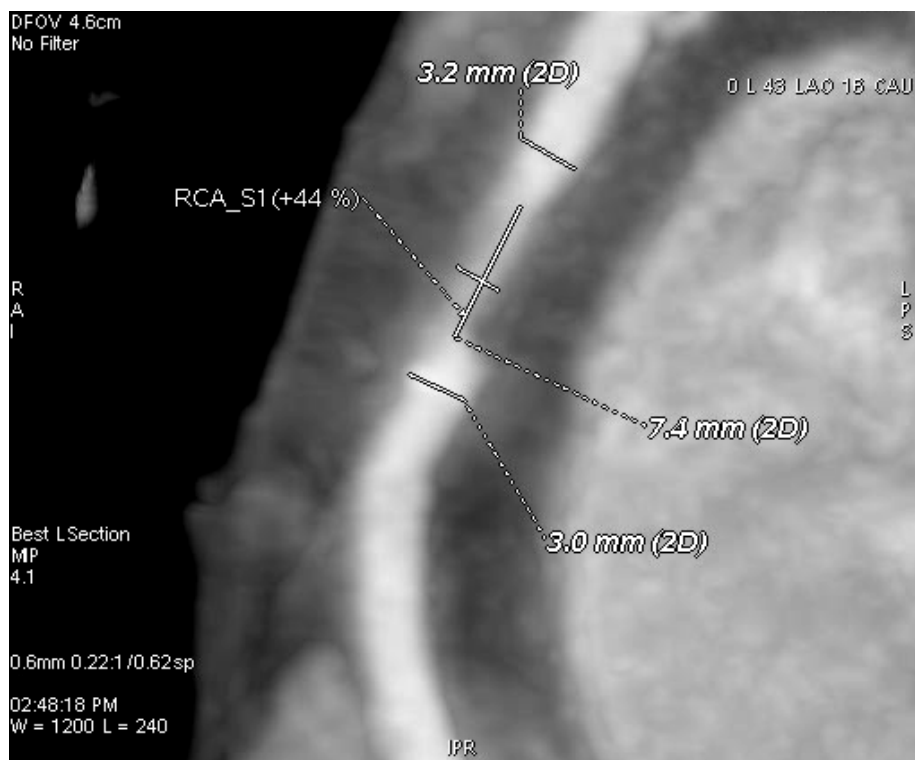
гликозилированный гемоглобин (HbA1c) = 5,1%. В анализе мочи – удельный вес 1020, л = 2-3 в поле зр., эритроциты = 0, эпителий единичный. Суточная экскреция альбумина с мочой = 32 мг/сут.

Верифицирован диагноз: Ожирение, I ст., андроида типа, смешанная дислипидемия. Учитывая наличие андроида типа ожирения, смешанную дислипидемию и рассчитанную величину индекса НОМА-IR =  $3,03 \text{ ммоль/л} \times \text{мкЕд/мл}$  (референсные значения менее  $2,7 \text{ ммоль/л} \times \text{мкЕд/мл}$ ), свидетельствующую о наличии инсулинорезистентности, можно рассмотреть наличие метаболического синдрома как диагноза, определяющего тактику дальнейшего лечения пациента высокого кардиоваскулярного риска. Врачом рекомендовано соблюдение диетических ограничений, расширение физической активности и ежедневный прием аторвастатина в суточной дозе 20 мг на ночь с последующей оценкой динамики липидного профиля плазмы крови и уровня печеночных трансаминаз через 6 недель.

Повторный анализ липидного профиля плазмы крови через 6 недель терапии аторвастатином: холестерин общий = 5,9 ммоль/л, ХС ЛПНП = 3,51 ммоль/л, ХС ЛПВП = 0,98 ммоль/л, триглицериды (ТГ) = 3,11 ммоль/л.

Глюкоза натощак = 4,46 ммоль/л, HbA1c = 5,1%, билирубин общий = 15,9 мкмоль/л, билирубин прямой = 4,3 мкмоль/л. Аланинаминотрансфераза (АлАТ) = 0,56 мкмоль/л×ч, аспаратаминотрансфераза (АсАТ) = 0,31 мкмоль/л×ч.

Учитывая высокую претестовую вероятность асимптомного атеросклероза у пациентки с метаболическим синдромом ей предложена контрастная мультиспиральная компьютерная томография ангиография коронарных артерий. Последняя выполнена на сканере "Somatom Volum Zoom" (Siemens, Эрланген, Германия) с 2 рядами детекторов во время задержки дыхания в конце выдоха. После предварительного нативного сканирования производилось введение неионного контраста омнипак («Amersham Health, Ирландия»), который использовался для получения оптимального изображения коронарных артерий. Для проведения реконструкции изображения использовались аксиальные томографические срезы шириной 0,6мм. Анализ полученных данных позволил выявить атеросклеротическое поражение правой коронарной артерии (44% стеноз протяженностью 7,4 мм) (рис.). Рекомендовано проведение рентгенконтрастной ангиографии с последующей консультацией кардиохирурга.



**А. Участок стенотического поражения правой коронарной артерии**



**Б. Структурное ремоделирование правой коронарной артерии эксцентрично расположенной атеромой**

**Стенотическое поражение правой коронарной артерии.  
Результаты контрастной мультиспиральной компьютерной томографии ангиографии**

Поскольку целевой уровень ХС ЛПНП (менее 2,5 ммоль/л) не был достигнут, а также учитывая высокий риск возникновения сахарного диабета в краткосрочной перспективе, принято решение о пересмотре тактики лечения. Аторвастатин в дозе 20 мг/сут заменен питавастатином в суточной дозе 4 мг. Добавлена ацетилсалициловая кислота в форме кишечного высвобождения в суточной дозе 100 мг.

Через 6 недель терапии при повторном измерении липидного профиля плазмы крови было установлено существенное снижение общего холестерина до 4,7 ммоль/л, ХС ЛПНП = 2,38 ммоль/л, ТГ = 2,73 ммоль/л на фоне умеренного повышения ХС ЛПВП до 1,08 ммоль/л. Глюкоза натощак = 4,44 ммоль/л, HbA1c = 5,0%, билирубин общ. = 12,5 мкмоль/л, билирубин прямой = 4,1 мкмоль/л, АлАТ = 0,35 мкмоль/л×ч, АсАТ = 0,33 мкмоль/л×ч. Нежелательных побочных эффектов не было зарегистрировано, пациентка хорошо переносила терапию.

Таким образом, у пациентки высокого кардиоваскулярного риска, обусловленного суб-

клиническим атеросклерозом и метаболическим синдромом, изменение режима гиполипидемической терапии с аторвастатина 20 мг/сут на питавастатин 4 мг/сут способствовало достижению целевого уровня ХС ЛПНП уже через 6 недель постоянного приема препарата, что ассоциировалось с приемлемым профилем безопасности.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Питавастатин позволяет сохранить высокую безопасность, в том числе и в отношении риска манифестации сахарного диабета 2 типа, на фоне высокой гиполипидемической эффективности. Препарат отличает комфортный для врача профиль межлекарственного взаимодействия и доказанная ангиопозитивная эффективность. В связи с этим можно предполагать, что питавастатин займет надлежащее ему место среди препаратов аналогичного класса и в программах вторичной профилактики, поскольку первые обнадеживающие результаты в этом отношении уже получены.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult / T.J. Anderson, J. Grégoire, R.A. Hegele [et al.] // *Can. J. Cardiol.* - 2013. - Vol. 29, N 2. - P. 151-167.
2. 2013 ACC/AHA Cholesterol Guideline Panel. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline / N.J. Stone, J.G. Robinson, A.H. Lichtenstein [et al.] // *Ann. Inter. Med.* - 2014. - Vol. 160, N 5. - P. 339-343.
3. Are all statins the same? Focus on the efficacy and tolerability of pitavastatin / P.M. da Silva [et al.] // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* - 2011. - Vol. 11, N 2. - P. 93-107.
4. Chapman M.J. Pitavastatin: novel effects on lipid parameters / M. J. Chapman // *Atheroscler.* - 2011. - Vol. 12, N 3, Suppl. - P. 277-284.
5. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number / J.D. Otvos, S. Mora, I. Shalurova [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* - 2011. - Vol. 5, N 2. - P. 105-113.
6. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force on the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / A. Catapano, Z. Reiner, G. de Backer [et al.] // *Atherosclerosis.* - 2011. - doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.012 [Epub ahead of print].
7. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / Z. Reiner, A.L. Catapano, G. De Backer [et al.] // *Eur. Heart J.* - 2011. - Vol. 32. - P. 1769-1818.
8. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management / M.J. Chapman, H.N. Ginsberg, P. Amarengo [et al.] // *Eur. Heart J.* - 2011. - Vol. 32. - P. 1345-1361.
9. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events / P. Barter, A.M. Gotto, J.C. LaRosa [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 357. - P. 1301-1310.
10. JAPAN-ACS Investigators. Clinically evident polyvascular disease and regression of coronary atherosclerosis after intensive statin therapy in patients with acute coronary syndrome: serial intravascular ultrasound from the Japanese assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome (JAPAN-ACS) trial / K. Hibi, T. Kimura, K. Kimura [et al.] // *Atherosclerosis.* - 2011. - Vol. 219, N 2. - P. 743-749.
11. JAPAN-ACS Investigators. Clustering of metabolic syndrome components attenuates coronary plaque regression during intensive statin therapy in patients with acute coronary syndrome: the JAPAN-ACS subanalysis study / H. Takashima, Y. Ozaki, T. Morimoto [et al.] // *Circ J.* - 2012. - Vol. 76, N 12. - P. 2840-2847.
12. JAPAN-ACS Investigators. Diabetes mellitus is a major negative determinant of coronary plaque regression during statin therapy in patients with acute coronary syndrome - serial intravascular ultrasound observations

from the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome Trial (the JAPAN-ACS Trial) / T. Hiro, T. Kimura, T. Morimoto [et al.] // *Circ. J.* 2010. – Vol. 74, N 6. – P. 1165-1174.

13. JAPAN-ACS Investigators. More intensive lipid lowering is associated with regression of coronary atherosclerosis in diabetic patients with acute coronary syndrome - sub-analysis of JAPAN-ACS study / H. Arai, T. Hiro, T. Kimura [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2010. – Vol. 17, N 10. – P. 1096-1107.

14. JAPAN-ACS Investigators. Relationship between advanced glycation end products and plaque progression in patients with acute coronary syndrome: the JAPAN-ACS sub-study / Y. Fukushima, H. Daida, T. Morimoto [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2013. – Vol. 12, N 5.

15. Molecular mechanisms of HDL-cholesterol elevation by statins and its effects on HDL functions / S. Yamashita, K. Tsubakio-Yamamoto [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2010. – Vol. 17, N 5. – P. 436-451.

16. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies / T. Teramoto, H. Shimano, K. Yokote, M. Urashima // *Expert Opin. Pharmacother.* -2010. – Vol. 11, N 5. – P. 817-828.

17. NICE Guideline Development Group. Identification and management of familial hypercholesterolaemia: what does it mean to primary care? / N. Qureshi, S.E. Humphries, M. Seed [et al.] // *Br. J. Gen. Pract.* – 2009. – Vol. 59, N 567. – P. 773-776.

18. NICE guideline on lipid modification / H. Jaques [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, N 7. – P. 481-482.

19. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis / D. Preiss, S.R. Seshasai, P. Welsh [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305. – P. 2556-2564.

20. Rosenson R.S. Underappreciated opportunities for low-density lipoprotein management in patients with cardiometabolic residual risk / R.S. Rosenson, M.H. Davidson, R. Pourfarzib // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 213, N 1. – P. 1-7.

21. Saito Y. Pitavastatin: an overview / Y. Saito // *Atheroscler Suppl.* – 2011. – Vol. 12, N 3. – P. 271-276.

22. Update on guidelines for management of hypercholesterolemia / G.S. Mannu, M.J. Zaman, A. Gupta [et al.] // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2012. – Vol. 10, N 10. – P. 1239-1249.

## REFERENCES

1. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can. J. Cardiol.* 2013;29(2):151-67.

2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH. 2013 ACC/AHA Cholesterol Guideline Panel. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. *Ann. Intern. Med.* 2014;160(5):339-43.

3. da Silva PM. Are all statins the same? Focus on the efficacy and tolerability of pitavastatin. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11(2):93-107.

4. Chapman MJ. Pitavastatin: novel effects on lipid parameters. *Atheroscler Suppl.* 2011;12(3):277-84.

5. Otvos JD, Mora S, Shalurova I. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. *J. Clin. Lipidol.* 2011;5(2):105-13.

6. Catapano A, Reiner Z, de Backer G. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force on the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*; 2011. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.012 [Epub ahead of print].

7. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2011;32:1769-818.

8. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P. European Atherosclerosis Society Consensus Panel.

Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur. Heart J.* 2011;32:1345-61.

9. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:1301-10.

10. Hibi K, Kimura T, Kimura K. JAPAN-ACS Investigators. Clinically evident polyvascular disease and regression of coronary atherosclerosis after intensive statin therapy in patients with acute coronary syndrome: serial intravascular ultrasound from the Japanese assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome (JAPAN-ACS) trial. *Atherosclerosis.* 2011;219(2):743-9.

11. Takashima H, Ozaki Y, Morimoto T. JAPAN-ACS Investigators. Clustering of metabolic syndrome components attenuates coronary plaque regression during intensive statin therapy in patients with acute coronary syndrome: the JAPAN-ACS subanalysis study. *Circ J.* 2012;76(12):2840-7.

12. Hiro T, Kimura T, Morimoto T. JAPAN-ACS Investigators. Diabetes mellitus is a major negative determinant of coronary plaque regression during statin therapy in patients with acute coronary syndrome - serial intravascular ultrasound observations from the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome Trial (the JAPAN-ACS Trial). *Circ. J.* 2010;74(6):1165-74.

13. Arai H, Hiro T, Kimura T. JAPAN-ACS Investigators. More intensive lipid lowering is associated with regression of coronary atherosclerosis in diabetic patients with acute coronary syndrome - sub-analysis of JAPAN-ACS study. *J. Atheroscler. Thromb.* 2010;17(10):1096-107.

14. Fukushima Y, Daida H, Morimoto T. JAPAN-ACS Investigators. Relationship between advanced glycation end products and plaque progression in patients with acute coronary syndrome: the JAPAN-ACS sub-study. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12(5).
15. Yamashita S, Tsubakio-Yamamoto K. Molecular mechanisms of HDL-cholesterol elevation by statins and its effects on HDL functions. *J. Atheroscler Thromb.* 2010;17(5):436-51.
16. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert Opin. Pharmacother.* 2010;11(5):817-28.
17. Qureshi N, Humphries SE, Seed M. NICE Guideline Development Group. Identification and management of familial hypercholesterolaemia: what does it mean to primary care? *Br. J. Gen. Pract.* 2009;59(567):773-6.
18. Jaques H. NICE guideline on lipid modification. *Eur. Heart. J.* 2013;34(7):481-2.
19. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305:2556-64.
20. Rosenson RS, Davidson MH, Pourfarzib R. Underappreciated opportunities for low-density lipoprotein management in patients with cardiometabolic residual risk. *Atherosclerosis.* 2010;213(1):1-7.
21. Saito Y. Pitavastatin: an overview. *Atheroscler Suppl.* 2011;12(3):271-6.
22. Mannu GS, Zaman MJ, Gupta A. Update on guidelines for management of hypercholesterolemia. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2012;10(10):1239-49.

Стаття надійшла до редакції  
08.12.2014



УДК 616.831-005.1:616.13-007.64-089-092-001.18

*С.О. Дудукіна*

### ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ІНТРАКРАНІАЛЬНИМИ АНЕВРИЗМАТИЧНИМИ КРОВОВИЛИВАМИ ТА ЇХ ПРОГНОЗУВАННЯ

*Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова  
відділення нейрореанімації  
пл. Жовтнева, 14, Дніпропетровськ, 49000, Україна  
Dnipropetrovsk Mechnikov Regional Clinical Hospital  
Intensive neurocare unit  
October sq. 14, Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine  
e-mail: dudukina@ukr.net*

**Ключові слова:** інтракраніальні аневризматичні крововиливи, фактори ризику, терапевтична гіпотермія, правила прогнозування

**Key words:** intracranial aneurism hemorrhage, risk factors, therapeutic hypothermia, rules of prognosis

**Реферат.** Отдаленные результаты лечения больных с интракраниальными аневризматическими кровоизлияниями и их прогнозирование. Дудукіна С.А. Оценены результаты лечения 260 пациентов с интракраниальными аневризматическими кровоизлияниями по шкале Rankin, через 2,5 года после операции. Результаты лечения, оцененные 0-2 балла по шкале Rankin, считались "хорошими", оцененные 3-5 баллов - "плохими". Через 2,5 года после операции 53% пациентов имели "хорошие" результаты лечения. Определены прогностически неблагоприятные факторы прогноза через 2,5 года после операции: интраоперационный разрыв аневризмы, временное клипирование артерий во время операции, наличие осложнений в послеоперационном периоде, наличие и распространенность ангиоспазма, клиничко-морфологическая характеристика кровоизлияния "субарахноидальное кровоизлияние+другое", тяжесть состояния по шкале Hunt-Hess > I, женский пол, локализация аневризмы в передне-мозговой артерии, выраженность субарахноидального кровоизлияния по шкале Fisher > II, наличие ИБС, группа крови по системе ABO III или IV. "Хорошие" результаты лечения через

2,5 года после операции прогнозируются у пациентов с тяжелой инвалидизацией по шкале исходов Глазго при выписке (GOS-в=3), которые лечились в условиях терапевтической гипотермии. Наличие ГБ ухудшает отдаленные результаты лечения. Наилучшие отдаленные результаты лечения прогнозируются у пациентов без неврологического результата при выписке при отсутствии у них гипертонической болезни и использовании профилактический гипотермии.

**Abstract. Long-term results in patients with intracranial aneurismal subarachnoid hemorrhages and their prognosis. Dudukina S.O.** In 260 patients with intracranial aneurism hemorrhages long-term results were estimated according to Rankin scale 2,5 years after operation. Long-term results by Rankin 0-2 were considered to be "good", 3-5 were considered to be "bad" ones. Two years after operation 53% of all patients had "good" long-term outcome. Factors negatively influencing long-term outcomes are to be the following: intra-operational aneurism rupture, temporary arterial clipping in the process of operation, complications in the post-operational period, angiospasm according to the transcranial Doppler sonography, angiospasm prevalence, clinicopathologic hemorrhage characteristics "subarachnoid hemorrhage+others", critical condition according to H-H>1, feminine sex, aneurism location in the forebrain arteria, subarachnoid hemorrhage lesion according to Fisher> II, ischemic heart disease, pathological comorbidity, ABO blood group – III or IV. "Good" treatment results 2,5 years after treatment are prognosticated in patients with severe invalidity by Glasgow scale (GOS=3) on hospital discharge, in those who didn't experience ischemic stroke after operation and with severity of condition I or II according to H-H on admission. In patients with GOS-3 on hospital discharge the best long-term results according to Rankin were observed in those treated under hypothermia conditions. Hypertensive disease worsens long-term results according to Rankin even in patients with GOS-5 on hospital discharge. With positive renovation results by Rankin 0 or 1 in the post-operation period (GOS = 5) excellent long-term results are prognosticated, but the best results could be obtained in patients without hypertensive disease under prophylactic hypothermia.

Результати лікування хворих з інтракраніальними аневризматичними крововиливами залишаються незадовільними [4, 5, 15]. Неврологічний дефіцит достатньо тривало залишається у пацієнтів, які перенесли розрив артеріальної аневризми й мали периопераційні ускладнення. У віддаленому періоді крововиливу, крім безпосередньо неврологічного дефіциту, важливими відхиленнями є порушення психіки та когнітивні розлади [6, 7, 11, 12].

Через 12 місяців після операції тільки 40% пацієнтів мають відмінні результати лікування, що не супроводжуються неврологічними чи когнітивними розладами [10, 14]. Дані щодо предикторів прогнозу поганих наслідків лікування різноманітні, серед них особливу роль відіграють вік більше 65 років, гіперглікемія, тяжкість стану за шкалою Hunt-Hess III та більше, розмір аневризми менше 13 мм та ін. [5, 9, 12, 13], але вони точно не визначені. Питання прогнозування віддалених результатів лікування також залишається дискусійним і потребує подальших досліджень.

Мета досліджень – виявити фактори ризику наявності неврологічного дефіциту у віддаленому періоді після оперативного втручання у хворих з інтракраніальними аневризматичними крововиливами та скласти правила прогнозування наявності неврологічного дефіциту.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження включено 328 пацієнтів з інтракраніальними аневризматичними крововиливами, які знаходились на лікуванні в

КЗ "Обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова" в період з 2005 по 2013 рік. Всі пацієнти обстежені за загальноприйнятими алгоритмами. Характеристика пацієнтів, які включені в дослідження, представлена в таблиці (табл. 1).

257 пацієнтам проведено інтракраніальне оперативне втручання – кліпування артеріальної аневризми, 71 хворий оперувались ендovasкулярним методом. Безпосередні результати лікування оцінювали на момент закінчення стаціонарного лікування, через 30 діб та 6 місяців після виписки за шкалою наслідків Глазго (GOS) [16]. Віддалені результати лікування оцінювали за модифікованою шкалою Rankin [14] через 2,5 роки після операції у 260 хворих - результати 1 пацієнта невідомі з причин відсутності контакту з ним чи його представниками, 13 хворих померло протягом періоду між випискою та терміном оцінки. "Добрими" віддаленими результатами вважали Rankin 0-2, "поганими" - Rankin 3-5.

Наявність залежності між якісними показниками встановлювали на основі критерію  $\chi^2$ . Для визначення сили зв'язку між такими показниками на основі статистики  $\chi^2$  визначали коефіцієнт сполученості Крамера. Для визначення залежності між якісними та кількісними показниками використовували коефіцієнт точково-бісеріальної кореляції [14]. Для оцінки прогностичної цінності периопераційних факторів щодо віддалених результатів лікування (Rankin "добрий" - "поганий") використовували відношення шансів (OR).

**Характеристика пацієнтів з інтракраніальними аневризматичними крововиливами**

Характеристика пацієнтів	Всього (n=328)	Інтракраніальні (n=257)	Ендоваскулярні (n=71)
Ступінь тяжкості стану	абс./%	абс./%	абс./%
Н-Н I	104 (31,7)	82 (31,9)	22 (30,98)
Н-Н II	122 (37,19)	93 (36,18)	29 (40,84)
Н-Н III	77 (23,47)	61 (23,73)	16 (22,53)
Н-Н IV	20 (6,09)	17 (6,61)	3 (4,22)
Н-Н V	5 (1,52)	4 (1,55)	1 (1,4)
<b>Рівень свідомості за GCS</b>			
15	186 (56,7)	143 (55,64)	43 (60,56)
13-14	83 (25,3)	72 (28,01)	11 (15,49)
7-12	56 (17,07)	40 (15,56)	16 (22,53)
3-6	3 (0,91)	2 (0,77)	1 (1,4)
<b>Локалізація аневризми</b>			
СМА	70 (21,34)	58 (22,56)	12 (16,9)
ПМА	151 (46,03)	127 (49,41)	24 (33,8)
ВСА	95 (28,96)	68 (26,45)	27 (38)
ЗНМА	7 (2,13)	4 (1,55)	3 (4,22)
ОА	5 (1,52)	-	5 (7,04)
<b>Клініко-анатомічна характеристика крововиливу</b>			
САК	214 (65,24)	170 (66,14)	44 (61,97)
САК+ВМГ	61 (18,59)	51 (19,84)	10 (14,08)
САК+ВЖК	34 (10,36)	21 (8,17)	13 (18,3)
САК+ВЖК+ВМГ	19 (5,79)	15 (5,835)	4 (5,63)
Тимчасове кліпування артерій	110 (33,53)	110 (43,47)	-
Профілактична гіпотермія	48 (14,63)	48 (18,675)	-
Терапевтична гіпотермія	29 (8,84)	27 (10,5)	2 (2,81)
Ускладнення	118 (35,97)	99 (38,52)	19 (26,76)
Вік	46,83±0,69	47,13±0,78	45,71±1,49
Статини	43 (13,1)	35 (13,61)	8 (11,26)
Стать			
жінки	157 (47,86)	122 (47,47)	35 (49,29)
чоловіки	171 (52,13)	135 (52,52)	36 (50,7)

Правила прогнозування будували у вигляді дерев рішень за допомогою алгоритму C4.5 [4]. Якість діагностики визначали за допомогою ковзного контролю [1, 2, 3,]. Прогностичні правила склали на етапі надходження пацієнта до

стаціонару, та під час/ після проведення оперативного втручання.

Вибір дерев рішень для побудови правил прогнозування зумовлений тим, що вони дозволяють працювати з якісними даними, будують



правило в наочному вигляді та термінах предметної області.

Перед використанням C4.5 проводився відбір ознак за допомогою алгоритмів випадкового пошуку та генетичних алгоритмів [1, 3], набір ознак визначався при збігу його за різними варіантами.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальні віддалені результати лікування хворих з інтракраніальними аневризматичними крововиливами за Rankin розподілились таким чином (табл. 2).

Таблиця 2

### Результати лікування хворих з аневризматичними інтракраніальними крововиливами через 2,5 роки після операції

	Всього (n=328)	Інтракраніальні (n=257)	Ендоваскулярні (n=71)
	абс./%	абс./%	абс./%
Внутрішньогоспітальна летальність	40 (12,1)	35 (13,6)	5 (7,04)
<b>Пункт призначення при виписці</b>			
Додому	229 (69,8)	181 (70,42)	48 (67,6)
Інший стаціонар	35 (10,7)	24 (9,33)	11 (15,49)
Реабілітаційні центри	23 (7,01)	17 (6,61)	6 (8,45)
<b>Померло</b>			
За 30 діб	1 (0,3)	1 (0,38)	-
За 6 місяців	5 (1,82)	5 (1,94)	1 (1,4)
За 3 роки	13 (3,96)	11 (4,28)	2 (2,81)
Всього	59 (17,98)	51 (19,84)	8 (11,26)
невідомо	9 (2,74)	4 (1,55)	5 (7,04)
<b>Всього через 2,5 роки</b>		<b>Rankin Grade</b>	
Rankin 0 немає симптомів	59 (17,98)	39 (15,17)	20 (28,16)
Rankin 1 незначні симптоми	83 (25,3)	62 (26,45)	21 (29,57)
Rankin 2 деяке обмеження повсякденної активності	35 (10,67)	30 (11,67)	5 (7,04)
Rankin 0-2 добрий результат	177 (53,96)	131 (50,97)	46 (64,78)
Rankin 3 значне обмеження повсякденної активності	52 (15,85)	43 (16,73)	9 (12,67)
Rankin 4 частково залежний від оточуючих	25 (7,62)	22 (8,56)	3 (4,22)
Rankin 5 повністю залежний від оточуючих	6 (1,82)	6 (2,33)	-
Rankin 3-5 поганий результат	83 (25,3)	71 (27,62)	12 (16,9)
Rankin 6 смерть	13 (3,96)	11 (4,28)	2 (2,81)

З даних таблиці 2 видно, що через 2,5 роки після операції 53,96% всіх пацієнтів мають "добрі" віддалені результати лікування, 25,3% - "погані", 3,96% хворих протягом терміну спостереження померли.

При проведенні кореляційного аналізу виявлено, що серед периопераційних факторів зв'язок з віддаленими результатами лікування мали інтраопераційні розриви аневризми (0,12 (p=0,048)), використання тимчасового кліпування артерій під час інтракарніальних операцій (0,198 (p=0,001)), наявність ускладнень (0,491 (p=0)), розвиток ішемічного інсульту після операції (0,575 (p=0)), наявність клінічних проявів ангіоспазму перед операцією (0,248 (p=0,00004)), наявність ішемії за даними КТ до операції (0,196 (p=0,001)), розвиток ангіоспазму після операції (0,501 (p=0)), наявність цереброкардіального синдрому (0,183 (p=0,003)), використання профі-

лактичної гіпотермії (0,151 (p=0,044)), клініко-анатомічна характеристика крововиливу (0,234 (p=0,005)), тяжкість стану за Н-Н (0,412 (p=0)), локалізація аневризми (0,272 (p=0,0005)), наявність супутньої патології (0,216 (p=0,048)), стан за GOS при виписці (0,626 (p=0)) та через 6 місяців після лікування (0,677 (p=0)). Серед кількісних показників зв'язок з віддаленими результатами лікування мали наявність крововтрати (0,147 (p=0,014)), тривалість оперативного втручання (0,158 (p=0,009)), тривалість тимчасового кліпування артерій (0,217 (p=0,0003)), рівень глікемії при надходженні до стаціонару (0,13 (p=0,032)), рівень свідомості за GCS (-0,338 (p=0,00000001)).

Фактори, що негативно впливали на віддалені результати лікування за Rankin, представлені в таблиці 3.

*Таблиця 3*

**Фактори, що негативно впливають на загальні віддалені результати лікування за Rankin у хворих з інтракраніальними аневризматичними крововиливами**

Variable	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Інтраопераційний розрив	1,955	0,999- 3,824
Тимчасове кліпування артерій під час операції	2,38	1,407- 4,026
Наявність ускладнень у післяопераційному періоді	10,692	5,729- 19,953
Наявність ангіоспазму за ТКДГ	1,467	0,852 - 2,524
Розповсюдженість АСС	1,685	0,593 - 4,789
Клініко-морфологічна характеристика крововиливу САК+інші	2,323	1,366 - 3,95
Тяжкість стану за шкалою Н-Н> I	3,121	1,741 - 5,593
Тяжкість стану за шкалою Н-Н> II	1,511	0,89; 2,567
Жіноча стать	1,466	0,89 - 2,415
Локалізація МА в ПМА	3,144	1,827 - 5,412
Рівень свідомості за GCS<12 балів	7,22	2,955 - 17,643
Вираженість САК за Fisher> II	2,013	1,179; 3,438
Вираженість САК за Fisher >III	1,443	0,498 - 4,177
Наявність ІХС	1,107	0,596 - 2,055
Наявність супутньої патології	1,294	0,76 - 2,204
Група крові за АВО - III	1,498	0,77 - 2,914
Група крові за АВО - IV	1,317	0,394 - 4,404
Поганий GOS при виписці	112,5	26,356 - 480,213

При спробі прогнозувати віддалені результати лікування вдалося скласти правило з щонайбільшою вірогідністю правильного прогнозу 0,53.

Імовірність правильного прогнозу для пацієнтів, у яких дійсно буде Rankin = 0, становить 0,56, у

яких дійсно Rankin = 1 – дорівнює 0,76, Rankin = 2 – дорівнює 0, Rankin = 3 – 0,58, а імовірність правильного прогнозу пацієнтів з Rankin = 4 чи 5 – 0,52.

```

GOS-в = 3
| ТГ = 0
| | ПГ = 0: Renkin = 4
| | ПГ = 1 чи 2: Renkin = 3
| ТГ = 1
| | 2 розрива = 1: Renkin = 4 чи 5
| | 2 розрива = 2: Renkin = 3
| ТГ = 2
| | ПГ = 0 чи 1: Renkin = 3
| | ПГ = 2: Renkin = 1
GOS-в = 5
| GB = 0
| | ПГ = 0
| | | спазм за ЦАГ = 1: Renkin = 0
| | | спазм за ЦАГ = 2: Renkin = 1
| | ПГ = 1 чи 2: Renkin = 0
| GB = 1: Renkin = 1

```

**Рис. 1. Правило прогнозування результатів лікування пацієнтів з інтракраніальними аневризматичними крововиливами через 2,5 роки після оперативного втручання**

Таким чином, з правила видно, що при тяжкій інвалідизації при виписці зі стаціонару (GOS-в = 3) у хворих, яким використовували терапевтичну гіпотермію (ТГ), прогнозується Rankin = 3 при одному розриві МА перед операцією, Rankin 4 чи 5 при наявності 2 та більше розривів МА перед операцією. У пацієнтів, яким ТГ не проводили, віддалені результати залежали від використання ПГ під час операції. Так, при проведенні ПГ чи ендоваскулярному втручанні (ПГ=2 - не могла бути застосована) прогнозується Rankin 3 у 58%. У хворих, яким ПГ не була проведена, прогнозується Rankin 4 у 52% випадків. У групі пацієнтів, яким ТГ не була показана (хворі без ускладнень), при виконанні ендоваскулярного втручання прогнозується з 76% вірогідністю Rankin 1, а при інтракраніальному втручанні з використанням ПГ чи без неї - Rankin 3 у 58%.

При результатах лікування з добрим відновленням у післяопераційному періоді (GOS-в = 5) прогноуються відмінні віддалені результати - Rankin 0 чи 1, але найкращі результати можна отримати при використанні ПГ у хворих без ГХ.

Більш детальне правило прогнозування віддалених результатів, наприклад у хворих з GOS-в 2 чи 4, скласти не вдалось. Також неможливо було скласти правило прогнозування окремо для інтракраніальних та ендоваскулярних втручань.

Якщо правила прогнозування складати для результатів "добрий" (Rankin = 0, 1, 2) та "поганий" (Rankin = 3, 4, 5), то значення функціонального стану за GOS через 6 місяців після операції (GOS-6) може забезпечити високу якість прогнозу (рис. 2).

```

GOS-6 = 3: Renkin "поганий"
GOS-6 = 5: Renkin "добрий"

```

**Рис. 2. Правило прогнозування результатів лікування за класифікацією "добрий" чи "поганий" для пацієнтів з інтракраніальними аневризматичними крововиливами через 2,5 роки після оперативного втручання**

Правило забезпечує імовірність правильного прогнозу 89%. Імовірність правильного прогнозу для пацієнтів, у яких дійсно буде Rankin "добрий", становить 0,9, у яких дійсно Rankin буде "поганий" - 0,86

При спробі складання правила прогнозування віддалених результатів без показника GOS-6 вийшло таке:

```
GOS-в = 3
| ИИ п/о= 1: Renkin "поганий"
| ИИ п/о= 2
| | Н-Н = 1 чи 2: Renkin "добрий"
| | Н-Н = 3
| | | side = 1: Renkin "добрий"
| | | side = 2: Renkin "поганий"
| | Н-Н = 4: Renkin "поганий"
| | Н-Н = 5: Renkin "поганий"
GOS-в = 5: Renkin "добрий"
```

**Рис. 3.** Правило прогнозування результатів лікування пацієнтів з інтракраніальними аневризматичними крововиливами через 2,5 роки після оперативного втручання без показника GOS-6

Правило забезпечує імовірність правильного прогнозу 0,87. Імовірність правильного прогнозу для пацієнтів, у яких дійсно буде Rankin "добрий", становить 0,91, у яких дійсно Rankin буде "поганий" - 0,78.

Таким чином, "добрі" результати лікування через 2,5 роки після лікування прогнозуються у пацієнтів з тяжкою інвалідизацією (GOS-в=3) при виписці, у яких не розвивався ішемічний інсульт після операції і тяжкість стану за Н-Н при надходженні до стаціонару дорівнювала I чи II.

### ВИСНОВКИ

1. Через 2,5 роки після операції 53,96% всіх пацієнтів з інтракраніальними аневризматичними крововиливами мають "добрі" віддалені результати лікування.

2. Прогностичними факторами поганого прогнозу через 2,5 роки після лікування можна вважати: інтраопераційний розрив аневризми, тимчасове кліпсування артерій під час операції, наявність ускладнень у післяопераційному періоді, наявність ангіоспазму за ТКДГ, розповсюдженість ангіоспазму, клініко-морфологічна характеристика крововиливу "САК+інші", тяжкість ста-

ну за шкалою Н-Н> I, жіноча стать, локалізація МА в ПМА, ураженість САК за Fisher> II, наявність ІХС, наявність супутньої патології, група крові за АВО - III чи IV.

3. "Добрі" результати лікування через 2,5 роки після лікування прогнозуються у пацієнтів з тяжкою інвалідизацією (GOS-в=3) при виписці, у яких не розвивався ішемічний інсульт після операції і тяжкість стану за Н-Н при надходженні до стаціонару дорівнювала I чи II.

4. У хворих з GOS-3 при виписці кращі віддалені результати лікування за Rankin спостерігались у хворих, що лікувались в умовах терапевтичної гіпотермії.

5. Наявність гіпертонічної хвороби погіршує віддалені результати лікування за Rankin, навіть у хворих з GOS-5 при виписці зі стаціонару.

6. При результатах лікування з добрим відновленням у післяопераційному періоді (GOS = 5) прогнозуються відмінні віддалені результати - Rankin 0 чи 1, але найкращі результати можна отримати при використанні профілактичної гіпотермії у хворих без гіпертонічної хвороби.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Воронцов К.В. Комбинаторный подход к оценке качества обучаемых алгоритмов / К.В. Воронцов // Математические вопросы кибернетики. – М.: Физматлит, 2004. – Т. 13. – С. 5–36.

2. Загоруйко Н.Г. Прикладные методы анализа данных и знаний / Н.Г. Загоруйко. – Новосибирск: Ин-т математики СО РАН, 1999. – 266с.

3. Статистична обробка даних / В.П. Бабак, А.Я. Білецький, О.П. Приставка, П.О. Приставка. – К.: МІВВЦ, 2001. – 388 с.

4. Шахиди А. Деревья решений – С4.5 математический аппарат [Электронный ресурс] / А. Шахиди. – Режим доступа: [http://www.basegroup.ru/library/analysis/tree/math\\_c45\\_part1](http://www.basegroup.ru/library/analysis/tree/math_c45_part1)

5. Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse? / G. Lanzino, N.F. Kassell, T.P. Germanson, G.L. Kongable [et al.] // J. Neurosurgery. – 1996. – Vol. 85, N 3. – P. 410-418.

6. Chahal N. Cognitive and functional outcomes of 5-year subarachnoid haemorrhage survivors: comparison

to matched healthy controls / N. Chahal, S. Barker-Collo, V. Feigin // *Neuroepidemiology*. – 2011. – Vol. 37, N 1. – P. 31–38.

7. Cognitive and Functional Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / Timour Al-Khindi, R. Loch Macdonald, MD, PhD, Tom A. Schweizer // *Stroke*. – 2010. – N 41. – P. 5619–536.

8. Long-term health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with psychological symptoms and personality characteristics / J.M. Visser-Meily, M.L. Rhebergen, G.J. Rinkel, [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, N 4. – P. 1526–1529.

9. Ogden J.A. A prospective study of impairment of cognition and memory and recovery after subarachnoid hemorrhage / J.A. Ogden, E.W. Mee, M. Henning // *Neurosurgery*. – 1993. – Vol. 33, N 4. – P. 572–586.

10. Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage / M.V. Springer, J.M. Schmidt, K.E. Wartenberg [et al.] // *Neurosurgery*. – 2009. – Vol. 65, N 6. – P. 1043–1050.

11. Predicting long-term outcome in poor grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage patients utilising the Glasgow Coma Scale / R.M. Starke, R.J. Komotar,

M.L. Otten [et al.] // *J. Clinical Neuroscience*. – 2009. – N 16. – P. 26–31.

12. Preoperative prediction of long-term outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage / J. Mocco, E.R. Ransom, R.J. Komotar [et al.] // *Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 59, N 3. – P. 529–538.

13. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A.J. Rosengart, K.E. Schultheiss, J. Tolentino, R.L. Macdonald // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38, N 8. – P. 2315–2321.

14. Rinkel G.J. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage / G.J. Rinkel, A. Algra // *Lancet Neurology*. – 2011. – Vol. 10, N 4. – P. 349–356.

15. Quality of Life in Patients and Partners After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / Jeannette W. Hop, J.E. Gabriel Rinkel, Ale Algra, Jan van Gijn // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29. – P. 798–804.

16. Wilson J.T. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use/ J.T. Wilson, L.E. Pettigrew, G.M. Teasdale // *J. Neurotrauma*. – 1998. – Vol. 15. – P. 573–585.

## REFERENCES

1. Voroncov KV. [Combinatorics approach to the estimation of quality of the taught algorithms]. *Matematicheskie voprosy kibernetiki*. 2004;13: 5–36. Russian

2. Zagorujko NG. [Applied methods of analysis of data and knowledge]. – Novosibirsk: Institut matematiki. 1999;266. Russian

3. Babak VP, Bilec'kij AJ., Pristavka OP, Pristavka PO. [Statistical processing of data]. K.: MIVVZ. 2001;388. Russian

4. Shahidi A. [Derev'ja reshenij – C4.5 matematičeskij aparat]. Available from: [http://www.base-group.ru/library/analysis/tree/math\\_c45\\_part1](http://www.base-group.ru/library/analysis/tree/math_c45_part1)

5. Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, Kongable GL, Truskowski LL, Torner JC, Jane JA. Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse? *Journal of Neurosurgery*. 1996;85:410–8.

6. Chahal N, Barker-Collo S, Feigin V. Cognitive and functional outcomes of 5-year subarachnoid haemorrhage survivors: comparison to matched healthy controls. *Neuroepidemiology*. 2011;37:31–38.

7. Timour Al-Khindi, R Loch Macdonald, MD, PhD, Tom A. Schweizer Cognitive and Functional Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2010;41:5619–536.

8. Visser-Meily JM, Rhebergen ML, Rinkel GJ, van Zandvoort MJ, Post MW. Long-term health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with psychological symptoms and personality characteristics. *Stroke*. 2009;40:1526–9.

9. Ogden JA, Mee EW, Henning M. A prospective study of impairment of cognition and memory and

recovery after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1993;33:572–86.

10. Springer MV, Schmidt JM, Wartenberg KE, Frontera JA, Badjatia N, Mayer SA. Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;65:1043–50.

11. Robert M Starke, Ricardo J Komotar, Marc L Otten, J Michael Schmidt, Luis D Fernandez, Fred Rincon, Errol Gordon, Neeraj Badjatia, Stephan A Mayer, E Sander Connolly. Predicting long-term outcome in poor grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage patients utilising the Glasgow Coma Scale. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2009;16:26–31.

12. Mocco J, Ransom ER, Komotar RJ, Schmidt JM, Sciacca RR, Mayer SA, Connolly ES. Preoperative prediction of long-term outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2006;59:529–38.

13. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;8:2315–21.

14. Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurology*. 2011;10:349–56.

15. Jeannette W. Hop, Gabriel JE Rinkel, Ale Algra and Jan van Gijn. Quality of Life in Patients and Partners After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 1998;29:798–804.

16. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *J. Neurotrauma*. 1998;15:573–85.

Стаття надійшла до редакції  
20.03.2015

УДК 616.24-002.5-008.811.9-007.288-089.81

**І.В. Корпусенко**

## МІНІ-ІНВАЗИВНІ РЕЗЕКЦІЙНІ ТА КОЛАПСОХІРУРГІЧНІ ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ НА ДВОБІЧНИЙ ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра хірургії № 2  
(зав. – д. мед. н., проф. О.Б. Кутувий)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of Surgery N 2  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: korpus\_i@hotmail.com

**Ключові слова:** туберкульоз легень, відеоасистовані оперативні втручання  
**Key words:** pulmonary tuberculosis, video-assisted surgery

**Реферат.** Мини-инвазивные резекционные и коллапсохирургические вмешательства у больных с двусторонним туберкулезом легких. Корпусенко И.В. Цель работы – повышение эффективности хирургического лечения двустороннего деструктивного туберкулеза легких путем использования мини-инвазивных резекционных и коллапсохирургических оперативных вмешательств. Материалы и методы: В торакальном отделении Днепропетровского областного коммунального клинического лечебно-профилактического объединения "Фтизиатрия" в период с 1995 по 2014 год проведен ретроспективный анализ 222 историй болезни больных с двусторонним деструктивным туберкулезом легких. Больные были разделены на 2 группы: основную (111 больных, которым были выполнены мини-инвазивные оперативные вмешательства) и группу сравнения (111 больных, оперированных из стандартных доступов). Распределение контингента больных основной и группы сравнения по большинству показателей было репрезентативным. Результаты и обсуждение. Средняя продолжительность одномоментных двусторонних VATS-резекций легких составила  $1,90 \pm 0,12$  час, стандартных торакотомий  $2,13 \pm 0,19$  час, объем кровопотери  $234 \pm 5,20$  мл и  $433 \pm 3,70$  мл соответственно. Средний послеоперационный койко-день составил  $52,40 \pm 2,63$  сут в основной и  $80,10 \pm 3,58$  сут. в группе сравнения. Количество послеоперационных осложнений после VATS-резекций легких было достоверно в 1,6 раза меньше по сравнению с традиционными вмешательствами. При выполнении мини-инвазивных торакопластик интраоперационная кровопотеря меньше 400 мл отмечалась у  $93,40 \pm 3,20\%$  по сравнению с  $72,60 \pm 4,80\%$  в группе сравнения, количество интраоперационных осложнений сократилось в 2,2 раза. Полного клинического эффекта (абациллирование и закрытие полостей распада) удавалось добиться у пациентов основной группы в 1,6 раза чаще. Выводы: У больных с двусторонним туберкулезом легких оптимальным вариантом оперативного лечения является выполнение мини-инвазивных оперативных вмешательств. За счет хорошей видеоторакоскопической визуализации тканей и анатомических образований выполнение мини-инвазивных вмешательств позволяет существенно снизить интраоперационную крово- и плазмопотерю в первые сутки послеоперационного периода, приводит к стабилизации туберкулезного процесса в контрлатеральном легком, что в целом формирует общий положительный клинический эффект у больных с распространенным туберкулезом легких. У больных с двусторонним деструктивным туберкулезом легких, которым невозможно выполнить резекционные вмешательства, оптимальным видом оперативного лечения является выполнение мини-инвазивной лечебной торакопластики.

**Abstract.** Mini-invasive resection and collapse therapy in patients with bilateral pulmonary tuberculosis. Korpusenko I.V. Objective. Improve the effectiveness of surgical treatment in patients with bilateral destructive pulmonary tuberculosis by mini-invasive resection and collapse therapy. Materials and Methods: Retrospective analysis of 222 patients' cards with bilateral destructive pulmonary tuberculosis who were treated in the period from 1995 to 2014 in the thoracic department of Dnipropetrovsk regional clinical therapeutic and prophylactic association "Phthisiology". Patients were divided into 2 groups: basic (111 patients who underwent mini-invasive surgery) and control (111 patients, who underwent standard surgical approach). The distribution of patients in investigated groups was representative by the majority of parameters. Results and discussion. The average duration of simultaneous bilateral VATS lung resections was  $1,90 \pm 0,12$  hour, standard thoracotomies -  $2,13 \pm 0,19$  per hour, estimated blood loss was  $234 \pm 5,20$  ml and  $433 \pm 3,70$  ml respectively. The average postoperative time in-patient was  $52,40 \pm 2,63$  days in basic and  $80,10 \pm 3,58$  days in the control group. Number of postoperative complications after lung resection with VATS was significantly lower (1.6 times), as compared with standard surgical approach. Volume of blood loss less than 400 ml was  $93,40 \pm 3,20\%$  in basic and  $72,60 \pm 4,80\%$  in the control group, the amount of intraoperative complications

*reduced by 2.2 times. Complete clinical response (decontamination and closing of cavities) have been achieved in patients of the basic group by 1.6 times more often. Conclusions: For patients with bilateral pulmonary tuberculosis to perform mini-invasive surgical approach is the best option. Mini-invasive interventions with VATS due to its good abilities to visualize tissues and anatomical structures may significantly decrease the amount of intraoperative blood and plasma loss in the first postoperative day. It leads to the stabilization of tuberculosis process in the contralateral lung, responsible for overall positive clinical effect in patients with advanced pulmonary tuberculosis. For patients with bilateral destructive pulmonary tuberculosis, who can't undergo resection, performing a mini-invasive therapeutic thoracoplasty is the optimal approach.*

Захворюваність на деструктивний туберкульоз в Україні у 2013 р. становила 25,4 на 100 тис. населення, тобто кожний четвертий пацієнт був виявлений з розпадом легенів.

Актуальність проблеми зумовлена як сучасним патоморфозом туберкульозу, так і цілим рядом негативних тенденцій: з 1995 року (початок епідемії туберкульозу) відзначається значне збільшення деструктивних форм туберкульозу легенів, частка яких зростає до 90,24% порівняно з 56,6% до епідемії [12]. Крім цього збільшилось виявлення двобічних процесів у легенях – 43,7% порівняно з 10,84% до епідемії. Збільшилася кількість хворих з порожнинами розпаду легеневої тканини (73,2% проти 50,1% до епідемії) [8].

Великою проблемою є збільшення кількості хворих з фіброзно-кавернозним туберкульозом, які представляють велику епідеміологічну небезпеку [2, 3, 15].

У хворих з фіброзно-кавернозним туберкульозом легень у більшості випадків на тлі вираженої лікарської стійкості розвиваються незворотні патологічні зміни в одному або обох легенях, у зв'язку з чим їх лікування без оперативного втручання малоперспективне [5, 9, 11, 16, 21]. Навіть при тривалому лікуванні хворих з фіброзно-кавернозним туберкульозом повного закриття каверн вдається досягти лише в 3-7% випадків [11, 20].

Протягом останнього десятиліття за кордоном зростає кількість публікацій, присвячених хірургічному лікуванню мультирезистентного туберкульозу легенів, що зумовлено зниженням ефективності лікування цієї категорії хворих, відсутністю нових протитуберкульозних препаратів [23, 24]

До теперішнього часу у хворих з деструктивними формами туберкульозу легень найбільш розповсюдженою причиною відмови від оперативного лікування є поширений двобічний характер процесу [1, 6, 10].

За даними [6], 15% хворих з двобічним туберкульозним процесом мають показання до хірургічного лікування.

У той же час питома вага двобічних оперативних втручань не виправдано мала [22]. За даними [7], у 63833 хворих за період 1958-

1983 рр. двобічні резекції легенів становили лише 3,6% від загальної кількості оперативних втручань.

Хірургічне лікування двобічного деструктивного туберкульозу пов'язане з високим ризиком. За даними нечисленних публікацій, присвячених цій проблемі, частота розвитку післяопераційних ускладнень коливається від 19,1% до 36,3% [4, 8, 13], а післяопераційна летальність – від 2,2% [6, 17] до 33% [17, 14] і становила 4,4% [8], 6,1% [18], 14,3% [19]. Високий відсоток післяопераційних ускладнень і летальності пов'язаний з тяжкістю стану хворих і високою травматичністю використовуваних стандартних торакалотомних доступів.

Очевидно, що враховуючи тяжкість стану хворих з двобічним туберкульозним процесом у легенях, високу травматичність стандартних торакалотомних втручань, є актуальною розробка нових малотравматичних доступів і методик оперативних втручань з використанням ендоскопічної техніки.

Мета дослідження – підвищити ефективність хірургічного лікування двобічного деструктивного туберкульозу легень шляхом використання міні-інвазивних резекційних та колапсхірургічних оперативних втручань.

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

Були вивчені історії хвороб 222 пацієнтів, оперованих у легенево-хірургічному відділенні ДОКЛПО «Фтизіатрія» у період 1995-2014 рр. з приводу двобічного деструктивного туберкульозу легень. Основну групу досліджуваних склали 111 хворих у віці від 18 до 58 років, у яких були використані міні-інвазивні методи хірургічного лікування із застосуванням міні-доступу під контролем відеоторакоскопії. До групи порівняння увійшли 111 пацієнтів, оперованих зі стандартних доступів за загальноприйнятими методиками. Залежно від характеру виконуваних втручань, ступеня їх радикальності і прогнозу подальшого консервативного лікування обидві групи були розподілені на кілька підгруп.

У I підгрупу ми включили хворих, у яких легеневі деструкції з обох боків не мали

сприятливого прогнозу консервативного лікування (сформовані фіброзні каверни, або туберкуломи з розпадом), але за поширеністю процесу і функціональному стану було можливе виконання радикальних двобічних операцій.

У II підгрупу були включені хворі, що мали показання для двобічних колапсхірургічних втручань або однобічних при збереженні терапевтичних резервів лікування контрлатеральної легені. До деструктивних процесів, що мають

терапевтичні резерви вилікування, ми відносили вогнищевий туберкульоз з розпадом, інфільтративний з розпадом і кавернозний туберкульоз легень при тривалості існування каверни менше 10 місяців і збереженні чутливості МБТ до 3 і більше хіміопрепаратів.

Більшість пацієнтів у першій підгрупі оперовані з приводу туберкулом з розпадом (67,5%), у другу групу увійшли хворі з фіброзно-кавернозним туберкульозом (100%). (табл. 1).

Таблиця 1

**Форми туберкульозу легень у групах хворих**

Клінічні форми туберкульозу	Основна група			Група порівняння		
	резекційні	колапс-хірургічні	усього	резекційні	колапс-хірургічні	усього
Туберкуломи з розпадом	52 67,5±1,9%	-	52 46,8±1,9%	48 (60,0±1,9)	-	48 43,2±1,8%
Конгломерати вогнищ	12 15,6±1,2%	-	12 10,8±1,2%	14 (17,5±1,2)	-	14 12,6±1,1%
Фіброзно-кавернозний туберкульоз	13 16,9±1,2%	34 100%	47 42,4±2,7%	18 (22,5±1,7)	31 100%	49 44,2±1,9%
Усього	77 (100%)	34 (100%)	111 (100%)	80 (100%)	31 (100%)	111 (100%)
p			p = 0,213			

Примітка. p – рівень значущості відмінностей між групами за критерієм  $\chi^2$  – Пірсона.

В основній групі хворих зміни в контрлатеральній легені частіше зустрічалися у вигляді туберкулом (45,7%) та фіброзних каверн (29,4%). При цьому поєднання двобічних туберкулом легень відмічалось у 78,8% хворих, а поєднання двобічних фіброзних каверн – у 70,2% випадків.

При однобічному ураженні деструктивним процесом легені в поєднанні з перфоративною емпіємою плеври найбільш частим видом туберкульозного ураження контрлатеральної легені була дисемінація вогнищ, що мало місце в 72,2% оперованих хворих (табл. 2).

Таблиця 2

**Поєднання різних клінічних форм туберкульозу в оперованій та контрлатеральній легені у хворих основної групи**

Форми туберкульозу в оперованій легені	Форми туберкульозу в контрлатеральній легені				
	туберкуломи з розпадом	конгломерат казеозних вогнищ	фіброзно-кавернозний туберкульоз	дисемінація вогнищ	усього
Туберкуломи з розпадом (n=52)	41	8	3	-	52
Конгломерат вогнищ (n=12)	8	2	2	-	12
Фіброзно-кавернозний (n=47)	10	2	33	2	47
Усього (n=111)	59 (45,7%)	12 (10,8%)	38 (29,5%)	2 (1,8%)	111 (100%)

Розмір каверни у більшості оперованих обох груп на боці основного ураження становив від 2

до 6 см і лише у 21,8% пацієнтів основної групи й 11,5% групи порівняння перевищував 6 см.



Легеневі деструкції в контрлатеральній легені, навпаки, у більшості оперованих були дрібними. Розмір деструкцій менше 2 см мали в контрлатеральній легені 53,2% пацієнтів I і 73,1% II групи.

Розповсюдженість легеневого ураження з ураженням вогнищевої дисемінації в основній групі становила: з підсумковим ураженням до 5 сегментів 21 (19,3±2,4)%, у той час як у групі порівняння – 19 (16,9±2,3)% пацієнтів (p = 0,227). Ураження більше 7 сегментів в основній групі було у 68 (61,2±4,0)%, а у групі порівняння – у 53 (47,6±2,9)%.

Серед хворих основної групи бактеріовиділення спостерігалось в 69,8±2,77% випадків, а у

групі порівняння – у 64,6±2,09%. Множинна лікарська стійкість відзначалась у 20,3±1,32% та в 37,2±0,72% відповідно. Кількість хворих з поширеною резистентністю становила 11,9±0,69% та 8,4±0,42% (p = 0,241).

До операції дихальна недостатність відмічена у 70,5% хворих основної та у 33,8% хворих групи порівняння (p = 0,213) (табл. 3).

Нормальні основні показники (ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> не нижче 80% від вихідних величин) відмічені у 29,4±3,7% хворих основної групи та у 33,8±4,6% хворих групи порівняння.

Таблиця 3

**Ступінь дихальної недостатності у хворих груп порівняння до хірургічного лікування (P±m) %**

Ступінь дихальної недостатності	Основна група (n=111)	Група порівняння (n=111)
ДН 0 ст.	33 (29,4±3,1) %	37 (33,8±4,6) %
ДН 1 ст.	38 (34,1±2,7) %	35 (31,5±3,8) %
ДН 2 ст.	30 (27,1±4,8) %	26 (23,8±4,7) %
ДН 3 ст.	10 (9,3±2,3) %	13 (10,8±2,1) %
Наявність дихальної недостатності (абс., %)	78 (70,5 %)	37 (33,8 %)
Відсутність дихальної недостатності (абс., %)	33 (29,5 %)	74 (66,2 %)
Усього хворих (абс., %)	111 (100%)	111 (100%)
p	p = 0,213	

Примітка. p – рівень значущості відмінностей між групами за критерієм  $\chi^2$  –Пірсона.

ДН 1 ст. (зниження ЖЕЛ до 70%, ХВЛ до 60%, SaO<sub>2</sub> до 92-94%, PaCO<sub>2</sub> до 35-40 мм рт. ст.) зареєстровано у 38 (34,1±2,7)% хворих основної та у 35 (31,5±3,8) % хворих групи порівняння. ДН 2 ступеня (зниження ЖЕЛ до 50%, ХВЛ до 50%, SaO<sub>2</sub> до 90-80%, PaCO<sub>2</sub> до 45 мм рт. ст.) відмічалось у 30 (27,1±4,8) % хворих основної та у 25 (22,8±4,7) % хворих групи порівняння. ДН 3 ступеня (зниження ЖЕЛ < 50%, ХВЛ < 50%, SaO<sub>2</sub><80%, PaCO<sub>2</sub>>45 мм. рт. ст.) була у 10 (9,3±2,3)% хворих основної та у 13 (10,7±2,1)% групи порівняння.

Усім хворим до хірургічного лікування виконувалося фібробронхоскопічне дослідження. Різні патологічні зміни при ФБС були виявлені у 31 (27,8%) пацієнта основної та у 36 (32,4%) хворих групи порівняння. Найчастіше виявлялися хронічний неспецифічний ендобронхіт I-II ступеня інтенсивності запалення.

Застосована нами базова методика відеоасистованої одночасної двобічної резекції легень полягала у такому. При верхівковій або верхівково-задній локалізації туберкульозного ураження операції виконувались з напівбокового положення хворого на операційному столі з виконанням аксиллярної міні-торакопомії довжиною 8-10 см через IV міжребер'я без ушкодження m. pectoralis major et m. latissimus dorsi. Додатково в III міжребер'ї по передній аксиллярній лінії встановлювали 10 мм торакопорт для введення відеокамери «Karl Storz» з боковою оптикою. У 72,2% випадків при виразних інтраплевральних злуках використовували ранорозширювач. У решті випадків усі інструменти вводили в плевральну порожнину через міні-торакопомний доступ. Резекцію легені здійснювали за допомогою зшиваючих апаратів TLH-30, TLH-60, УО – 40. У хворих з локалізацією туберкулом у S<sub>6</sub>, S<sub>10</sub> міні-

торакотомію виконували в аускультативному трикутнику (обмеженому трапецієподібним м'язом зверху, найширшим м'язом знизу) через VI або VII міжребер'я в положенні хворого на животі. Відеокамеру вводили на 1 міжребер'я вище через окремий торакопорт. Резекцію легені виконували аналогічним чином. Поліспастичний шов на ребра не накладався. Плевральну порожнину дренивали одним дренажем.

Модифікований варіант екстраплевральної лікувальної торакопластики з використанням міні-доступу під відеоторакокопічним контролем виконувався таким чином. Розтин шкіри здійснюється паравертебрально вздовж медіального краю лопатки від рівня остистого відростка III грудного хребця протягом 10 см. Після розтину шкіри та підшкірної клітковини перетинають тільки *m. rhomboideus major et minor* та *m. serratus posterior superior*. Пересічені м'язи та лопатку відшаровують від зовнішньої поверхні ребер у проекції запланованої декостації та відводять латерально. Тим самим створюється простір для хірургічних втручань між великими скелетними м'язами та реберним каркасом. У цей простір через окремий прокол на 2 см вище верхнього кута рани встановлюють торакопорт. Вводять відеоторакокоп і подальші маніпуляції виконують під двійним візуальним контролем.

Усі види статистичної обробки виконано за допомогою стандартного пакету «STATISTICA» версія – 6.1. Обчислення основних статистичних показників та параметрів розподілу досліджуваних даних у цілому та по окремих групах виконано за процедурою «Descriptive Statistics».

Виявлення характерних відмінностей для кількісних даних залежно від дії кількох досліджуваних факторів, кожен з яких фіксувався на декількох рівнях, зроблено за допомогою дисперсійного аналізу в процедурі «ANOVA/MANOVA».

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Для визначення ефективності та ступеня хірургічного ризику міні-інвазивних операцій у хворих на двобічний деструктивний туберкульоз ми проаналізували тривалість операцій, інтраопераційну крововтрату, кровоплазмовтрату по дренажу за першу добу після операції, частоту і характер інтраопераційних ускладнень, частоту потреби в гемотрансфузіях, частоту і характер післяопераційних ускладнень, частоту і причини післяопераційної летальності, безпосередню ефективність операцій за критеріями абацилювання і закриття порожнин розпаду; а також віддалені результати з визначенням частоти післяопераційних рецидивів, летальності від

туберкульозу у віддалений період і остаточної ефективності лікування.

Середня тривалість виконання одночасних двобічних VATS-резекцій легень становила  $1,90 \pm 0,12$  години, стандартних торакотомій –  $2,13 \pm 0,19$  години (табл. 4).

Об'єм крововтрати в основній підгрупі становив у середньому ( $234 \pm 5,20$ ) мл, у той час як у підгрупі порівняння – ( $433 \pm 3,70$ ) мл. Таким чином, об'єм інтраопераційної крововтрати зменшився у 1,8 разу у хворих після VATS-резекцій порівняно зі стандартними торакотоміями ( $p = 0,242$  за критерієм  $\chi^2$ ;  $p < 0,001$  за за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA).

Середня кількість ексудату за першу добу після операцій в основній підгрупі становила  $286 \pm 6,10$  мл, у підгрупі порівняння –  $607 \pm 3,20$  мл.

Аналіз тривалості перебування хворих на стаціонарному лікуванні після одночасних двобічних резекцій легень показав, що середній післяопераційний ліжко-день становив  $52,40 \pm 2,63$  доби у підгрупі VATS-резекцій,  $80,10 \pm 3,58$  доби – у хворих після стандартних передньобічних торакотомій.

При аналізі післяопераційних ускладнень було з'ясовано, що у підгрупі VATS-резекцій кількість післяопераційних ускладнень становила  $12,50 \pm 0,13\%$  та була в 1,6 разу вірогідно меншою, ніж у хворих підгрупи порівняння ( $p < 0,001$ ). Післяопераційної летальності у хворих після одночасних двобічних VATS-резекцій не спостерігалось, у той час як у хворих, які перенесли ОДР з використанням стандартних торакотомій, у 2 (7,4%) випадках зафіксована післяопераційна летальність на тлі бронхолегеневих гнійно-септичних ускладнень. Загалом у хворих після одночасних двобічних VATS-резекцій переважали нескладні післяопераційні ускладнення у вигляді повільного розправлення легені (2), тривалої післяопераційної ексудації (1). У той же час у хворих після ОДР з використанням стандартних передньобічних торакотомій кількість післяопераційних ускладнень становила  $20,10 \pm 2,20\%$  (в 1,6 разу більше,  $p < 0,001$ ), переважали плевролегеневі (2) та функціональні розлади (3), з яких найбільш тяжким була гостра дихальна недостатність.

Час виконання класичної торакопластики (тривалість операції) у середньому становить  $94,0 \pm 3,70$  хвилини (табл. 5). В основній підгрупі час виконання міні-інвазивної торакопластики становив  $87,80 \pm 3,40$  хвилини. Різниця часу оперативного втручання в основній та підгрупі порівняння була статистично недостовірною ( $p < 0,05$ ).

**Порівняльна характеристика одночасних двобічних резекцій легень  
залежно від хірургічного доступу (M±m)**

Критерії оцінки	Види двобічних резекцій	
	VATS - резекції	стандартні торакотомії
Тривалість операції (годин)	1,90±0,12	2,13±0,19
Інтраопераційна крововтрата (мл)	234±5,20	433±3,70
Кількість ексудату за першу добу (мл)	286±6,10	607±3,20
Тривалість ексудації (дів)	1,00±0,07	3,40±0,14
Післяопераційні ускладнення (%)	12,50±0,13	28,0±1,20
Післяопераційна дихальна недостатність (%)	0,0	9,50±0,37
Післяопераційна летальність (%)	0,0	7,40±0,13
Середня тривалість застосування наркотичних анальгетиків (дів)	3,80±0,43	5,30±0,61
Середній післяопераційний ліжко-день (дів)	52,40±2,63	82,90±2,77
Підсумкова клінічна ефективність (%)	97,30±4,09	80,10±3,58
<b>p</b>	<b>p = 0,242<sup>1</sup>; p &lt; 0,001<sup>2</sup></b>	

Примітки: <sup>1</sup>p – рівень значущості відмінностей між підгрупами хворих за критерієм  $\chi^2$  – Пірсона; <sup>2</sup> – за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA (p<0,001).

Інтраопераційна крововтрата менше 400 мл в основній підгрупі відмічалася в переважній більшості хворих (93,40±3,20%), тоді як у підгрупі порівняння – тільки в 72,60±4,80% (p<0,001). Середній об'єм крововтрати в основній підгрупі становив 362,80±27,60 мл, а в підгрупі порівнян-

ня – 582,0±35,40 мл. Таким чином, об'єм крововтрати зменшився в 1,6 разу при використанні відеоасистованої торакопластики. При статистичному дослідженні виявлена достовірна різниця між крововтратою в підгрупах порівняння (p<0,05).

**Порівняльна характеристика стандартних та міні-інвазивних торакопластик (M±m)**

Показники	Підгрупи хворих	
	основна	порівняння
Тривалість операції (хв.)	87,80±3,40	94,0±3,70
Інтраопераційна крововтрата (мл)	362,8±27,6	582,0±35,4
Дренажні витрати (мл)	258,0±31,0	584,0±27,0
Частота потреби в гемотрансфузії (%)	6,40±0,15	26,80±2,40
Середня кількість наркотичних анальгетиків (мл)	17,40±1,70	20,70±1,20
Інтраопераційні ускладнення (%)	5,80±0,18	15,60±2,70
Післяопераційні ускладнення (%)	2,90±0,23	15,60±2,70
Частота розвитку ОДН (%)	4,10±0,16	0,0
Післяопераційна летальність (%)	0,0	6,20±0,70
<b>p</b>	<b>p = 0,243<sup>1</sup>; p = 0,039<sup>2</sup></b>	

Примітки: <sup>1</sup>p – рівень значущості відмінностей між підгрупами хворих за критерієм  $\chi^2$  – Пірсона; <sup>2</sup> – за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA (p<0,05).

У підгрупі порівняння виділення екстравазату з екстраплевральної порожнини за першу добу становило від 370 до 840 мл та в середньому дорівнювало  $584 \pm 27$  мл. У той же час в основній підгрупі дренажні втрати були в діапазоні 250-460 мл, у середньому  $258 \pm 31$  мл.

Під час виконання лікувальної торакопластики за класичною методикою в підгрупі порівняння було зафіксовано 5 ( $15,60 \pm 2,70$ )% інтраопераційних ускладнень. В основній підгрупі спостерігалось лише 2 ( $5,80 \pm 0,35$ )% ускладнень у вигляді інтраопераційного пневмотораксу, який був ліквідований додатковим дренажуванням плевральної порожнини.

У післяопераційному періоді (перші 30 днів) більшість ускладнень спостерігалась в підгрупі порівняння при виконанні класичної торакопластики. У підгрупі порівняння зафіксовано 5 ( $15,60 \pm 2,70$ )% післяопераційних ускладнень, у той час як після виконання міні-інвазивної торакопластики – тільки 1 ( $2,90 \pm 0,21$ )%.

Повного клінічного ефекту (абацилювання і закриття порожнин розпаду) на час виписки з хірургічного відділення вдалося домогтися у пацієнтів I групи в 1,5 рази частіше (88,5% і 59,0% відповідно).

### ВИСНОВКИ

1. У хворих на двобічний туберкульоз легень оптимальним варіантом хірургічного лікування є виконання міні-інвазивних оперативних втручань. За рахунок гарної відеоторакоскопічної візуалізації тканин та анатомічних утворень виконання міні-інвазивних втручань з відео підтримкою дозволяє суттєво знизити інтраопераційну крововтрату і кровоплазматовтрату в першу добу після операції, призводить також до стабілізації туберкульозного процесу в контралатеральній легені, що в цілому формує загальний позитивний клінічний ефект у хворих на розповсюджений туберкульоз легень.

2. У хворих з двобічним деструктивним туберкульозом легень, яким неможливо застосування резекційної хірургії, оптимальним видом хірургічного лікування є використання міні-інвазивної лікувальної торакопластики.

3. У цілому у хворих, які перенесли відеоасистовані двобічні оперативні втручання, відмічається більш гладкий перебіг післяопераційного періоду, рання активізація хворих та менш виражений больовий синдром.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Богуш Л.К. Одномоментные двусторонние операции на органах дыхания из трансстернального трансмедиастинального доступа: метод. рекомендации Минздрава СССР/ Л.К.Богуш, А.В. Иванов. – М., 1984. – 28 с.

2. Видеотехника в фтизиохирургии / О.Н. Отс, Г.И. Семенов, А.Н. Латышев, М.И. Перельман // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 5. – С. 9-13.

3. Высоцкий А.Г. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – актуальная проблема фтизиатрии (обзор литературы) / А.Г. Высоцкий, А.О. Марьяндышев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 7. – С. 3-9.

4. Гиллер Г.В. Экстра- и интраплевральная торакопластика в лечении распространенного деструктивного туберкулеза легких / Г.В. Гиллер, Д.Б. Гиллер // Материалы II междунар. конгресса «Актуальные вопросы современной кардиоторакальной хирургии», 24-26 мая 2012 г. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 151 – 152.

5. Ефективність стаціонарного лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень на момент завершення інтенсивної фази хіміотерапії / Ю.І. Фещенко, С.О. Черенько, Й.Б. Бялик, Н.А. Литвиненко [та ін.] // Укр. хіміотерапевт. журнал. – 2010. – № 1-2 (23). – С. 33-37.

6. Жаднов В.З. Одноэтапные двусторонние и односторонние операции на органах дыхания из чрезгрудинного доступа у больных туберкулезом: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук:

спец. 14.00.27 «Хирургия» / В.З. Жаднов. – Горький, 1987. – 48 с.

7. Иванов А.В. Одномоментные двусторонние операции из трансстернального доступа у больных туберкулезом легких и внутригрудных лимфатических узлов: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14.00.27 «Хирургия» / А.В. Иванов. – М., 1983. – 43 с.

8. Иванов А.В. Одномоментные двусторонние резекции легких из одностороннего межреберно-средостенного доступа у больных туберкулезом / А.В. Иванов, А.Е. Свинцов, А.И. Мохирев // Туберкулез в России. 2007: материалы VIII Рос. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 468-469.

9. Иванкова О.В. Ефективність хіміотерапії хворих на хронічний туберкульоз легень залежно від профілю резистентності микобактерій туберкульозу / О.В. Иванкова // Укр. пульмонолог. журнал. – 2007. – № 1. – С. 59-61.

10. Калабуха А.В. Проблема лікування хворих на туберкульоз з асоціальною поведінкою / А.В. Калабуха, В.А. Калабуха, О.Ф.Скворцова // Укр. пульмонолог. журнал. – 2011. – № 3. – С. 17-19.

11. Наукові підходи до вирішення проблем туберкульозу / Ю.І.Фещенко, В.М. Мельник, В.Г. Матусевич, І.О. Новожилова // Укр. пульмонолог. журнал. – 2013. – № 2. – С. 5-14.

12. Патоморфоз туберкульозу легень за клінічним перебігом, рентгенологічними та бактеріологічними

змінами в умовах епідемії / В.М. Мельник, І.О. Новожилова, В.Г. Матусевич, Л.В. Ареф'єва [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2007. – № 2. – С. 49-52.

13. Перельман М.И. Лечение лекарственно-резистентного туберкулеза / М.И. Перельман, Г.Б. Соколова, С.Е. Борисов // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – № 8. – С. 28-96.

14. Порханов В.А. Хирургическое лечение двусторонних форм туберкулеза легких / В.А. Порханов, Л.Г. Марченко, И.С. Поляков // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 4. – С. 22-25.

15. Проблемы туберкулеза в Украине и пути их решения / В.М. Мельник [та ін.] // II Междунар. науч.-практ. конф. «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции»: сб. материалов, Гомель, 12-13 мая 2011 г. — Гомель, 2011. — С. 139–142.

16. Резерви покращання результатів поліхіміотерапії у хворих з раніш неефективно лікованим і хронічним деструктивним мультирезистентним туберкульозом легень / И.Б. Бялик, С.О. Черенко, Л.М. Петренко, Л.М., Циганкова, [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2010. – № 1. – С. 21-24.

17. Руководство по хирургии туберкулеза легких / Б.В. Радионов, Ю.Ф. Савенков, И.А. Калабуха, О.В. Хмель. – Днепропетровск: РІА «Днепр ВАЛ», 2012. - 334 с.

18. Современная коллапсохирургия распространенного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких / А.А. Андренко, В.А. Краснов, Н.Г. Грищенко [и др.] //

Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза: науч. тр. Всеросс. науч.-практ. конф. – СПб., 2005. – С. 180-182.

19. Солодовникова А.Н. Одномоментные двусторонние резекции легких из трансстернального доступа / А.Н. Солодовникова, В.Н. Клепиков, Н.П. Гвозденко // Всесоюз. 9-й съезд фтизиатров: тез. докл. – Кишинев, 1979. – С.41-43.

20. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий / И.А. Васильева, Т.Р. Багдасарян, А.Г. Самойлова, А.Э. Эргешов // Материалы IX съезда фтизиатров России. – М., 2011. – С. 81.

21. Adjuvant resectional surgery improves cure rates in multidrug-resistant tuberculosis / A. Kir, I. Inci, T. Torun [et al.] // Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2006. – Vol. 131. – P. 693-696.

22. Aggressive surgical treatment of multidrug-resistant tuberculosis / Y. Shiraishi, N. Katsuragi, H. Kita [et al.] // Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2009. – Vol. 138. – P. 1180-1184.

23. Drug-resistant tuberculosis: past, present, future / C.-Y. Chiang [et al.] // Respirology. – 2010. - N 15. - P. 413–432.

24. Lalloo U.G. Recent advances in the medical and surgical treatment of multi-drug resistant tuberculosis / U.G. Lalloo, R. Naidoo, A. Ambaram // Curr. Opin. Pulm. Med. - 2006. - Vol. 12, N 3. - P. 179-185.

## REFERENCES

1. Bogush LK, Ivanov AV. [One-stage bilateral operations on the respiratory organs from transsternal transmediastinal Access: method. recommendations of the Ministry of Health]. 1984;28. Russian.

2. Ots ON, Semenov GI, Latyshev AN, Perel'man MI. [Video in Phtisio surgery]. Problemy tuberkuleza. 2006;5: 9-13. Russian.

3. Vysotskiy AG, Mar'yandyshev AO. [Drug resistance in Mycobacterium tuberculosis - the actual problem TB (review)]. Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh. 2005;7:3-9. Russian.

4. Giller GV, Giller DB. [Extra- and intrapleural thoracoplasty in the treatment of advanced destructive pulmonary tuberculosis]. Materialy II mezhdunar. kongressa «Aktual'nye voprosy sovremennoy kardiotorakal'noy khirurgii», 24-26 maya 2012 g. Sankt-Peterburg. 2012:151-152. Russian.

5. Vasil'eva IA, Bagdasaryan TR, Samoylova AG, Ergeshov AE. [The effectiveness of complex treatment of patients with pulmonary tuberculosis and extensively drug-resistant mycobacteria]. Materialy IX s"ezda ftiziatrov Rossii. 2011:81. Russian.

6. Feshchenko YuI, Cheren'ko SO, Byalik YB, Litvinenko NA. [Effectiveness of inpatient treatment hi-miozystentnyy tuberculosis at the time of completion of the intensive phase of chemotherapy]. Ukr. khimioterapevt. zhurnal. 2010;1-2 (23):33-37. Ukrainian.

7. Zhadnov V.Z. [Single-stage bilateral and unilateral operations on the respiratory organs from transsternal access in patients with tuberculosis: Author. dis. on scientific. degree Dr. med. Sciences: spec. 14.00.27 "Surgery"]. Gor'kiy. 1987:48. Russian.

8. Ivankova OV. [The effectiveness of chemotherapy in patients with chronic pulmonary tuberculosis resistance depending on the profile of Mycobacterium tuberculosis]. Ukr. pul'monol. zhurnal. 2007;1:59-61. Ukrainian.

9. Ivanov AV. [One-stage bilateral operations from transsternal access in patients with pulmonary tuberculosis and intrathoracic lymph nodes: Author. dis. on scientific. degree Dr. med. Sciences: spec. 14.00.27 "Surgery"]. 1983:43. Russian.

10. Ivanov AV, Svintsov AE, Mokhiev AI. [One-stage bilateral pulmonary resection of mediastinal unilateral intercostal-access in patients with tuberculosis]. Tuberkulez v Rossii. 2007:materialy VIII Ros. s"ezda ftiziatrov. 2007:468-469. Russian.

11. Kalabukha AV, Kalabukha VA, Skvortsova OF. [The problem of treatment of TB patients with antisocial behavior]. Ukr. pul'monol. zhurnal. 2011;3:17-19. Ukrainian.

12. Feshchenko YuI, Mel'nik VM, Matusevich VG, Novozhilova IO. [Scientific approaches to solving problems of tuberculosis]. Ukr. pul'monol. zhurnal. 2013;2:5-14. Ukrainian.

13. Mel'nik VM, Novozhilova IO, Matusевич VG, Arefva LV. [Pathomorphosis tuberculosis on the clinical course, radiological and bacteriological changes in the conditions of the epidemic]. Ukr. pul'monol. zhurnal. 2007;2:49-52. Ukrainian.

14. Perel'man MI, Sokolova GB, Borisov SE. [Treatment of drug-resistant tuberculosis]. Antibiotiki i khimioterapiya. 2003;8:28-96. Russian.

15. Porkhanov VA, Marchenko LG, Polyakov IS. [Surgical treatment of bilateral pulmonary tuberculosis]. Problemy tuberkuleza. 2002;4:22-25. Russian.

16. Mel'nik VM. [The problem of tuberculosis in Ukraine and their solutions]. II Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. «Integrativnyy podkhod k problemam tuberkuleza i VICH-infektsii»: sb. materialov, Gomel', 12-13 maya 2011 g. — Gomel', 2011:139-142. Russian.

17. Byalik IB, Cheren'ko SO, Petrenko LM, Tsigankova LM. [Reserves improve results of chemotherapy in patients with previously treated ineffectively and chronic destructive multidrug-resistant pulmonary tuberculosis]. Ukr. pul'monol. zhurnal. 2010;1:21-24. Ukrainian.

18. Radionov BV, Savenkov YuF, Kalabukha IA, Khmel' OV. [Guidelines for surgery of pulmonary

tuberculosis]. Dnipropetrovs'k: RIA «Dnepr VAL». 2012:334. Russian.

19. Andrenko AA, Krasnov VA, Grishchenko NG. [Modern collapse surgery common fibro-cavernous pulmonary tuberculosis]. Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya tuberkuleza: nauch. tr. Vseross. nauch.-prakt.konf. – SPb. 2005:180-182. Russian.

20. Solodovnikova AN, Klepikov VN, Gvozdenko NP. [One-stage bilateral resection of lungs from transsternal access]. Vsesoyuz. 9-y s"ezd ftiziatrov: tez. dokl. Kishinev. 1979:41-43. Russian.

21. Kir A, Inci I, Torun T. Adjuvant resectional surgery improves cure rates in multidrug-resistant tuberculosis. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2006;131:693-696.

22. Shiraishi Y, Katsuragi N, Kita H. Aggressive surgical treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2009;138:1180-1184.

23. Chiang C-Y Drug-resistant tuberculosis: past, present, future. Respirology. 2010;15:413-432.

24. Lalloo UG, Naidoo R, Ambaram A. Recent advances in the medical and surgical treatment of multi-drug resistant tuberculosis. Curr. Opin. Pulm. Med. 2006;12(3):179-185.

Стаття надійшла до редакції  
30.03.2015



УДК 616-089.5:618.5-089.888.61:616.89-008.45/.48

**А.О. Волков**

### **ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОЙ АНЕСТЕЗИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ РОДИЛЬНИЦ**

*КУ «Днепродзержинская городская больница № 9» ДООС  
пр. Аношкина, 72, Днепродзержинск, Днепропетровская обл., 51900, Украина  
Municipal Institution “Dniprodzerzhynsk City Hospital N 9” of Dnipropetrovsk Regional Council  
Anoshkina av., 72, Dniprodzerzhynsk, Dnipropetrovsk region, 51900, Ukraine  
e-mail: aleksei2009@i.ua*

**Ключевые слова:** кесарево сечение, когнитивные функции, ингаляционная анестезия  
**Key words:** caesarian section, cognitive functions, inhalation anesthesia

**Реферат.** Вплив інгаляційної анестезії кесарева розтину на когнітивні функції породіль. Волков О.О. Загальна анестезія може бути причиною різних ушкоджень нервової системи в післяопераційному періоді. Метод анестезії може бути одним з чинників профілактики виникнення або посилювання післяопераційних когнітивних дисфункцій. Метою дослідження було вивчити вплив інгаляційної анестезії при операції кесарів розтин на когнітивні функції породіль. Обстежені 30 жінок 18-45 років (29,12 (4,17)) у терміні вагітності 37-42 тижні (38,9 (0,76)). Інгаляційна анестезія: індукція - тіопентал натрію (5 мг/кг), підтримання - севофлоран 1,3 об.%, у потоці свіжого газу 1,5 л/хв. Релаксація - сукцинілхолін (1-1,5 мг/кг). Після екстракції плоду вводили фентаніл 0,05 мг/мл - 4 мл і діазепам (10 мг). Підтримка аналгезії - фентаніл у дозі 0,05 мг/мл – 1 мл при

наближенні BIS до 60 (монітор BISX Module, BIS™ Covidient, США). Для оцінки когнітивних функцій використовували: Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (MoCA), тест для виявлення порушень керуючих функцій (тест з'єднання цифр і літер). Для оцінки пам'яті використаний тест Лурія, гнозис оцінювали за допомогою тесту впізнавання часу. Мову оцінювали за допомогою тесту "називання пальців". Практис оцінювали за допомогою тесту малювання годинника. Точки контролю: 1 - до операції, 2 - через 1 добу після операції, 3 - на 3 доби після операції, 4 - при виписці (5-7 доба післяопераційного періоду). Встановлено, що в 1 добу після операції кесарів розтин, проведеної під інгаляційною анестезією, показники когнітивних функцій у цілому не змінюються, вони залишаються на допологових значеннях. При інгаляційній анестезії когнітивні функції нормалізуються на 3 добу післяопераційного періоду. Рівень сприйняття у породіль не залежить від терміну післяопераційного періоду. Після оперативного розродження спочатку знижений рівень пам'яті у вагітної жінки регресує у міру збільшення терміну післяопераційного періоду й відновлюється до 3 доби. При інгаляційній анестезії кесарева розтину мовлення нормалізується на 5-7 добу, а практис залишається зниженим.

**Abstract. Influence of inhalation anesthesia in caesarean section on parturients' cognitive functions. Volkov O.O.** General anaesthesia may be the cause of different damages of the nervous system after surgery. Anaesthesia technique may be preventive factor of developing or worsening postoperative cognitive disfunctions. A research aim was to study an influence of inhalation anaesthesia during the caesarean section on the parturients' cognitive functions. Having agreed with local ethics committee and obtained informed consent, 30 pregnant (at 37-42 weeks of gestation (38,9 (0,76), those who underwent caesarian section) were examined. Inhalation anaesthesia: induction - thiopental sodium (5 mgs/kg), maintenance - sevofluran 1,3 vol.%, in fresh gas flow 1,5 L/min. Relaxation – suxynilcholinum (1-1,5 mgs/kg). Phentanyl (0,05 mgs/of ml - 4 mls) and diazepamum (10 mgs) after newborn extraction were introduced. Maintenance of analgesia is phentanyl in the dose of 0,05 mg/ml – 1 ml in approaching of BIS to 60 (BISX Module, BIS™ Covidient, the USA). We used Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test – for cognitive functions investigation, “Matching digits and letters” test for control functions, Luria’s test for memory, perception was studied by test “recognition of time”. Speech was studied by test “name of fingers”, praxis by “drawing of clock” test. Control points: 1 - upon admission to the obstetrical department (P1), 24hours after the surgery (P2), on the day 3 after the surgery (P3), on the day 5-7 after the surgery (P4). The study showed that in 24 hours after caesarean section under inhalation anaesthesia the meanings of cognitive functions did not change in general, and were kept on predelivery values. Under inhalation anaesthesia cognitive functions are normalized on day 3 of postoperative period. Perception level does not depend on the time after surgery. Initially decreased memory level in expectant mothers was regressed after operative delivery and recovers by the day 3 after surgery. Speech normalizes by days 5-7 after inhalation anaesthesia in caesarean section, and praxis remains decreased.

Значительные гормональные изменения во время беременности предоставляют уникальную возможность изучить связь между когнитивными функциями и эндогенными стероидами. Большое количество литературных источников предполагают, что специфический когнитивный дефицит связан с беременностью. Сообщают, что беременным свойственна забывчивость, дезориентация, трудности при чтении, «путаница в мыслях», смущение. Buckwalter и др., 1999, систематически проверяя когнитивные функции и уровень гормонов в течение беременности, сообщили, что когнитивный дефицит развивается во время беременности и проявляется не только в перепадах настроения, но включает и более сложные процессы, такие как словесное обучение, трудности в выполнении когнитивных задач, в которых важна скорость выполнения [11].

У беременных женщин происходит когнитивная реорганизация, как результат репродуктивного состояния. Снижение когнитивных функций возможно является результатом «удешевления» физиологических затрат организма матери на выполнение «неважных» задач при

подготовке к материнству, как защитных механизмов [4].

Под когнитивной дисфункцией в настоящее время принято понимать когнитивное расстройство, развивающееся в ранний и сохраняющееся в поздний послеоперационный период, клинически проявляющееся нарушениями памяти и других высших корковых функций (мышления, речи), а также трудностями концентрации внимания, подтвержденное данными нейропсихологического тестирования (в виде снижения показателей тестирования в послеоперационном периоде не менее чем на 10% от дооперационного уровня) [8].

Ежегодно в мире проводится более 100 миллионов оперативных вмешательств, большинство из которых проходит в условиях общей анестезии. При этом ПОКД регистрируются в среднем у 25,8% пациентов [9]. В кардиохирургической практике частота развития ПОКД может достигать 43% [5].

При этом следует особо отметить, что нарушения когнитивных функций после общехирургических вмешательств, выполненных в

условиях общей анестезии, наблюдаются во всех возрастных группах больных [10, 1].

Общая анестезия может быть причиной различных повреждений нервной системы в послеоперационном периоде, в частности таких, как снижение памяти, внимания, психопатологические и психотические реакции, делирий. Судя по литературным данным, даже среднетерапевтические дозы практически всех известных анестетиков оказывают неблагоприятное воздействие на состояние ЦНС. Такими препаратами являются, например, морфин, фентанил, амфетамин, галотан, оксибутират натрия, гексенал, кетамин, нембутал, пропофол [3, 2].

Исследования, включающие множество потенциальных факторов развития ПОКД, таких как вид родоразрешения, тип анестезиологических техник, медикация, предварительный когнитивный статус, стресс, ассоциированный с процедурой родоразрешения, уровень питания, психологический дистресс – помогли бы в разработке мер профилактики и терапевтических стратегий [6].

Такие события, как беременность, роды и рождение ребенка – самые важные в жизни каждой женщины. Технологическое ассистирование в репродуктивной сфере меняет взгляд на традиционные методы и их концепции с годами [7]. Важно знать предоперационный когнитивный статус, чтобы связать развитие умеренных когнитивных нарушений с кесаревым сечением.

Метод анестезии может быть одним из факторов профилактики возникновения или усугубления ПОКД, несмотря на то, что исследования показывают небольшую разницу между общей и региональной анестезией в отношении ПОКД при некардиальных операциях [12].

Цель исследования – изучить влияние ингаляционной анестезии при операции кесарево сечение на когнитивные функции рожениц.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В КУ «Днепродзержинская ГБ № 9» ДОС» обследовано 30 женщин в сроке беременности 37-42 недели, которые родоразрешены путем операции кесарево сечение под ингаляционной анестезией севофлюраном (ИА) с ИВЛ. Критерии включения в исследование: возраст 18-45 лет (29,12(4,17)), беременность в сроке 37-42 недели (38,9(0,76)), операция кесарево сечение (плановое или ургентное), компенсированная экстрагенитальная патология, информированное согласие пациентки на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст до 18 и более 45 лет, срок беременности до 36 недель, преэклампсия

тяжелой степени или эклампсия, декомпенсированная экстрагенитальная патология, сахарный диабет, психические заболевания, отказ женщины от участия в исследовании на любом из его этапов.

Ингаляционная анестезия (ИА с ИВЛ) проводилась по следующей методике: на вводимом наркозе использовали тиопентал натрия (5 мг/кг), при достижении значений биспектрального индекса менее 60 производили интубацию трахеи. Сразу после интубации трахеи начинали ингаляцию севофлюрана (Севорана) в дозе 2 об.%, в потоке свежего газа (O<sub>2</sub> и воздух, в соотношении 1:1) 2 л/мин. в течение 8 минут. После снижали дозу севофлюрана до 1,3 об.%, в потоке свежего газа (O<sub>2</sub> и воздух, в соотношении 1/3:2/3) 1,5 л/мин. Дополнительно однократно болюсно вводилось 50-100 мг натрия тиопентала перед разрезом матки. Релаксацию осуществляли сукцинилхолином (1-1,5 мг/кг). После извлечения плода вводили фентанил 4 0,05 мг/мл – 4 мл и диазепам (10 мг). Дальнейшее введение фентанила осуществлялось в дозе 0,05 мг/мл – 1 мл при приближении биспектрального индекса к 60, но не позже 15 минут от предыдущего введения. Глубина анестезии контролировалась с помощью BIS-индекса (монитор BISX Module, BIS™ Co-vidient, США).

Длительность операции кесарево сечение составляла 33 (28; 38) мин. Осложнений во время операции и анестезии не было. Гемодинамические нарушения не зарегистрированы.

Для исследования состояния когнитивных функций нами использована Монреальская шкала или MoCa-тест. В этот тест включены пробы на управляющие функции, память, праксис, гнозис, речь. Норма 26-30 баллов. Для оценки памяти использован тест Лурия, который оценивает состояние памяти, утомляемости, активности, внимания. Пациентке 6 раз подряд произносят 10 слов, после каждого прочтения она должна их повторить. Через 1 час пациентка должна воспроизвести эти слова без подсказок в любой последовательности. Норма 8 и более слов.

Гнозис (восприятие) оценивали с помощью теста узнавания времени. Задачей испытуемого является определить, какое время изображено на круглых механических часах со стрелками, без цифр и каких-либо других маркеров. Оценка 1 балл – правильно, 0 баллов – неправильно.

Речь оценивали с помощью теста «называния пальцев». Испытуемый должен назвать пальцы на доминантной руке. Счет ведется по количеству правильно названных пальцев. Норма – 5 баллов.



Управляющие функции оценивали с помощью теста соединения цифр и букв по хронометражу времени. Праксис оценивали с помощью теста рисования часов, где правильное изображение контура, цифр и стрелок соответствует 1 баллу каждый. Неправильное – 0 баллов. Максимальная оценка 3 балла, минимальная 0.

Точками контроля были: 1 – до операции, 2 – через 1 сутки после операции кесарево сечение, 3 – на 3 сутки после операции кесарево сечение, 4 – при выписке (5-7 сутки послеоперационного периода).

Статистический анализ проводили, используя методы параметрической и непараметрической статистики (пакет статистических функций Excel 2010, статистическую программу Statistica 10). Для описания распределений, не являющихся нормальными, применяли медиану и интерквартильный размах: Me (25%; 75%).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показал (табл.), что к моменту родоразрешения показатели всех тестов когнитивных

функций были достоверно ниже нормы. Так, средняя величина теста МоСА достигала 24,0 (23; 25) балла (диапазон от 19 до 26 баллов), что было достоверно ниже нормы ( $p=0,0003$ ). Показатель теста Лурия составил  $6,8 \pm 0,22$  балла (диапазон от 5 до 9 баллов), что было ниже нормы на 15% ( $p=0,007$ ). При этом тест узнавания времени к моменту родоразрешения был ниже нормы на 28% и уровень его составлял  $0,72 \pm 0,11$  балла. Анализ выявил некоторое снижение баллов в тесте «называния пальцев»,  $4,63 \pm 0,11$  балла (диапазон от 4 до 5 баллов), что было достоверно ( $p=0,029$ ) ниже нормы на 7,4%. Одновременно анализ выявил увеличение времени выполнения теста соединения цифр и букв. Значения его достигали 156,5 (119,0; 177,5) с, (диапазон от 90 до 210 с) и это достоверно ( $p=0,00024$ ) превышало норму. При этом, значения теста рисования часов к моменту родоразрешения составляли 1,72 (0,79) балла, что было достоверно ( $p=0,01^{*8}$ ) ниже нормы.

Тест	До операции	1 п/о сутки	3 п/о сутки	5-7 п/о сутки	Норма
МоСА	24(23;25)	24(23;25)	26(25;27)	27(27;28)	26,0
Лурия	$6,8 \pm 0,22$	$7,17 \pm 0,18$	$8,04 \pm 0,13$	$8,69 \pm 0,1$	8,0
Узнавания времени	$0,72 \pm 0,11$	$0,76 \pm 0,09$	$0,83 \pm 0,08$	$0,91 \pm 0,06$	1,0
Называния пальцев	$4,63 \pm 0,11$	$4,56 \pm 0,14$	$4,83 \pm 0,1$	5,0	5,0
Соединение цифр и букв	156,5 (119,0;177,5)	125,0 (100,0;146,0)	84,5 (74,0;100,0)	83,0 (68,0;92,0)	95,0
Рисования часов	1,72(0,79)	-	1,58(0,72)	2,0(0,62)	3,0

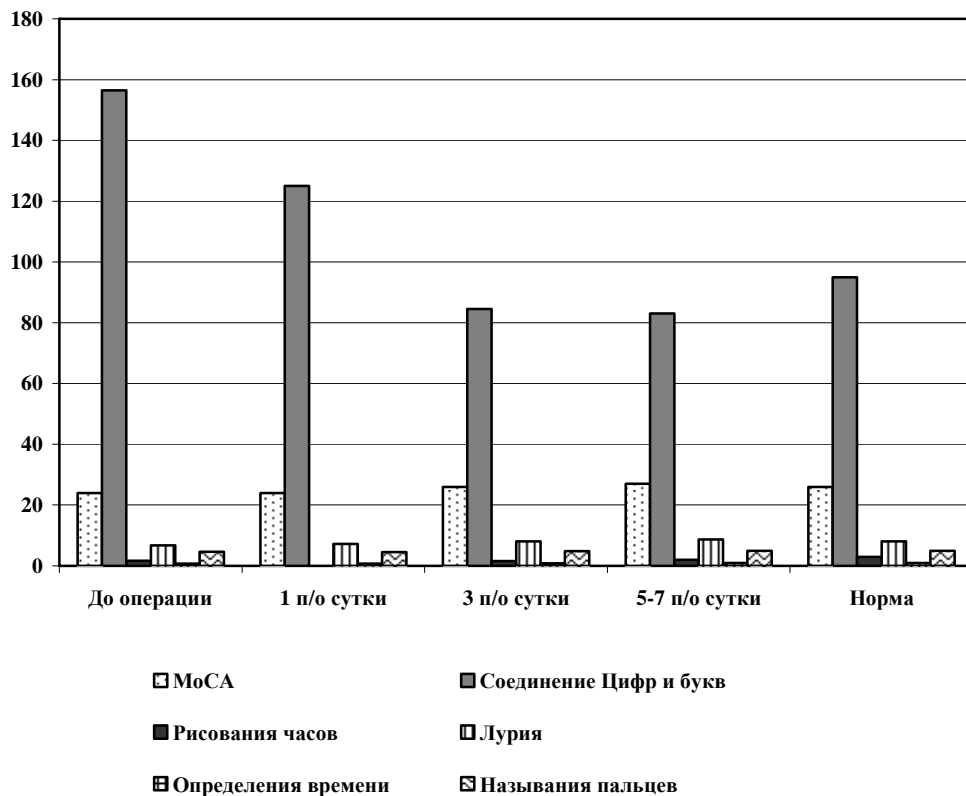
В 1 сутки после операции кесарева сечения мы отмечали, что показатель МоСА-теста достоверно ( $p=0,21$ ) оставался на родовом уровне, 24,0 (23;25) балла. В тесте Лурия отмечали недостоверное ( $p=0,22$ ) некоторое увеличение исходно сниженного показателя до  $7,17 \pm 0,18$  балла. При этом показатели теста узнавания времени не изменялись ( $0,76 \pm 0,09$  балла;  $p=0,78$ ) и были недостоверно ниже нормы на 22%. Показатели теста «называния пальцев» не изменялись ( $4,56 \pm 0,14$  балла;  $p=0,71$ ) и оставались достоверно ( $p=0,025$ ) ниже нормы. Одновременно показатели теста соединения цифр и букв в этой группе достоверно ( $p=0,014$ ) снижались до 125,0 (100,0;146,0), что однако превышало норму. Показатели теста рисования часов на этом этапе не оценивались (рис.).

Таким образом, в 1 сутки после операции кесарева сечения, проведенной под ингаляционной анестезией, показатели когнитивных функций в целом не изменялись, когнитивный контроль деятельности, напротив, значительно улучшался к этому этапу послеоперационного периода, хотя и не достигал нормы. Достоверно не изменялся и исходный родовый профиль как функции памяти, так и функций восприятия и речи.

На 3 сутки после операции кесарево сечение (3 этап исследования) у женщин, оперированных под ингаляционной анестезией, мы отмечали достоверную ( $p=0,28$ ) нормализацию МоСА-теста, значения которого достигали 26 (25; 27) баллов. Также отмечена достоверная ( $p=0,0002$ ) нормализация теста Лурия, достигающего

уровня в  $8,04 \pm 0,13$  балла. При этом тест узнавания времени продолжал увеличиваться до  $0,83 \pm 0,08$  балла. Тест «называния пальцев» по-прежнему был несколько ниже нормы ( $4,83 \pm 0,1$  балла), достоверно не отличаясь ( $p=0,18$ ) от исходного. Одновременно, значения теста соеди-

нения цифр и букв продолжали достоверно ( $p=0,000007$ ) снижаться и составляли  $84,5$  ( $74,0; 100,0$ ) с. Показатель теста рисования часов достоверно ( $p=0,53$ ) оставался на прежнем уровне  $1,58$  ( $0,72$ ) балла, что было ниже нормы ( $p=0,047 \cdot 10^{-11}$ ).



**Динамика показателей тестов когнитивных функций при ингаляционной анестезии**

Таким образом, к 3 суткам после операции кесарево сечение под ингаляционной анестезией когнитивные функции нормализовались, происходила нормализация памяти, а восприятие и речь оставались субнормальными. Когнитивный контроль деятельности также нормализовался, в то же время праксис оставался сниженным (рис.).

На 5-7 сутки после операции кесарево сечение (4 этап исследования) у пациенток, оперированных под ингаляционной анестезией, продолжался достоверный ( $p=0,0034$ ) рост теста МоСА ( $27(27;28)$  баллов). Отмечался достоверный ( $p=0,0002$ ) рост теста Лурия до  $8,69 \pm 0,1$  балла. Значение теста узнавания времени увеличилось ( $0,91 \pm 0,06$  балла), однако недостоверно ( $p=0,46$ ). Тест называния пальцев продолжал достоверно ( $p=0,005$ ) увеличиваться, полностью достигая нормы ( $5,0$  баллов). Показатель теста соединения

цифр и букв продолжал недостоверно ( $p=0,19$ ), по сравнению с предыдущим этапом, снижаться, однако улучшался ( $p=0,043 \cdot 10^{-5}$ ) по сравнению с родовым значением, хотя и не достигал нормы ( $83,0$  ( $68,0; 92,0$ ) с). Значение теста рисования часов достоверно увеличивалось ( $2,0$  ( $0,62$ );  $p=0,73$ ), однако не достигало нормы ( $p=0,021 \cdot 10^{-6}$ ).

Таким образом, показатели когнитивных функций, будучи исходно сниженными к 37-42 неделе беременности, с 3 суток послеоперационного периода при ингаляционной анестезии соответствовали норме, продолжая достоверно улучшаться к 5-7 суткам (рис.).

**ВЫВОДЫ**

1. К моменту родоразрешения или к 37-42 неделе беременности когнитивные функции в целом, а также управляющие функции (скорость мыслительных процессов, зрительно-моторная координация, когнитивный контроль

деятельности) снижаются, что обусловлено влиянием самой беременности на них.

2. В 1 сутки после операции кесарева сечения, проведенной под ингаляционной анестезией, показатели когнитивных функций в целом не изменяются, они остаются на дородовых значениях.

3. При ингаляционной анестезии когнитивные функции нормализуются к 3 суткам послеоперационного периода. Уровень восприятия у ро-

дильниц не зависит от срока послеоперационного периода.

4. После оперативного родоразрешения изначально сниженный уровень памяти у беременной женщины регрессирует по мере увеличения срока послеоперационного периода и восстанавливается к 3 суткам.

5. При ингаляционной анестезии кесарева сечения речь нормализуется к 5-7 суткам, а праксис остается сниженным.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Влияние глубины анестезии на развитие послеоперационных когнитивных дисфункций / О.А. Лоскутов, С.Н. Судакевич, Б.М. Тодуров, И.П. Шлапак // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 7 (54). Доступ к журналу: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/37554](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/37554).

2. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста: (метод. рекомендации) / Л.В. Усенко, Шади Эйд Ризк, А.А. Криштафор, Г.С. Канюка [и др.] — Днепропетровск: ДГМА, 2008. — 60 с.

3. Шнайдер Н.А. Послеоперационная когнитивная дисфункция (диагностика, профилактика, лечение) / Н.А. Шнайдер, В.В. Шпрах, А.Б. Салина // Конф.: «Новые компьютерные технологии». — Красноярск, 2005. — 95 с.

4. Anderson M.V. Cognitive reorganization and protective mechanisms in pregnancy and the postpartum period / M.V. Anderson // Open Access Dissertations Theses. – 2012. – Paper 6882. – режим доступа: <http://digitalcommons.mcmaster.ca/opendissertations>.

5. Bruggemans E.F. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: Pathophysiological mechanisms and preventive strategies / E.F. Bruggemans // Neth. Heart. J. — 2013. — Vol. 21, N 2. — P. 70-73.

6. Ghosh S. The possibility of postoperative cognitive dysfunction in obstetric anaesthesia following

caesarean section / S. Ghosh // Eur. J. Anaesthesiology. – 2012. – Vol. 29, N 2. – P. 61–63.

7. Is a rising cesarean delivery rate inevitable? Trends in industrialized countries, 1987 to 2007 / E. Declercq, R. Young, H. Cabral, J. Ecker // Birth. – 2011. – Vol. 38, N 2. – P. 99-104.

8. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review / S. Neuman, J. Stygall, C. Hurani [et al.] // Anesthesiology. — 2007. — Vol. 106, N 3. — P. 572-590.

9. Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prophylaxis / M. Coburn, A. Fahlenkamp, N. Zoremba [et al.] // Anaesthesist. — 2010. — Vol. 59, N 2. — P. 177-184.

10. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery / T.G. Monk, B.C. Weldon, C.W. Garvan [et al.] // Anesthesiology. — 2008. — Vol. 108, N 1. — P. 18-30.

11. Pregnancy history and cognition during and after pregnancy / T.D. Parsons, E. Thompson, D.K. Buckwalter, B.W. Bluestein // Inter. J. Neuroscience. – 2004. – Vol. 114. – P. 1099-1110.

12. Rasmussen L.S. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention / L.S. Rasmussen // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. – 2006. – Vol. 20, N 2. – P. 315-330.

## REFERENCES

1. Loskutov OA, Sudakevich SN, Todurov BM, Shlapak IP. [Effect of depth of anesthesia on the development of postoperative cognitive dysfunction]. *Emergency Medicine*. 2013;54(7). Available from: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/37554](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/37554). Ukrainian.

2. Usenko LV, Shady Ade Rizk, Krishtafor AA, Kanjuka GS, Kushch IP. [Prevention and correction of postoperative cognitive dysfunctions in elderly patients (methodical recommendations)]. *Dnepropetrovsk: DGMA*, 2008;60. Russian.

3. Shnyder NA, Shprah VV, Salina AB. Postoperative cognitive dysfunctions (diagnostics, prophylaxis, treatment). Conference "computer NT". *Krasnoyarsk*, 2005;95.

4. Anderson MV. Cognitive reorganization and protective mechanisms in pregnancy and the postpartum

period. *Open Access Dissertations and Theses*. 2012; Paper 6882. Available from: <http://digitalcommons.mcmaster.ca/opendissertations>

5. Bruggemans EF. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: Pathophysiological mechanisms and preventive strategies. *Neth. Heart. J*. 2013;21(2):70-73.

6. Ghosh S. The possibility of postoperative cognitive dysfunction in obstetric anaesthesia following caesarean section. *European Journal of Anaesthesiology*. 2012;29(2):61–63.

7. Declercq E, Young R, Cabral H, Ecker J. Is a rising cesarean delivery rate inevitable? *Trends in industrialized countries, 1987 to 2007*. *Birth*. 2011;38(2):99-104.

8. Neuman S, Stygall J, Hurani C. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology*. 2007;106(3):572-90.

9. Coburn M, Fahlenkamp A, Zoremba N. Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prophylaxis. *Anaesthesist*. 2010;59(2):177-84.

10. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(1):18-30.

11. Parsons TD, Thompson E, Buckwalter DK, Bluestein BW. Pregnancy history and cognition during and after pregnancy. *Intern. J. Neuroscience*. 2004;114:1099-110.

12. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(2):315-30.

Стаття надійшла до редакції  
02.02.2015



УДК 616.351-007-089-053.1

**І.О. Македонський**

## **ОДНОЕТАПНЕ ЛІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ З АНОРЕКТАЛЬНИМИ АНОМАЛІЯМИ**

*КЗ «Дніпропетровський клінічний центр  
охорони здоров'я матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева»  
(гол. лікар – О.О. Власов)*

*пр. Пушкіна, 26, Дніпропетровськ, 49006, Україна*

*ME «Dnipropetrovsk Clinical Centre health of mother and child of Professor MF Rudnev»*

*Pushkin av., 26, Dnipropetrovsk, 49006, Ukraine*

*E-mail: igor\_makedonsky@yahoo.com*

**Ключові слова:** *аноректальні аномалії, новонароджені, хірургічне лікування*  
**Key words:** *anorectal malformations, newborns, surgical correction*

**Реферат.** Одноэтапное лечение новорожденных с аноректальными аномалиями. Македонський І.А. Проведен ретроспективний аналіз історій болізни 35 новонароджених (19 мальчиків, 16 дівочек), лічених в відділенні реконструктивно-пластическої хірургії КУ «Дніпропетровський клінічний центр охорони здоров'я матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева» г. Дніпропетровська в період 2008-2013 гг., котрим було проведено одноетапне лічення АРА в періоді новонародженості. Всім дітям оперативне втручання проведено в перші 48 годин життя. Маса тіла дітей варіювала від 2,8 до 4,4 кг (середній вага 3,2 кг). Серед супутніх станів спостерігали бульбашково-мочеточниковий рефлюкс - 11 (31,4%), VATER асоціація - у 6 (17,1%), пороки розвитку хребтового стовба - 18 (51,4%), пороки серця - 2 (5,7%). В час проведення цистоскопії свищ в мочевій системі виявлено у 16 мальчиків. Оперативне лічення проводилося методом задньої сагітальної аноректопластики (ЗСАП) по А.Рена. У 2 пацієнтів була додатково виконана лапаротомія. З 16 пацієнтів з фистулами в мочеву систему у 14 виявлено фистулу в простатическій частині уретри, у 2 - к шийці мочевого бульбашки. Всі вони в післяопераційному періоді виділяли мочу через катетер в течение 7 днів. Діти були виписані з лікарні через 2 тижні після операції. Всі ці діти отримували антибіотики в зв'язі з наявністю бульбашково-мочеточникового рефлюксу. Через 1 місяць після операції проводили мікціонну цистоуретрографію. Віддаленні результати вивчені в період від 10 до 24 міс. У всіх пацієнтів виявлено ПМР без ознак гідронефроза. В термін 3-6 міс після операції у 2-х пацієнтів виявлено стеноз анального отвору внаслідок порушення режиму живлення. При проведенні оцінки результатів в віддаленому періоді (10-24 міс. після операції) помічено наявність самостійного стулу 2-3 рази в день, у 3-х дітей спостерігалися періодичні запори, лічені дієтою. Всі пацієнти мали хороший потік мочі і мали стул самостійно без сторонньої допомоги і застосування лікарських засобів або клізм. Відзначені певні переваги описаного способу: проводиться тільки одна операція і загальна анестезія, припиняється продовжуюча контамінація мочевій системи патогенною флорою через фистулу, зменшується потенціальний ризик ускладнень лапаротомії і колостомії, візуалізація фистули при цистоскопії дозволяє уникнути рентгенологічного дослідження.

**Abstract. One stage correction of anorectal malformations in newborns. Makedonsky I.O.** *The retrospective analysis of case histories of 35 infants (19 boys, 16 girls), treated in the department of reconstructive surgery of Dnipropetrovsk center of mother and child health in the period 2008-2013 was done. All the patients underwent one-stage treatment of anorectal malformations in neonatal period. Surgery was performed in the first 48 hours of life. Body weight of infants ranged from 2,8 to 4,4 kg (average weight 3,2 kg). Among related conditions there were observed vesico-ureteral reflux (VUR) – in 11 (31,4%), VATER association - in 6 (17.1%), malformations of the spine – in 18 (51,4%), of the heart – in 2 (5,7%). During cystoscopy fistula in the urinary system was revealed in 16 boys. Surgical treatment was carried out by the posterior sagittal anorectoplasty (PSARP) by A.Pena. 2 patients additionally underwent laparotomy. Among 16 patients with fistula in the urinary system, prostatic urethra fistula was revealed in 14, bladder neck fistula – in 2. Children were discharged from the hospital 2 weeks after surgery. All the children received antibiotics due to the presence of VUR. After 1 month after surgery VCUG was performed. Long-term results were studied for a period of 10 to 24 months. All patients had VUR without evidence of hydronephrosis. In the period of 3-6 months after surgery 2 patients presented anal stenosis due to violation of dilatation. The evaluation results in the late period (10-24 months after surgery) noted the presence of normal stool 2-3 times a day, 3 children had periodic constipations treated by diet. Available merits of the described method: only one operation and general anesthesia is performed, no risk of prolonged contamination by pathogenic flora of the urinary system through the fistula, potential risk of complications of laparotomy and colostomy decreases, fistula visualization in cystoscopy allows to avoid the X-ray.*

Традиційне хірургічне лікування новонароджених з високими формами аноректальних аномалій (АРА) складається з кількох етапів та триває від 6 міс до 1-1,5 року [1, 3, 8]. План лікування включає накладання колостоми як перший етап у періоді новонародження, проведення ірригографії для уточнення характеру та розташування фістули до сечової системи, виконання корекції вади методом задньої сагітальної аноректопластики за методом А.Рена та закриття колостоми як третій, завершальний етап корекції [2, 7, 8]. Незважаючи на проведення кваліфікованого лікування, у великій кількості пацієнтів зберігається потреба у проведенні лікування урологічних розладів та нетримання калу та запорів протягом всього життя [4, 7]. У цих дітей виявляється патологія розвинення крижі, тазової мускулатури, порушення моторики товстої кишки та недорозвинення тазової іннервації [2, 4, 8]. Залишається нез'ясованим, чи можливо вплинути на незадовільні результати лікування за рахунок зниження впливу цих негативних прогностичних факторів.

Метою нашого дослідження було вивчення можливостей раннього одноетапного хірургічного лікування та вплив раннього відновлення проходимості травного тракту (аноректопластика) на можливість “тренування” тазової мускулатури та як результат зниження кількості пацієнтів з нетриманням калу. Звичайно, відповідь на це питання буде знайдено після дослідження віддалених результатів лікування цим методом. Але нашим завданням на першому етапі було вивчення можливості та безпеки для пацієнта одноетапного повного відновлення аноректальних вад у новонароджених.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведений ретроспективний аналіз історій хвороб 35 новонароджених (19 хлопців, 16

дівчат), які лікувалися у відділенні реконструктивно-пластичної хірургії КЗ «Дніпропетровський клінічний центр охорони здоров'я матері та дитини ім. проф. М.Ф.Руднева» м. Дніпропетровська у період 2008-2013 рр., яким було проведено одноетапне лікування АРА в періоді новонародження (табл. 1). Після проведення стандартного клінічного обстеження, оглядової рентгенографії черева, ехокардіографії, ультразвукового обстеження нирок новонародженим виконували оперативне втручання протягом перших двох діб життя.

Таблиця 1

#### Загальна характеристика дослідної групи

Кількість пацієнтів/вага тіла N=35	Хлопці (19)	Дівчата (16)
2500 - 3000 г	0	2
3500 - 4000 г	4	5
4000 - 4500 г	15	9

Оцінка віддалених результатів проводилася у термін 10-24 міс. за допомогою клінічних, рентгенологічних та уродинамічних методів дослідження.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Всім дітям оперативне втручання проведено в перші 48 годин життя. Вага тіла дітей варіювала від 2,8 до 4,4 кг (середня вага 3,2 кг). Серед супутніх станів найчастіше спостерігали міхурово-сечовідний рефлюкс, VATER асоціація, вади розвитку хребта та вади серця (табл. 2). Наявність фістули до сечової системи у хлопців було передбачено на основі відсутності фістули

та меконію на промежині. Ми не проводили спроб визначити рівень розташування товстої кишки до оперативного втручання. В операційній, безпосередньо перед хірургічним втручанням проводилася цистоскопія для визначення локалізації фістули.

Таблиця 2

**Розповсюдження супутніх вад розвитку в дослідній групі**

Характер вади	Кількість (%)
СМР	11 (31,4)
VATER асоціація	6 (17,1)
Вади хребта	18 (51,4)
Вади серця	2 (5,7)
Гіпоспадія	1 (2,8)
Крипторхізм	2 (5,7)

Антибіотики призначалися з першого дня перебування у відділенні. Під час проведення цистоскопії фістула до сечової системи виявлена в 16 хлопців. Оперативне лікування проводилося методом задньої сагітальної аноректопластики (ЗСАП) за А.Рена. Після проведення аноректопластики та закриття рани промежини розтинали просвіт кишки та відмивали її від меконію. У 2 пацієнтів була додатково виконана лапаротомія. З 16 пацієнтів з фістулами до сечової системи в 14 виявлена фістула до простатичної частини уретри, у 2 – до шийки сечового міхура. Всі вони в післяопераційному періоді виділяли сечу по катетеру протягом 7 днів. Лише в одного пацієнта проведено звужування просвіту прямої кишки після розділення фістули. У всіх пацієнтів спостерігали самостійне виділення калу протягом 12-14 годин та починали повне ентеральне харчування протягом 2 діб. Післяопераційне бужування проводили через 2 тижні після операції за стандартним протоколом. Дітей було виписано з лікарні через 2 тижні після операції. Весь цей період діти отримували антибіотики у зв'язку з наявністю міхурово-сечовідного рефлюксу. Через 1 місяць після операції проводили мікційну цистоуретрографію. Віддалені результати вивчені в період від 10 до 24 міс. У всіх пацієнтів виявлений МСР без ознак гідронефрозу. Мікційна цистоуретрографія показувала нормальну анатомію та функцію у всіх дітей. У

післяопераційному періоді ускладнень з боку рани промежини не виявлено. У терміні 3-6 міс. після операції у 2-х пацієнтів виявлений стеноз анального отвору внаслідок порушення режиму бужування. При проведенні оцінки результатів у віддаленому періоді (10-24 міс. після операції) відзначено наявність самостійного стільця 2-3 рази на день, у 3-х дітей спостерігалися періодичні запори, що лікувалися дієтою. Всі пацієнти мали добрий потік сечі та мали стілець самостійно без сторонньої допомоги та застосування медикаментів або клізм.

Концепція досягнення нормального тримання калу реалізується за рахунок раннього тренування промежини в пацієнтів з високими формами атрезії ануса. Теоретичні основи раннього хірургічного втручання при аноректальних вадах базуються на фактах про наявність нормального нервового забезпечення нормальної функції сечового міхура та прямої кишки вже при народженні дитини [6, 8]. У зв'язку з відсутністю тримання сечі та калу в новонародженій дитини вважалося, що існує період тренування цих функцій, у який проходить дозрівання нервового апарату [5, 7]. Теоретично, відкладання реконструкції аноректальної вади призводить до того, що цей критичний період дозрівання може бути втрачений, коли нервові зв'язки та синаптичні зв'язки могли б сформуватися у нормальному або в близькому до нормального вигляді [6]. Основним завданням нашого дослідження було досягнення тримання калу в тих пацієнтів, які мали багато факторів поганого прогнозу після аноректопластики. Відповідь на це питання можливо отримати після зростання дослідної групи та довшого періоду спостереження. На цьому етапі дослідження було важливим визначити потенційну можливість та впевнитися у безпеці проведення одномоментної аноректопластики в новонародженій дитині. Ці втручання мають певні потенційні недоліки, а саме – відсутність колостоми є фактором ризику запалення в ділянці рани та ушкодження м'язів промежини. Але хірургічне втручання проводять у термін, коли товста кишка новонародженої дитини є теоретично стерильною, потрібний принаймні 1 тиждень для колонізації товстої кишки анаеробною та Грам-негативною флорою. Цистоскопія дала можливість виявити фістулу у всіх наших пацієнтів та є однаково ефективною порівняно з рентгенологічним дослідженням. Виконання оперативного втручання з приводу ректо-везікальної фістули через промежину має певний ризик ушкодження сім'явиносного протоку, сім'яних пухирців, сечоводу. Але ретельне

виконання розтину по середній лінії значно знижує ризик цих ускладнень. Якщо пряма кишка не виявляється при розсіченні елеваторних м'язів, необхідно виконати лапаротомію для виділення фістули до шийки сечового міхура. Найявні певні переваги описаного способу: наявна лише одна операція та загальна анестезія, припиняється тривала контамінація сечової системи патогенною флорою через фістулу, знижується потенційний ризик ускладнень лапаротомії та колостомії, візуалізація фістули

при цистоскопії дає змогу уникнути рентгенологічного дослідження.

### ПІДСУМОК

Одноетапне хірургічне втручання з приводу АРА в новонародженій дитини можливе, безпечне, не порушує функції сечової та травної систем. Відповідь на питання, наскільки описаний метод ефективніше за 2-х та 3-х етапні втручання, може бути отримана при вивченні функції товстої кишки в цих пацієнтів протягом декількох років.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Атлас детской оперативной хирургии / под ред. П. Пури, М. Хольварта. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 648 с.
2. Горбатюк О.М. Сучасні можливості в лікуванні коло-проктологічної патології у дітей / О.М. Горбатюк, О.Е. Борова, Г.В. Курило // Хірургія дитячого віку. – 2010. – № 3 (28). – С. 97-98.
3. Пащенко Ю.В. Сучасні можливості реабілітації дітей з ускладненнями кишкових стом / Ю.В. Пащенко, В.Б. Давиденко // Хірургія дитячого віку. – 2008. – № 4. – С. 26-30.
4. Le Bayon A.G. Imaging of anorectal malformations in the neonatal period / A.G. Le Bayon, M. Boscq // J. Radiologie. – 2010. – Vol. 91, N 4. – P. 475-483.
5. Daher P. Do low-type anorectal malformations have a better prognosis than the intermediate and high

types? A preliminary report using the Krickenbeck score / P. Daher, E. Riachy, S. Zeidan // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2007. – Vol. 17, N 5. – P. 340-343.

6. Fabbro M. Anorectal malformations (ARM): quality of life assessed in the functional, urologic and neurologic short and long term follow-up / M. Fabbro, F. Chiarenza, S. D'Agostino // Pediatr. Med. Chirug. – 2011. – Vol. 33, N 4. – P. 182-192.

7. Jindal B. The assessment of lower urinary tract function in children with anorectal malformations before and after PSARP / B. Jindal, V.P. Grover, V. Bhatnagar // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2009. – Vol. 19, N 1. – P. 34-37.

8. Orün U.A. Gastrointestinal system malformations in children are associated with congenital heart defects / U.A. Orün, M. Bilici, F.G. Demirçeken // Anatolian J. Cardiol. – 2011. – Vol. 11, N 2. – P. w146-149.

### REFERENCES

1. Puri P, Khol'vart M. [Atlas of child Operative Surgery]. M. MEDpress-inform. 2009;648. Russian.
2. Gorbatjuk OM, Borova OE, Kurylo GV. [Modern possibilities in the treatment of colon-proctologic in children]. Hirurgija dytjachogo viku. 2010;3(28):97-98. Ukrainian.
3. Pashhenko JuV, Davydenko VB. [Modern possibilities of rehabilitation of children with intestinal stom complications] Hirurgija dytjachogo viku. 2008;4:26-30. Ukrainian.
4. Le Bayon AG, Boscq M. Imaging of anorectal malformations in the neonatal period. Journal de Radiologie. 2010;91(4):475-83.
5. Daher P, Riachy E, Zeidan S. Do low-type anorectal malformations have a better prognosis than the

intermediate and high types? A preliminary report using the Krickenbeck score. European J. Pediatr. Surg. 2007;17(5):340-3.

6. Fabbro M, Chiarenza F, D'Agostino S. Anorectal malformations (ARM): quality of life assessed in the functional, urologic and neurologic short and long term follow-up. Pediatr. Med, Chirug. 2011;33(4):182-92.

7. Jindal B, Grover VP, Bhatnagar V. The assessment of lower urinary tract function in children with anorectal malformations before and after PSARP. Eur. J. Pediatr. Surg. 2009;19(1):34-7.

8. Orün UA, Bilici M, Demirçeken FG. Gastrointestinal system malformations in children are associated with congenital heart defects. Anatolian J. of Cardiol. 2011;11(2):146-9.

Стаття надійшла до редакції  
01.04.2015



УДК 616.233-002.1-007.272-039.35-053.4:577.27

**О.Є. Абатуров,  
О.О. Русакова**

## МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ПОВТОРНИХ ГОСТРИХ ОБСТРУКТИВНИХ БРОНХІТІВ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра факультетської педіатрії та медичної генетики  
(зав. – д. мед. н., проф. О.Є. Абатуров)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department Faculty of Pediatrics and Medical Genetics  
Dzerzhinsky str. 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: alexabaturov@i.ua  
e-mail: rusakova.elena78@gmail.com

**Ключові слова:** гострий обструктивний бронхіт, імунний статус, діти раннього віку  
**Key words:** acute obstructive bronchitis, immune status, infants

**Реферат.** Молекулярные механизмы формирования повторных острых обструктивных бронхитов у детей раннего возраста. Абатуров А.Е., Русакова Е.А. В статье рассматриваются клинико-иммунологические особенности и механизмы формирования повторных острых обструктивных бронхитов у детей раннего возраста (ДРВ). Нами обследованы 102 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с острым обструктивным бронхитом (ООБ), ДН I-II ст. Из них 28 детей болели ООБ повторно, у 74 пациентов ООБ развился впервые. У всех детей изучены уровни содержания IFN-γ, IL-4, IL-12 и IL-13 в сыворотке крови методом ИФА, концентрация общего IgE методом электрохемиллюминесцентного иммуноанализа и уровень экспрессии фактора транскрипции NF-κB в лимфоцитах периферической крови методом проточной цитометрии. Характерными особенностями детей обеих групп наблюдения было сохранение высокого по сравнению с физиологическими нормами уровня IL-12 в динамике течения заболевания, что определяло напряженность клеточно-опосредованного иммунного ответа и воспалительного процесса, а также повышение концентрации IgE. При этом показано, что при острых обструктивных бронхитах, независимо от наличия предыдущих ООБ, ведущим фактором, определявшим цитокиновый статус, был NF-κB как в начале заболевания, так и в периоде реконвалесценции. Однако у лиц, склонных к повторным ООБ, существовали нарушения механизмов активации NF-κB-ассоциированных сигнальных путей, что проявлялось в преимущественном усилении тех цепей, которые определяли продукцию Th<sub>2</sub>-ассоциированных цитокинов.

**Abstract.** Molecular mechanisms of recurrent acute obstructive bronchitis in infants. Abaturov A.E., Rusakova E.A. The article discusses the clinical and immunological features and mechanisms of recurrent acute obstructive bronchitis in infants. We have examined 102 children aged from 6 months to 3 years with acute obstructive bronchitis and signs of respiratory insufficiency of the I-II degree. There were 28 children with recurrent acute obstructive bronchitis and 74 patients with acute obstructive bronchitis, developed for the first time. We determined the concentration of total IgE, content of IFN-γ, IL-4, IL-12 and IL-13 in serum by ELISA and the expression of the transcription factor NF-κB in lymphocytes of peripheral blood by flow cytometry in all the children. High level of IL-12 as compared to physiological norms in the dynamics of the disease was the characteristic feature of the children of both groups. And it was the factor, which detected a voltage of cell-mediated immune response and inflammation. The second specific feature was the high concentration of IgE. It was shown that the transcription factor NF-κB determined the cytokine status at the beginning of the disease, and in the period of convalescence. That fact did not depend on the number of previous acute obstructive bronchitis. However, there were violations of the mechanisms of NF-κB-associated signaling pathways activation, which manifested itself in an advantageous enhancement of the chains, determining the production of Th<sub>2</sub>-associated cytokines in children with recurrent acute obstructive bronchitis.

Гострий обструктивний бронхіт (ГОб) є одним з найбільш поширених гострих респіраторних захворювань у дітей [3, 7-10]. ГОб виникає у 25-31% дітей, хворих на гостру респіраторну інфекцію (ГРІ) [6]. За даними різних авторів, у 30% випадків перший епізод бронхіальної обструкції, як правило, розвивається при захворюванні дитини в ранньому віці [11, 12]. Бронхіальна обструкція на фоні ГРІ у дітей перших трьох років життя є маркером високого

ризик повторних бронхообструкцій при наступних епізодах та формування гіперреактивності бронхів, що може реалізуватися розвитком бронхіальної астми в дошкільному або шкільному віці дитини у 15-30% спостережень [14]. Все це визначає необхідність подальшого вивчення механізмів розвитку повторних гострих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку.

Сьогодні показано, що в основі бронхіальної обструкції лежить запальний процес, характер і



виразність якого зумовлюються рівнем експресії фактора транскрипції NF-κB, який бере участь у регуляції активності більше ніж 150 цитокінових і імунорегуляторних генів [1, 13] та визначає характер і виразність запального процесу [13, 15]. Переважання Th<sub>2</sub>-асоційованих над Th<sub>1</sub>-асоційованими цитокінами є основою для формування бронхіальної обструкції при гострих респіраторних захворюваннях [2]. Сучасні уявлення про розвиток запального процесу визначили методологічний підхід та спрямованість нашого дослідження.

Мета – вивчення клініко-імунологічних особливостей та механізмів формування повторних гострих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстеження проводилось на базі інфекційного відділення № 3 Комунального закладу «Дніпропетровська МДКЛ № 1» ДОР». Під нашим спостереженням знаходилось 102 дитини віком від 6 місяців до 3 років, які були госпіталізовані з приводу гострого обструктивного бронхіту. З них 28 пацієнтів хворіли на ГОБ повторно (перша група спостереження), у 74 дітей гострий обструктивний бронхіт розвився вперше (друга група спостереження). Діагностичні заходи та об'єм медичної допомоги, що надавалася пацієнтам, відповідали «Протоколу лікування гострого обструктивного бронхіту у дітей» (Наказ № 18, 2005), узгодженому МОЗ України.

Крім того, у всіх дітей було вивчено вміст Th<sub>1</sub>- та Th<sub>2</sub>-асоційованих цитокінів у сироватці крові та активність фактора транскрипції NF-κB. Вміст γ-інтерферону (IFN-γ), інтерлейкінів 4 (IL-4), 12 (IL-12) та 13 (IL-13) у сироватці крові досліджували за допомогою імуноферментного аналізу, концентрацію загального IgE – електрохемілюмінесцентного імуноаналізу. Лабораторні дослідження проводились на базі центральної науково-дослідницької лабораторії ДЗ «ДМА МОЗ України».

Визначення рівня експресії фактора транскрипції NF-κB у лімфоцитах периферійної крові проведено у НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «УМСА», м. Полтава (д.мед.н., професор І.П. Кайдашев). На першому етапі дослідження до 50 мкл суспензії мононуклеарів периферичної крові (105 клітин) додавали 5 мкл моноклональних антитіл (мкАТ), мічених FITC, проти CD40 («Caltag», США) й інкубували протягом 20 хв. при t=4°C. Далі, після промивки шляхом центрифугування з 1 мл фосфатно-сольового бу-

феру (ФСБ) при 1500 об/хв. впродовж 5 хв., ресуспендовані клітини фіксували розчином («Caltag», США) протягом 20 хв. при t=4°C. На наступному етапі дослідження здійснювалась 40-хвилинна пермеабілізація у присутності мкАТ проти субдиниці p65 молекули NF-κB («BD Biosciences Pharmingen», США) при t=4°C. Потім, після одноразової промивки, ресуспендовані клітини інкубували з мкАТ, міченими PE («Caltag», США), протягом 20 хвилин. Далі клітини відмивали, після чого до них додавали 0,5 мл ФСБ. Аналіз проб проводився на проточному цитофлуориметрі EPIC LX-MCL («Beckman Coulter», США) з використанням програми System II™ software [5].

Усі обстеження, зазначені вище, проводились двічі: у гострому періоді захворювання та в періоді реконвалесценції.

Батьки чи опікуни пацієнтів були повністю ознайомлені з обсягом діагностичних заходів та надали згоду на участь у науковому дослідженні, яке проводилось відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації та з дозволу локальної комісії з біоетики КЗ «Дніпропетровська МДКЛ №1» ДОР».

Математична обробка отриманих результатів здійснювалась з використанням статистичних програм "Statgraf", "Matstat", «Statistica 6,0». Оцінювались як кількісні, так і якісні показники. Для кількісних параметрів виконано перевірку на відповідність закону Гаусса. Залежно від результату перевірки, застосовувались параметричні та непараметричні методи статистики. Відмінності між ознаками, що порівнювались, вважались статистично значущими при p≤0,05. Для виявлення взаємозв'язків між визначуваними показниками застосовувався кореляційний аналіз Спірмена [4].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За нашими даними, повторна захворюваність на гострий обструктивний бронхіт достовірно частіше (p≤0,05) зустрічалась у дітей другого року життя (57% спостережень). Серед пацієнтів, які переносили ГОБ вперше, переважали діти віком 6-12 міс. (61% випадків). Середній вік пацієнтів першої та другої груп спостереження статистично не відрізнявся і становив відповідно 17,6±1,6 міс. та 15±1,4 міс. (p>0,05). Більшість обстежених дітей була чоловічої статі.

Характерною особливістю анамнестичних даних дітей з повторними ГОБ було застосування матер'ю антибіотиків під час вагітності, що реєструвалось у 25% пацієнтів першої та 5,4% пацієнтів другої групи спостереження (p≤0,05). Незалежно від кількості попередніх гострих

обструктивних бронхітів, більшість дітей знаходилась на штучному вигодовуванні та мала обтяжений спадковий анамнез за алергічними захворюваннями (65% та 67% відповідно). Факт пасивного паління визначався майже в кожному другому спостереженні. Середня кількість попередніх курсів антибіотикотерапії у дітей в анамнезі була більшою у пацієнтів першої групи спостереження та становила  $2,2 \pm 0,4$  проти  $0,7 \pm 0,2$  у дітей другої групи, але статистичної значущості виявлена відмінність не набула ( $p > 0,05$ ).

Клінічна картина гострого обструктивного бронхіту в більшості обстежених дітей характеризувалась наявністю помірно вираженого інтоксикаційного синдрому з максимальним підвищенням температури тіла до  $38,2 \pm 0,2^\circ\text{C}$ . Утруднене дихання розвивалося в середньому на  $2,2 \pm 0,4$  добу захворювання у пацієнтів першої,

на  $1,9 \pm 0,3$  добу – у дітей другої групи спостереження ( $p > 0,05$ ). Ступінь дихальної недостатності було розцінено як легкий (ДН I) у 38% досліджених з повторними ГОБ та в 43,5% хворих на обструктивний бронхіт, що виник вперше; у 62% пацієнтів першої та в 56,5% пацієнтів другої групи спостереження мала місце ДН II ( $p > 0,05$ ). Незалежно від наявності попередніх ГОБ, у більшості обстежених (90%) реєструвався неускладнений перебіг захворювання з поступовим нівелюванням симптомів. Середня тривалість стаціонарного лікування дітей першої та другої групи спостереження становила відповідно  $7,8 \pm 1,3$  доби і  $5,8 \pm 1,0$  доби ( $p > 0,05$ ).

Результати імунологічного та молекулярно-генетичного досліджень дітей, які перебували під нашим наглядом, представлено в таблиці.

**Результати імунологічного та молекулярно-генетичного досліджень дітей з гострими обструктивними бронхітами ( $M \pm m$ )**

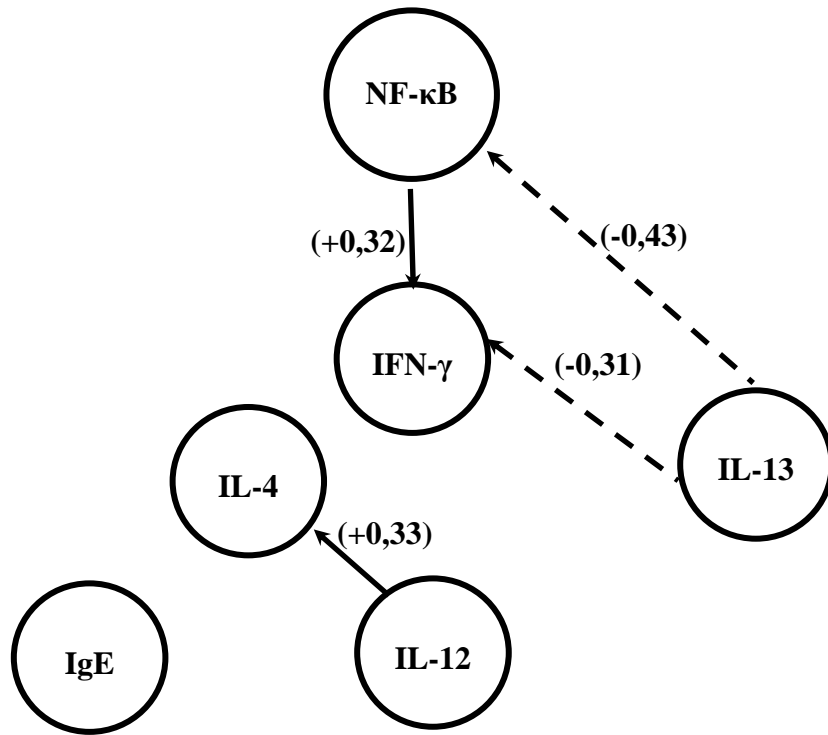
Показники	Повторний ГОБ (n=28)			ГОБ, що виник вперше (n=74)			Достовірність відмінностей у першій та другій групах		Референтні значення
	гострий період	період реконвалесценції	p	гострий період	період реконвалесценції	p	гострий період	період реконвалесценції	
IFN- $\gamma$ , пг/мл	$1,68 \pm 1,0$	$1,27 \pm 0,81$	$p > 0,05$	$0,66 \pm 0,18$	$0,42 \pm 0,13$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	0-188,9
IL-4, пг/мл	$1,72 \pm 0,12$	$1,80 \pm 0,17$	$p > 0,05$	$1,86 \pm 0,11$	$1,86 \pm 0,11$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	0-4
IL-12, пг/мл	$129,38 \pm 30,58$	$219,86 \pm 28,14$	$p > 0,05$	$170,14 \pm 17,69$	$218,86 \pm 25,0$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	40,4-150
IL-13, пг/мл	$4,28 \pm 0,7$	$4,77 \pm 0,75$	$p > 0,05$	$4,01 \pm 0,37$	$4,53 \pm 0,48$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	0-44,4
IgE, МО/мл (діти 1-3 років)	$153,84 \pm 58,72$	$104,18 \pm 60,03$	$p > 0,05$	$106,39 \pm 57,83$	$85,46 \pm 65,54$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$\leq 60$
Лімфоцити, що експресують NF- $\kappa$ B, %	$45,3 \pm 4,1$	$37,6 \pm 4,0$	$p > 0,05$	$36,9 \pm 3,5$	$38,1 \pm 4,6$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	
NF- $\kappa$ B, Од	$0,69 \pm 0,06$	$0,61 \pm 0,04$	$p > 0,05$	$0,73 \pm 0,09$	$0,65 \pm 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	

Імунний статус пацієнтів обох груп спостереження характеризувався підвищенням середнього вмісту IgE в сироватці крові на початку і в періоді реконвалесценції гострого обструктивного бронхіту та рівня IL-12 – в періоді реконвалесценції. Концентрації IFN- $\gamma$ , інтерлейкінів 4 та 13, а також рівень експресії фактора транскрипції NF- $\kappa$ B у сироватці крові не залежали від кількості перенесених раніше ГОБ та від періоду захворювання (табл. 1).

Для відображення особливостей взаємозв'язків між визначуваними показниками імунного статусу в дітей раннього віку з першим епізодом

та з повторними ГОБ нами було побудовано кореляційні дерева в динаміці захворювання.

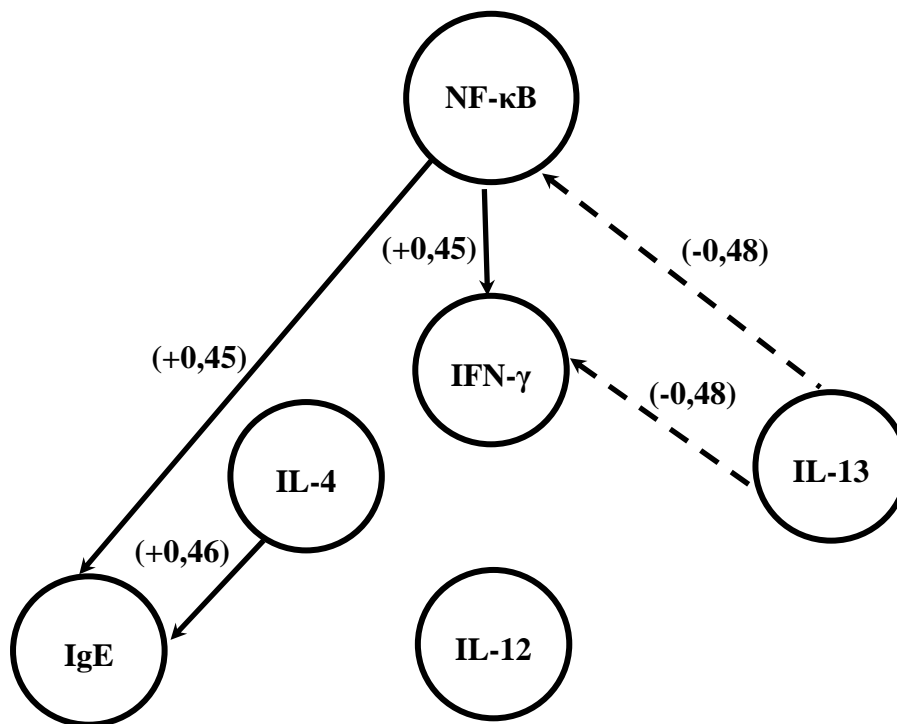
На початку гострого обструктивного бронхіту (рис. 1), що виник вперше, фактор транскрипції NF- $\kappa$ B зумовлював рівень вмісту в сироватці крові основного цитокіну Th<sub>1</sub>-відповіді IFN- $\gamma$  ( $r = +0,32$ ;  $p \leq 0,05$ ) при дотриманні балансу інтерлейкінів 4 та 12 ( $r = +0,33$ ;  $p \leq 0,05$ ). Продукція IgE у цих пацієнтів була незалежним процесом від рівня NF- $\kappa$ B та цитокінів. Вже на початку захворювання відзначався інгібуючий вплив IL-13 на фактор транскрипції NF- $\kappa$ B ( $r = -0,43$ ;  $p \leq 0,05$ ).



**Рис. 1.** Кореляційне дерево основних маркерів запалення на початку захворювання у дітей з гострими обструктивними бронхітами, що виникли вперше

У дітей з повторними ГОБ гострий період захворювання супроводжувався розвитком активного запального процесу з формуванням  $Th_2$ -асоційованої відповіді (рис. 2), що було зумовлено безпосереднім індукуючим впливом тран-

скрипційного фактора NF-κB на вміст IgE ( $r=+0,45$ ;  $p\leq 0,05$ ) та IL-4 ( $r=+0,46$ ;  $p\leq 0,05$ ). Продукція  $Th_1$ -асоційованого цитокіну IFN-γ контролювалась щільним негативним впливом IL-13 ( $r=-0,48$ ;  $p\leq 0,05$ ).



**Рис. 2.** Кореляційне дерево основних маркерів запалення на початку захворювання у дітей з повторними гострими обструктивними бронхітами

У періоді реконвалесценції гострого обструктивного бронхіту, що виник вперше (рис. 3), спостерігалась відсутність впливу NF-κB на головний визначальний цитокін Th<sub>1</sub>-відповіді - IFN-γ. Характерною особливістю був преде-

термінований вплив фактора транскрипції NF-κB на Th<sub>2</sub>-асоційований цитокін IL-4 ( $r=+0,37$ ;  $p\leq 0,05$ ), вміст якого був прямо пропорційним рівню продукції IgE ( $r=+0,31$ ;  $p\leq 0,05$ ).

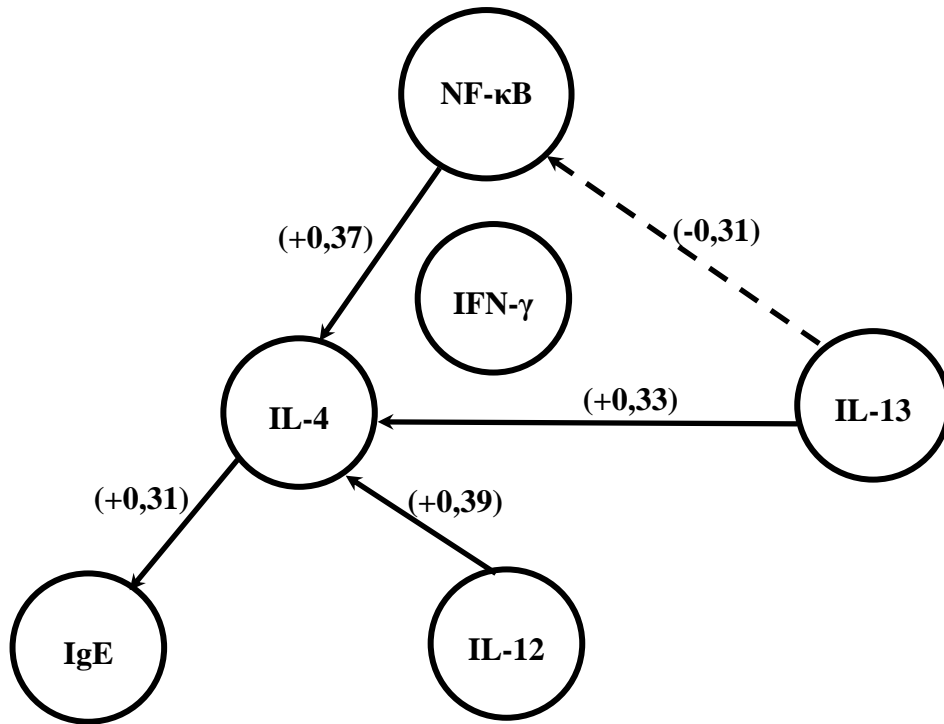


Рис. 3. Кореляційне дерево основних маркерів запалення в періоді реконвалесценції у дітей з гострими обструктивними бронхітами, що виникли вперше

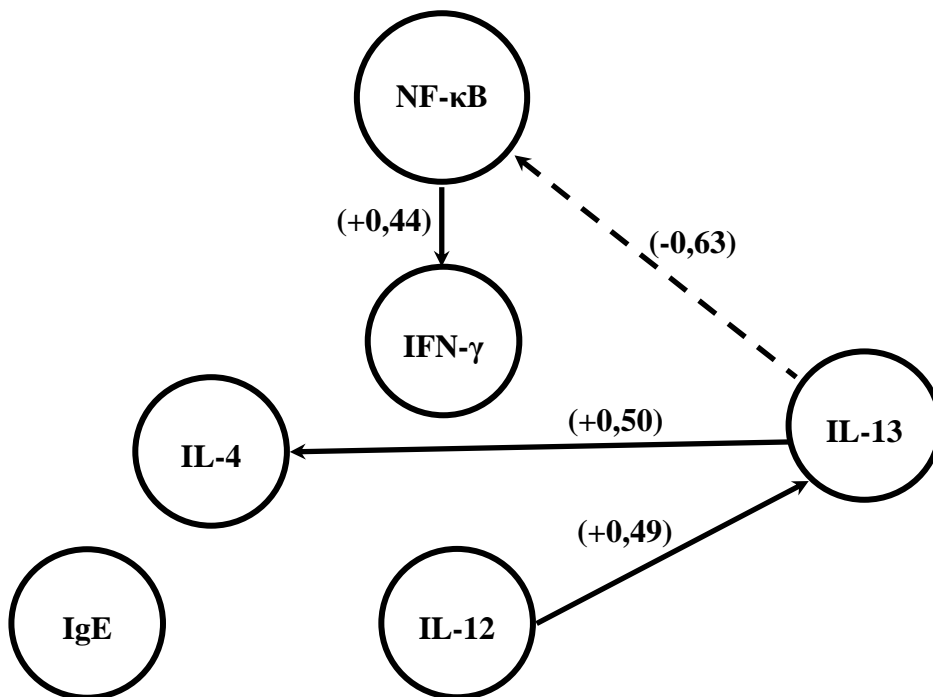


Рис. 4. Кореляційне дерево основних маркерів запалення в періоді реконвалесценції у дітей з повторними гострими обструктивними бронхітами

У дітей з повторними ГОБ в періоді реконвалесценції (рис. 4) зберігався зв'язок рівня активності фактора транскрипції NF-κB з концентрацією IFN-γ при зникненні інгібуючого впливу IL-13 на останній. Крім того, втрачалась залежність вмісту IgE в сироватці крові від параметрів, що вивчалися, з'явилися прямі кореляції між рівнями IL-4 та IL-13 ( $r=+0,50$ ;  $p\leq 0,05$ ), IL-12 та IL-13 ( $r=+0,49$ ;  $p\leq 0,05$ ).

Таким чином, при гострих обструктивних бронхітах, незалежно від наявності попередніх ГОБ, провідним фактором, що визначав цитокіновий статус, була активність NF-κB як на початку захворювання, так і в періоді реконвалесценції.

В осіб, які схильні до повторних гострих обструктивних бронхітів, існували порушення механізмів активації NF-κB-асоційованих сигнальних шляхів, що проявлялось у переважному посиленні тих ланцюгів, які визначали продукцію Th<sub>2</sub>-асоційованих цитокінів.

## ВИСНОВКИ

1. Характерною особливістю дітей раннього віку, хворих на гострий обструктивний бронхіт, незалежно від наявності попередніх бронхообструкцій, було підвищення концентрації IgE в сироватці крові як на початку захворювання, так і в періоді реконвалесценції.

2. Збереження високого порівняно з фізіологічними нормами рівня IL-12 у динаміці перебігу ГОБ визначало напруженість клітинно-опосередкованої імунної відповіді та запального процесу.

3. У дітей з повторними гострими обструктивними бронхітами розвивалось активне запалення з формуванням Th<sub>2</sub>-асоційованої відповіді, що було зумовлено безпосереднім впливом фактора транскрипції NF-κB на продукцію IgE у гострому періоді захворювання та цитокіновим дисбалансом у періоді реконвалесценції.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абатуров А.Е. Индукция молекулярных механизмов неспецифической защиты респираторного тракта / А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, Е.И. Юлиш. — К.: Приватна друкарня ФО-П Сторожук О.В., 2012. — 240 с.
2. Абатуров А.Е. Инициация воспалительного процесса при вирусных и бактериальных заболеваниях, возможности и перспективы медикаментозного управления / А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, Е.И. Юлиш. — Х.: ООО «С.А.М.», 2011. — 392 с.
3. Абатуров О.С. Лікування гострих респіраторних захворювань, які супроводжуються розвитком обструктивного синдрому, у дітей раннього віку / О.С. Абатуров, І.Л. Височина, Н.М. Токарева // Здоров'я України. — 2009. — № 8(1). — С. 4–5.
4. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. — К.: Фірма малого друку, 2006. — 558 с.
5. Влияние метформина на продукцию провоспалительных цитокинов и инсулинорезистентность (NF-κB-сигнальный путь) / А. В. Лавренко, Н. Л. Куценко, Л. А. Куценко [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2012. — № 2. — С. 25–28.
6. Зубаренко А.В. Основные принципы этиопатогенеза, диагностики и дифференциальной диагностики бронхообструктивного синдрома у детей / А.В. Зубаренко, О.А., Портнова, Т.В. Стоева // Здоровье ребенка. — 2007. — №7. — С. 14–16.
7. Лапшин В.Ф. Бронхіти у дітей. Погляд педіатра / В. Ф. Лапшин // Здоров'я України. — 2009. — № 1. — С. 8–11.
8. Моїсеєнко Р.О. Аналіз захворюваності дітей першого року життя в Україні / Р.О. Моїсеєнко // Перинатология и педиатрия - 2010. - № 2. - С. 6–9.
9. Охотникова Е.Н. Синдром бронхиальной обструкции инфекционного и аллергического генеза у детей раннего возраста и муколитическая терапия / Е.Н. Охотникова // Здоровье ребенка. — 2007. — № 3 (6). — С. 7–9.
10. Самсыгина Г.А. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе / Г.А. Самсыгина, Г. С. Коваль // Педиатрия. — 2010. — № 2. — С. 137–145.
11. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life / N. Sigurs, F. Aljassim, B. Kjellman [et al.] // Thorax. — 2010. — Vol. 65, N 12. — P. 1045–1052.
12. Lung function and bronchial hyper-responsiveness 11 years after hospitalization for bronchiolitis / M.K. Hyvarinen, A. Kotaniemi-Syrjänen, T.M. Reijonen [et al.] // Acta Paediatrica. — 2007. — Vol. 96, N 10. — P. 1464–1469.
13. Park G.Y. Nuclear factor kappa B is a promising therapeutic target in inflammatory lung disease / G.Y. Park, J.W. Christman // Curr. Drug. Targets. — 2006. — Vol. 7, N 6. — P. 661–668.
14. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13 / N. Sigurs, P.M. Gustafsson, R. Bjarnason [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 171, N 2. — P. 137–141.
15. Wullaert A. NF-κB in the regulation of epithelial homeostasis and inflammation / A. Wullaert, M.C. Bonnet, M. Pasparakis // Cell. Res. — 2011. — Vol. 21, N 1. — P. 146–158.

**REFERENCES**

1. Abaturon AE, Volosovets AP, Yulish EI. [Induction of molecular mechanisms of nonspecific protection of the respiratory tract]. K: Private Printing FO-P Storozhuk OV. 2012;240. Russian.
2. Abaturon AE, Volosovets AP, Yulish EI. [Initiation of the inflammatory process of viral and bacterial diseases, opportunities and prospects for medical management]. Kh: «С.А.М.». 2011;392. Russian.
3. Abaturon AE, Vysochyna IL, Tokareva NM. [Treatment of acute respiratory diseases that are accompanied by the development of obstructive syndrome at infants]. Health of Ukraine. 2009;8(1):4–5. Ukrainian.
4. Antomonov MYu. [Mathematical processing and analysis of medical and biological data]. K: Firm small print. 2006;558. Russian.
5. Zubarenko AV, Portnova OA, Stoeva TV. [Basic principles of pathogenesis, diagnosis and differential diagnosis of bronchial obstruction in children]. Child's Health. 2007;7:14–16. Russian.
6. Lavrenko AV, Kutsenko NL, Kutsenko LA et al. [Effect of metformin on the production of proinflammatory cytokines and insulin resistance (NF-κB-signaling pathway)]. Problems of Endocrinology. 2012;2:25–28. Russian.
7. Lapshin VF. [Bronchitis in children. The view of a pediatrician]. Health of Ukraine (Medical Nature). 2009;1:8–11. Ukrainian.
8. Moisejenko RO. [Analysis of the morbidity of infants in Ukraine]. Perinatology and Pediatrics. 2010;2:6–9. Ukrainian.
9. Okhotnikova EN. [Bronchial obstruction syndrome of infectious and allergic genesis in infants and mucolytic therapy]. Child's Health. 2007;3(6):7–9. Russian.
10. Samsygina GA, Koval' GS. [Problems of diagnosis and treatment of sickly children at the present stage]. Pediatrics. 2010;2:137–45. Russian.
11. Hyvarinen MK, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, et al. Lung function and bronchial hyper-responsiveness 11 years after hospitalization for bronchiolitis. Acta Paediatrica. 2007;96(10):1464–69.
12. Park GY, Christman JW. Nuclear factor kappa B is a promising therapeutic target in inflammatory lung disease. Curr. Drug. Targets. 2006;7(6):661–68.
13. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. Thorax. 2010;65(12): 1045–52.
14. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005;171(2):137–41.
15. Wullaert A, Bonnet MC, Pasparakis M. NF-κB in the regulation of epithelial homeostasis and inflammation. Cell. Res. 2011;21(1):146–58.

Стаття надійшла до редакції  
27.03.2015



УДК 617.586:616.379–008.64–001.4–08:615.835

**О.М. Бесєдін**

**УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДІВ ВАКУУМ-ТЕРАПІЇ РАН У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ**

*КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня №4» ДОР  
відділення гнійно-септичної хірургії  
(зав. – Ю.Ю. Малюк)  
вул. Ближня, 31, 49000, Дніпропетровськ, Україна  
ME «Dnipropetrovsk City Multidisciplinary Hospital N 4» DRC  
Department of septic surgery  
Blygnia str., 31, Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine  
e-mail: bam-86@mail.ru*

**Ключові слова:** вакуум-інстиляційна терапія ран, синдром діабетичної стопи  
**Key words:** vacuum instillation therapy, diabetic foot, treatment of wounds

**Реферат.** Совершенствование методов вакуум-терапии ран у больных синдромом диабетической стопы. Бесєдин А.М. Неотъемлемой составляющей комплексного лечения ран у больных синдромом диабетической стопы является в последнее время вакуум-терапия. Благодаря популяризации данной методики, уникальных клеточных, внеклеточных и общих эффектов от ее применения при лечении больных с гнойными

осложнениями синдрома диабетической стопы методика вакуум-терапии ран с успехом используется во многих хирургических отделениях Украины. Однако нерешенными техническими вопросами вакуум-терапии ран остаются задержка оттока раневых выделений, закупорка пор губки, контаминация микрофлоры на поролоне и «иссушения раны». Поэтому усовершенствованная нами методика заключается в налаживании инстилляций антисептика в вакуумную повязку, что позволяет предотвратить контаминацию микрофлоры на поролоновой губке и создать влажную среду в ране, что приводит к ускорению раневого диализа. Все это позволяет воспрепятствовать ухудшению физических свойств поролоновой губки и подготовить рану к закрытию.

**Abstract. Improvement of vacuum wound therapy methods in patients with diabetic foot syndrome. Besedin A.M.** *Lately vacuum therapy of wounds in patients with diabetic foot syndrome is an integral part of complex treatment. Due to the popularization of this technique and unique cellular, extracellular and total effects of its use in many surgical wards in Ukraine, the technique of vacuum therapy has been successfully used in the treatment of patients with purulent complications of diabetic foot syndrome. Unsolved technical issues of vacuum therapy of wounds are: delayed outflow of wound discharge, blockage of sponge pores, microflora contamination on foam rubber and "drying of wounds." Improved technique proposed by the author consist of instillation of antiseptic into vacuum bandage, which prevents microflora contamination in the foam sponge, and creates moist environment in the wound leading to wound dialysis. This advanced technique allows to prevent deterioration of the physical properties of synthetic sponges, to create a moist environment in the wound and prepare it for closure.*

Вакуум-терапія (VAC) ран при гнійно-некротичних ускладненнях синдрому діабетичної стопи (СДС) в усьому світі по праву посідає чільне місце в комплексному хірургічному лікуванні цього контингенту хворих. В Україні також цей метод протягом останнього часу широко застосовується в багатьох стаціонарах для ранового дебридменту в цих пацієнтів [5, 6, 9]. Це пояснюється, перш за все, його високою ефективністю, а також, певною мірою, появою вітчизняних вакуумних апаратів, більш доступних за ціною порівняно з оригінальними апаратами іноземних виробників (КСІ, Hartmann, Neaso тощо). У своїй роботі ми користувалися вітчизняними вакуумними системами, перевагами яких, на наш погляд, є, окрім вказаного, спрощення технічного забезпечення та можливість застосування звичайних розхідних матеріалів, тоді як для зарубіжних аналогів майже завжди потребуються оригінальні пов'язки, що робить цей метод лікування значно дорожчим [1, 2, 3, 8].

Водночас, при проведенні VAC-терапії виникає ряд питань, що потребують обговорення та подальшого вирішення, а саме: показання та протипоказання до застосування, оцінка ефективності дії, тривалість процедури та критерії припинення, визначення режиму та методики виконання, характер ускладнень та шляхи їх подолання. Так, останнім часом у вітчизняній та зарубіжній літературі з'являються роботи, в яких автори вказують на такі ускладнення VAC-терапії, як кровотеча з рани, її крайова ішемізація, прогресування інфекційного процесу, виражений больовий синдром. Це майже завжди змушує припинити дію VAC та змінити загальну стратегію лікування [1, 2, 6, 7].

У хворих на синдром діабетичної стопи одним з найбільш загрозливих ускладнень цієї методики є контамінація полірезистентної бактеріальної мікрофлори на поролоновій губці та інфікування поверхні рани відповідно. З метою подолання цих небажаних бактеріальних ефектів деякі іноземні компанії розробляють вакуумні пов'язки з додатковим портом для їх санації, що віддзеркалює важливість проблеми.

Крім того, суто технічними та невирішеними питаннями залишаються також затримка відтоку ранових виділень, закупорка пор губки, затримка транспортування лізуючого детриту у вакуум-систему, «висушення рани» та інше [8].

Метою нашого дослідження є покращення результатів лікування ран у хворих на синдром діабетичної стопи шляхом оптимізації методики вакуум-терапії.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для досягнення мети нами був проведений аналіз результатів лікування 53 хворих із гнійними ускладненнями синдрому діабетичної стопи, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні гнійно-септичної хірургії КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» ДОР з 2012 по 2014 р. Серед хворих, які увійшли в дослідження, чоловіків було 21 (39%), жінок – 32 (61%). Середній вік хворих становив 53,4 року. Цукровий діабет 1 типу був у 9 пацієнтів (17%), цукровий діабет 2 типу в 44 (83%) хворих. Нейропатична форма СДС була діагностована у 18 (34%), нейроішемічна – у 35 (66%) хворих. Хворих з ішемічною формою СДС у дослідження не включали. У всіх 53 хворих була глибина ураження стопи- II-III ст. за класифікацією Wagner. У досліджуваних групах

хворих була така структура оперативних втручань: розкриття тильної або підшовової флегмони – у 15 (28%), ампутація одного або декількох пальців стоп – у 18 (34%), ампутація стопи за Шарпом – 8 (15%), хірургічна обробка рани – у 12 (23%).

Всіх обстежених пацієнтів було розподілено на дві групи: основну та порівняння. До останньої увійшло 26 (49%) хворих, у лікуванні яких було застосовано непереривну методику вакуум-терапії ран із середнім негативним тиском 120 мм.рт.ст. До основної групи включено 27 (51%) хворих, у яких вакуум-терапію проводили за оптимізованою нами методикою. Групи хворих не відрізнялись між собою за тяжкістю та характером гнійно-некротичного ураження стопи. Усім хворим, які увійшли в дослідження, VAC-терапію проводили після етапу хірургічного лікування. Оптимізація методики полягала в поєднанні вакуум-терапії з інстиляцією розчину антисептика та комбінації їх ефектів, які були направлені на зниження негативних ефектів вакуум-терапії та додатковий вплив на ранове середовище (Патент України UA 95779U «Спосіб лікування хворих із рановими дефектами»). Як антисептик нами застосовувався октенісепт у розведенні з фізіологічним розчином. Проведений нами аналіз засвідчив високу антибактеріальну активність препарату у фізіологічному розчині у співвідношенні 1:3. відносно основних збудників гнійної інфекції при СДС. Водночас водна основа октенісепту в поєднанні з фізіологічним розчином створює умови вологого середовища в рані, а також нейтральне кислотнолужне середовище в поєднанні з широким антибактеріальним впливом, що дозволяє вважати його препаратом вибору як інстиляційного розчину. Слід зауважити, що розчин перекису водню може травмувати поверхню рани, призвести до газової емболії, пошкодити грануляції та порушити структуру поролонової губки. Саме тому, на наш погляд, не слід обирати його як інстиляційний розчин.

Методика застосування розробленого способу інстиляції складалась з такого. В умовах операційної або спеціально обладнаної перев'язувальної після хірургічної обробки рани, безпосередньо на ранову поверхню укладали поліхлорвінілову трубку таким чином, щоб інсталяційний розчин омивав ранову поверхню, потім трубку фіксували до поверхні здорової шкіри за допомогою лейкопластира. Поверх трубки укладали стерильну поролонову губку, змодельовану відповідно до розмірів ранової поверхні. Стерилізацію поролону проводили

методом автоклавування. Поролон застосовували з розмірами пор 1000 мікрометрів та товщиною 10 мм. Допускається перевищення розміру поролонової губки над розмірами рани до 5 мм. Для герметизації рани зверху поролону накладали стерильне високоадгезивне еластичне й прозоре покриття фірми "3М" (біооклюзив і тагодерм), що має клейкі властивості, і за своїм розміром перекриває рану по площі. Сформовану герметичну систему з'єднували з джерелом вакууму за допомогою поліхлорвінілової дренажної трубки. З'єднання з джерелом вакууму здійснювали шляхом підведення дренажної трубки безпосередньо у простір між поролоновою губкою та біооклюзивною плівкою. Припинення VAC-терапії в обох досліджуваних групах проводилось відповідно до готовності рани до закриття. Середня тривалість використання однієї пов'язки коливалась від 1 до 3 діб. Вакуум створювали за допомогою стаціонарних або портативних апаратів вітчизняного виробництва, які забезпечували заданий стабільний негативний тиск у герметичних порожнинах від 50 мм рт. ст. до 250 мм рт. ст. Інстиляцію розчину антисептика проводили за допомогою компактного шприцевого насосу Braun Perfusor Compact. Як антисептик використовували суміш розчинів октенісепт та фізіологічного розчину у співвідношенні 1:3. Підключення системи інстиляції проводили після налагодження вакуумної аспірації та впевненості в повній герметичності системи. Швидкість інстиляції становила 5 мл/годину. Такий режим, як показали наші дослідження, забезпечує достовірне зниження бактеріального обсіменіння рани (табл. 2) і при цьому не призводить до розгерметизації вакуумної пов'язки.

Показаннями для застосування вакуум-інстиляційної терапії вважали наявність бактеріальної флори на 7-у добу лікування, виділеної при бактеріологічному дослідженні. Критеріями припинення VAC -терапії у хворих обох груп була готовність рани до закриття або наявність тенденції до загоєння рани вторинним натягом.

Усім хворих в обох досліджуваних групах проводилась комплексна терапія, корекція глікемії, іммобілізація за потреби та було проведено комплекс клініко-лабораторного дослідження згідно з локальними протоколами, які застосовуються у клініці. Налагодження вакуум-системи проводилось після хірургічної обробки гнійного вогнища або рани в ранньому післяопераційному періоді. Оцінку ефективності вакуум-терапії проводили на основі клінічних проявів перебігу ранового процесу, динаміки мікробної



контамінації мікрофлори в рані (Lg загальної кількості мікроорганізмів у колоній утворюючих одиницях (КУО) у перерахунку на 1г тканини), цитограм ранових відбитків. Нами використувався цитологічний метод мазків-відбитків з ран, розроблений М.П. Покровським і М.С. Макаровим (1942) із розподілом цитограм на 6 типів за Б.М. Даценко (1995). Цитологічне дослідження проводили на 1 добу після операції, у подальшому кожні 3-4 дні протягом усього періоду лікування. Бактеріологічне дослідження виділень з рани проводили методом прямих посівів на щільні поживні середовища, визначали ступінь обміненія, кількість КУО. Досліджуваний матеріал фарбували за Грамом і досліджували під мікроскопом, визначаючи морфологічну характеристику мікроорганізмів. Після ідентифікації проводилось дослідження чутливості мікроор-

ганізмів до антибіотиків методом дифузії в агар із застосуванням стандартних паперових дисків.

Бактеріологічне дослідження проводилося всім пацієнтам до операції або під час неї, а також 1 раз у 3-4 дні після операції протягом усього періоду лікування. Статистичну обробку даних проводили за допомогою визначення середнього арифметичного значення (М) та його помилки (m). Достовірність різниці середніх величин визначали за допомогою критерію Стьюдента [4].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Позитивними ознаками перебігу ранового процесу у хворих обох досліджуваних груп вважали купірування гіперемії стопи, набряку стопи, зникнення параранової інфільтрації, зникнення больового синдрому, поява грануляцій та крайової епітелізації (табл. 1).

Таблиця 1

#### Характеристика клінічних ознак ранового процесу

Клінічні ознаки ранового процесу	Купірування ознак (M±m) Групи хворих	
	основна (n=26)	порівняння (n=27)
Гіперемія стопи	5,8±0,29	5,4±0,27
Набряк стопи	8,3±0,41	8,1±0,40
Параранова інфільтрація	10,8±0,54	8,4±0,47*
Больовий синдром	6,8±0,34	3,8±0,19*
Поява грануляцій	12,8±0,64	11,6±0,58
Поява крайової епітелізації	14,3±0,71	14,2±0,71

Примітка. \* - показник вірогідності відмінностей порівняно з групою порівняння.

При аналізі результатів клінічних ознак перебігу ранового процесу в обох досліджуваних групах майже за всіма показниками статистично значущих відмінностей виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Однак, слід відзначити, що таку ознаку, як зникнення больового синдрому, в групі порівняння спостерігали лише на  $6,8 \pm 0,34$  добу лікування, в той час як в основній групі вже на  $3,8 \pm 0,19$  добу відмічали позитивні зміни показника, який вивчався. При цьому зникнення параранової інфільтрації в групі порівняння спостерігалось на  $10,8 \pm 0,54$  добу, а в основній – на  $8,4 \pm 0,47$ . Незважаючи на відсутність значущих відмінностей інших досліджуваних клінічних ознак, що характеризують перебіг ранового процесу в основній групі хворих, зникнення больового синдрому, яке спостерігалось на 3 до-

би раніше, та зникнення параранової інфільтрації більше ніж на 2 доби швидше має суттєве клінічне значення.

За результатами бактеріологічних досліджень, виділень з ран у хворих обох досліджуваних груп суттєвих відмінностей у якісному складі мікроорганізмів не спостерігалось. Була виділена така мікрофлора: *S.aureus* – 30%; *Acinetobacter* – 20%, *E. Faecalis* – 20%; *P.mirabilis* – 10%; *E.coli* – 10%; *P.aeruginosa* – 5%, відсутній ріст – 3%, непатогенна флора – 2%.

Застосування вакуум-інстиляційної терапії суттєво впливає на швидкість елімінації мікрофлори в рані, що забезпечувало статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження кількості КУО на 9 добу лікування (табл. 2).

**Ступінь мікробної контамінації ран**

Доба	Lg загальної кількості мікроорганізмів, КУО/г	
	I група	II група
1	7,85 / 0,43	7,5 / 0,41
3	7,30 / 0,4	3,4 / 0,18
6	6,7 / 0,37	2,4 / 0,13
8	5,64 / 0,31	1,8 / 0,1
12	5,2 / 0,28	0,0 / 0

При застосуванні методу вакуум-інстиляційної терапії спостерігалось значне зменшення кількості мікроорганізмів. Так, у другому посіві в 2-3 рази, в третьому і четвертому – в 3 рази, а на 12 добу вакуум-терапії у всіх випадках ріст мікрофлори був відсутній. Тобто середній термін очищення рани від мікроорганізмів у хворих основної групи становив 12 діб, у той час як у контрольній групі – 19 діб.

При аналізі цитологічної картини майже у всіх хворих в обох досліджуваних групах на першій цитограмі відзначався клітинний детрит, фібрин, позаклітинна мікрофлора, дегенеративні форми нейтрофільних лейкоцитів із явищами каріопікнозу, гіперсегментації ядер, каріорексису, каріолізису, тобто мав місце дегенеративно-запальний тип цитограми. На 5 добу лікування у мазках відбитках спостерігались явища завершеного фагоцитозу мікрофлори, кількість повноцінних нейтрофілів становила 90%, макрофагів – 4%, лімфоцитів – 4%, гістіоцитів нефагоцитуючих – 2%.

Таким чином, на другій цитограмі в більшості хворих спостерігали запально-регенераторний тип цитограми вже на 5 добу лікування. В обох досліджуваних групах суттєвих відмінностей на другій цитограмі не виявлено. У хворих основної групи на 7-8 добу лікування на третій цитограмі відзначалось зниження загальної кількості нейтрофілів та поява фібробластів і фіброцитів разом з молодим епітелієм. Слід відзначити, що у 25 (92,5%) хворих на третій цитограмі наявність

патогенної мікрофлори не спостерігалась. Тобто більшість цитограм у хворих основної групи на 12 добу лікування належала до регенераторного та частина до регенераторно-запального типів (10%). Водночас у контрольній групі на третій цитограмі у 14 (53,8%) хворих спостерігалась наявність бактеріальної мікрофлори, що майже в 50% випадків розташовувалась позаклітинно. Суттєве зниження загальної кількості нейтрофілів на цитограмах у хворих групи порівняння спостерігалось на 12-14 добу лікування. Це свідчить про більш тривалий перебіг першої фази перебігу ранового процесу у хворих групи порівняння, ніж у хворих основної групи.

Середня тривалість вакуумування рани, а, відповідно, готовність рани до закриття або наявність чіткої тенденції до загоєння рани вторинним натягом у хворих основної групи становила 10 діб, а в групі порівняння – 16 діб.

**ПІДСУМОК**

Вакуум-інстиляційна терапія може бути рекомендована до застосування в комплексному лікуванні хворих з гнійно-некротичними ускладненнями синдрому діабетичної стопи. Цей метод з успіхом може бути застосований при контамінації мікрофлори в рані та на поролоновій губці, що дозволить досягти підвищеного антибактеріального ефекту вакууму, створити вологе середовище в рані, знизити кратність хворобливих перев'язок та швидше підготувати рану до закриття.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Вакуум-інстиляційна терапія у хворих синдромом діабетичної стопи / О.М. Беседін, Ю.Ю. Малюк, Л.І. Карпенко [та ін.] // Клініч. хірургія. – 2014. – № 11 (3). – С. 8-10.

2. Вакуум-терапия в лечении ран и раневой инфекции / В.Н. Оболенский, А.Ю. Семенистый, В.Г. Никитин, Д.В. Сычев // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 17 (381). – С. 1064 - 1072.

3. Василюк С.М. Хірургічне лікування інфікованих виразок у хворих із синдромом діабетичної стопи / С.М. Василюк, С.А. Кривець // Укр. журнал хірургії. – 2013. – № 1 (20). – С. 20-24.
4. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г.Лифляндский, В.И. Маринкин. – Санкт-Петербург: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2003. – 432с.
5. Зайцева Е.Л. Вакуум-терапия в лечении хронических ран / Е.Л. Зайцева, А.Ю. Токмакова // Сахарный диабет. – 2012. – № 3. – С. 45-49.
6. Застосування вакуумних методів санації в лікуванні гнійних захворювань м'яких тканин / І.В. Шкварковський, Т.В. Антонюк, О.П. Москалюк, В.Б. Рева // Буковин. мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 4 (64). – С. 184-186.
7. Кондратенко П.Г. Случай успешного вакуум-ассистированного лечения синдрома диабетической

стопы / П.Г. Кондратенко, Ю.А. Царульков // Укр. журнал хірургії. – 2012. – № 2 (20). – С. 142-145.

8. Лечение гнойной раны с использованием вакуума / А.Б. Кутовой, С.О. Косульников, С.А. Тарнопольский [и др.] // Клініч. хірургія. – 2011. – № 6. – С. 59-61.

9. Яремкевич Р.В. Клініко-морфологічні характеристики та особливості діагностики гнійно-септичних уражень при синдромі діабетичної стопи (ГСУ СДС) / Р.В. Яремкевич, І.Д. Герич // Укр. мед. альманах. – 2006. – Т. 9.

10. Consensus statement on negative pressure wound therapy for the management of diabetic foot wounds / G. Andros, D.G. Armstrong, C. Attinger [et al.] // Vasc. Dis. Manage. – 2006. – Suppl. – P. 1-32.

11. The Theory and Practice of Vacuum Therapy / Ed. by C. Willy. – Germany, 2006. – 405 p.

## REFERENCES

1. Besedin OM, Malyk YY, Karpenko LI, Sotnikov SV, Jwanski LV, Pundik GM. [Vacuum instillation therapy in patients with diabetic foot syndrome]. Clinical Surgery. 2014;11.3:8-10. Ukrainian.
2. Obolensky VN, Semenistiy AY, Nikitin VG, Sychev D. [Vacuum therapy in the treatment of wounds and wound infections]. Russian medical journal. 2010;17(381):1064-72. Russian.
3. Vasylyuk SM, Krymets SA. [Surgical treatment of infected ulcers in patients with diabetic foot syndrome]. Ukrainian journal of surgery. 2013;1(20):20-24. Ukrainian.
4. Zaitsev VM, Lifyandsky VG, Marinkin VI. [Applied Medical Statistics ] "Publishing House of the FOLIO". 2003;432. Russian.
5. Zaitseva EL, Tokmakova AY. [Vacuum therapy in the treatment of chronic wounds]. Diabetes.2012;3:45-49. Russian.
6. Shkvarkovsky IV, Antoniuk TV, Moskaliuk OP, Reva VB. [Application of vacuum rehabilitation methods in the treatment of purulent diseases of soft tissues].

Bukovynskiy medical visnik. 2012;16(4):184-6. Ukrainian.

7. Kondratenko PG, Tsarulkov YA. [The case of a successful vacuum- assisted treatment of diabetic foot syndrome]. Ukrainian journal of surgery. 2012;2.20:142-5. Russian.

8. Kutovoy AB, Kosulnykov SA, Tarnopolsky SA, Karpenko SI Kravchenko KV. [Treatment of purulent wounds with vacuum]. Clinical Surgery. 2011;6:59-61. Russian.

9. Yaremkevych RV. [Clinical and morphological characteristics and features of diagnosis septic lesions in diabetic foot syndrome]. Ukrainian Medical Almanac. 2006;9. Ukrainian.

10. Andros G, Armstrong DG, Attinger C [et al.]. Consensus statement on negative pressure wound therapy for the management of diabetic foot wounds. Vasc. Dis. Manage. 2006;1–32.

11. The Theory and Practice of Vacuum Therapy. Ed. by C. Willy. Germany, 2006;405 p.

Стаття надійшла до редакції  
16.03.2015



УДК 543.272.82:616.71:546.41:616 – 008.64

**Э.Н. Белецкая,  
О.В. Безуб,  
В.В. Околова**

## **ФОРМИРОВАНИЕ ОСТЕОПАТИЙ: ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»  
кафедра общей гигиены  
(зав. – д. мед. н., проф. Э.Н.Белецкая)  
пл. Октябрьская, 4, Днепропетровск, 49027, Украина  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of General Hygiene  
Oktyabrskaya sq., 4, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: enbelitska@ukr.net*

**Ключевые слова:** свинец, костная ткань, дефицит кальция, остеопатии  
**Key words:** lead, bone tissue, calcium deficiency, osteopathy

**Реферат. Формування остеопатій: еколого-гігієнічні аспекти проблеми на сучасному етапі (огляд літератури).** Білецька Е.М., Безуб О.В., Околова В.В. *На сьогоднішній день проблема захворювань опорно-рухової системи, особливо в людей середнього та похилого віку, є надзвичайно актуальною, чому сприяє і погіршення демографічної ситуації в багатьох країнах світу. Мета роботи – на основі аналітично узагальнених наукових даних окреслити роль еколого-залежних факторів ризику в розвитку патології кісткової тканини в людині. Встановлено, що останнім часом з'явилась низка переконливих доказів, що до переліку загальновідомих чинників патології кісткової тканини слід віднести хімічне забруднення довкілля свинцем. Цей токсикант навіть у низьких дозах вибірково накопичується в кістковій тканині, витісняючи з її матриці кальцій, що на тлі розповсюдженого дефіциту кальцію у харчуванні населення потенціює розвиток остеопатій та збільшує захворюваність опорно-рухової системи, особливо в мешканців екологічно кризових територій.*

**Abstract. Osteopathy development: ecological - hygienic aspects of the problem nowadays (literature review).**

**Biletska E.M., Bezub O.V., Okolova V.V.** *Today the problem of diseases of support-motor system, especially in middle-aged and elderly persons is extremely important, caused also by worsening of demographic situation in many countries of the world. Purpose - basing on generalized analytical scientific data to define the role of eco-dependent risk factors in the development of bone pathology in humans. It is found that recently there appeared a number of compelling evidence for the list of known factors of bone pathology, including chemical pollution of the environment with lead. This toxicant even in low doses selectively accumulates in the bone tissue, replacing calcium from its matrix; this on the background of widespread calcium deficiency in nutrition, potentiates the development of osteopathy and increases incidence of musculoskeletal system diseases, particularly in the inhabitants of ecologically crisis areas.*

Здоровье человека играет, бесспорно, важнейшую роль в формировании качества жизни отдельного человека, оказывая влияние на различные сферы его деятельности, определяя его творческий и трудовой потенциал. Здоровье же нации является, кроме всего прочего, источником трудовых ресурсов государства, залогом успеха и процветания всего общества, основой его жизне-способности и перспектив развития [20].

Рубеж конца прошлого - начала нынешнего веков ознаменовался появлением череды глобальных кризисов в истории человечества. Один из них - демографический, итогом которого (особенно в странах Европы) стало старение населения, увеличение удельного веса профессионально занятых лиц среднего возраста, а приоритетной задачей – вопрос обеспечения

наиболее длительного периода их полноценной трудовой деятельности [21, 24]. В Украине за 1991-2010 гг., наряду с существенным сокращением численности населения страны на 6 млн человек, доля населения в возрасте 60 лет и старше возросла с 19% до 21% [22]. Средняя продолжительность здоровой жизни (число Дали) составляет для украинских мужчин 55 лет, в то время как в странах Европы аналогичный средний показатель равен 69-70 годам. Продолжительность же трудовой и творческой активности людей в Украине составляет около 30 лет (в возрастном диапазоне от 20-25 до 50-55 лет), в то время как во многих странах мира (и не только экономически развитых) ее продолжительность равняется 45-50 годам (от 25 до 70 и старше) [24].

В то же время весомое увеличение распространенности болезней опорно-двигательного аппарата у лиц трудоспособного возраста в структуре общей заболеваемости, сопровождающееся значительной инвалидизацией больных с утратой их профессиональных и социальных навыков [27], ставит вопрос о необходимости более глубокого изучения причин возникновения этой патологии. Внимание ученых – клиницистов и гигиенистов в первую очередь привлекает проблема экологически обусловленной нагрузки на костную ткань организма человека у лиц старше 40 лет, как фактора, негативно влияющего на его здоровье и физические возможности [27], первоосновой патологии которой является не только возрастная потеря кальция костной тканью человека. Неузанаваемо измененная деятельностью человека среда его обитания, непригодная, а зачастую и просто опасная для проживания, стала фактором, повышающим заболеваемость жителей, прежде всего, промышленных городов, являющихся источником мощных техногенных выбросов [1, 26, 31], запустив одновременно и цепь других значимых для здоровья человека проблем.

Проведенные нами и другими учеными-гигиенистами исследования подтверждают существование количественных взаимосвязей внешнесредовых концентраций свинца, одного из приоритетных и глобальных загрязнителей окружающей среды по данным ВОЗ и обладающего политропным характером токсического действия [19], с повышением содержания его в биосубстратах жителей экологически неблагополучных территорий (Штабский Б.М., 2011; Белецкая Э.Н. и соавт., 2007, 2012) [5, 50, 57]. Интенсивное накопление этого тяжелого металла в организме взрослого и детского населения промышленных городов, способность к кумуляции его в костной ткани человека при поступлении даже в малых дозах в течение длительного времени (Зайцева Н.В. и соавт., 2009; Белецкая Э.Н. и соавт., 2003), как результат повышения его содержания в объектах окружающей среды (Сердюк А.М. и соавт., 2004; Измеров Н.Ф., 2000; Мудрый И.В., 2002; Штабский Б.М., Федоренко В.И., 2000) [33, 50, 57], сделало свинец предметом первоочередного внимания и даже послужило основанием необходимости пересмотра ПДК свинца в сторону ее ужесточения (Штабский Б.М., 2011; Белецкая Э.Н., 2012; Головкова Т.А., 2004; Главацкая В.И., 2006) [3, 34].

Кроме экологических факторов, на здоровье человека не меньшее воздействие оказывают социальный фактор, условия и образ жизни. В

условиях нарастающего во всем мире экономического кризиса последнего десятилетия, выделяется стойкая тенденция к снижению потребления продуктов питания, содержащих кальций. Она обусловлена падением социально-экономического уровня жизни населения, что приводит к гипокальциемии и является фактором риска снижения минеральной плотности костной ткани [30, 49]. Другие факторы риска остеопатий: возрастные изменения обмена веществ, наличие вредных привычек, малоподвижный образ жизни, недостаток витамина D<sub>3</sub> в организме человека, индивидуальная физиолого-генетическая вариабельность параметров минеральной плотности кости и некоторых морфофизиологических факторов обмена остеотропных веществ в скелете, также способствуют уменьшению концентрации уровня кальция в сыворотке крови в первую очередь жителей мегаполисов.

Учитывая неоспоримую важность проблемы свинцовой интоксикации жителей экологически загрязненных территорий, диктуемую современными условиями, а также необходимость комплексного подхода в гигиеническом анализе влияния факторов окружающей среды на костную ткань человека, в том числе использование аргументов демографического порядка, необходимость анализа влияния социальных факторов в контексте изучения проблемы сохранения общей трудоспособности и обеспечения активного социально-ориентированного долголетия лиц старших возрастных групп [31], нами был проведен анализ собственных результатов и имеющихся научных данных по этим вопросам, а также дана новая гигиеническая интерпретация имеющимся данным в этой области.

Патологии костной системы организма человека, по свидетельству ведущих ученых, переросли в последние десятилетия из числа медицинских в ранг глобальных проблем человечества в связи с ростом их распространенности в мире и риска поражения всех слоев населения. Среди них особо пристальное внимание уделяется остеопорозу, выявляемому не менее, чем у 50% женщин и 30% мужчин старше 50 лет и приводящему, в большинстве случаев, к переломам костей скелета, снижая качество и продолжительность их жизни [4, 16, 41, 43, 54, 56]. Не случайно 2000-2010 гг. комитетом экспертов ВОЗ были провозглашены международной Декадой, посвященной патологии костно-мышечной системы [12]. Важнейшее место среди ее заболеваний занимают такие сочетающиеся друг с другом патологии, как остеопороз,

характеризующийся снижением минеральной плотности костной ткани, уменьшением ее прочностных характеристик из-за нарушения ее микроструктуры, и остеоартроз, приводящий к деградации хрящевой ткани и прогрессированию поражения суставной поверхности. По свидетельству некоторых научных источников [14], частота сочетанного поражения остеоартроза с остеопорозом составляет 28,9% у женщин и 20% у мужчин, остеоартроза с остеопенией – соответственно 52,9 и 38,8%. Заболевание остеоартрозом ускоряет потерю минерального компонента кости (преимущественно в эпифизарном отделе) [45], что в свою очередь ведет к нарастанию процессов поражения суставного хряща и деградации хрящевой ткани [55], дальнейшему прогрессированию структурно-функциональных изменений суставов.

Каждое из этих заболеваний в отдельности и их сочетание играют значительную роль в ухудшении здоровья населения, приводя, в конечном итоге, к ранней инвалидности, снижению качества и продолжительности жизни [27, 47, 48]. Так, заболеваемость коксартрозом (наиболее тяжелой формой остеоартроза) в Украине по данным на 2003 год составляла 497,1 на 100 тыс. населения, а его распространенность в популяции (6,43%) коррелирует с возрастом и достигает максимальных показателей (13,9%) у лиц старше 45 лет [11].

Распространенность остеопороза по данным эпидемиологических исследований, проведенным в некоторых регионах России, достигает среди мужчин и женщин старше 50 лет 28% [14]. Остеопоратические переломы значительно влияют на последующее качество жизни пациентов. По данным медицинской службы США, после перелома бедра – самого тяжелого осложнения остеопороза – 80% больных нуждается в посторонней помощи, у 30% наступает стойкая инвалидность [11]. Данные российской медицинской службы показывают, что лишь у 9% пациентов, перенесших аналогичный перелом, восстанавливается прежний физический уровень [11]. Риск возникновения переломов на фоне остеопороза имеют приблизительно 4,7 млн человек, или 10,7% населения Украины (Поворознюк В.В., 2005).

Как известно, основой поддержания кальциевого гомеостаза в организме человека, определяющим показателем которого является общая, генетически детерминированная [51] концентрация уровня кальция в сыворотке (плазме) крови, физиологическая константа которой составляет 2,25-2,75 ммоль/л, является, в

первую очередь, потребление достаточного количества пищи, содержащей кальций [27], что предотвращает «вымывание» кальция из его основного депо – костной ткани.

Поддерживается кальциевый гомеостаз как гормональными системами регуляции организма (паратгормон, кальцитонин и витамин D<sub>3</sub>), так и «исполнительными» органами (кишечник, почки, кости). При наличии даже незначительных изменений концентрации уровня кальция в сыворотке крови человека включаются механизмы, способствующие высвобождению кальция из его костного депо с повышением костной резорбции, запускается механизм ремоделирования костной ткани. Максимального значения количество костной ткани каждого человека (пиковая костная масса), создаваемая балансом процессов костеобразования и костной резорбции, достигает к 25-30 годам и напрямую зависит от потребления с пищей достаточного количества кальция [4, 10].

Выявлена корреляционная зависимость между показателями поступления кальция с пищей и его накоплением в костной ткани у подростков 10 и 14-ти летнего возраста, доказывающая необходимость поступления адекватного его количества для накопления оптимальной массы костной ткани [28, 36]. Уменьшение количества потребления молока и молочных продуктов, являющихся основным источником кальция, коррелирует с увеличением заболеваемости остеоартрозом у лиц среднего возраста [18]. Усугубляющим фактором здесь выступает физиологическое возрастное снижение костной массы: затухание интенсивности процессов ремоделирования кости, повышение костной резорбции, что особенно характерно для женщин в возрасте постменопаузы, лиц пожилого и старческого возраста [54]. Недостаточное поступление кальция неизбежно приводит к активизации процессов резорбции кости, снижению костной массы с одновременным нарушением и структуры кости, что подтверждается и лабораторными исследованиями как отечественных [7, 8, 9, 32, 58], так и зарубежных ученых [38, 44, 53]. Так называемое «первичное кальциевое голодание» является одним из важнейших факторов риска остеопатий (остеопении и остеопороза). Имеются данные о том, что восполнение содержания кальция за счет приема кальцийсодержащих лекарственных препаратов способствовало регрессу у пациентов клинических признаков остеопороза [36, 37, 39, 46].

Данные же анализа фактических рационов питания во всех экономически развитых странах

отражают тенденцию к значительному снижению потребления этого макроэлемента с пищей [6, 32] для всех возрастных групп населения.

Результаты исследования питания населения стран ближнего зарубежья свидетельствуют о резком снижении содержания кальция в фактическом суточном рационе как детей, так и взрослого населения всех категорий. Так, данные питания населения в Республике Беларусь указывают на суточное поступление кальция в количестве всего 470 мг/сут, что более чем в 2 раза ниже существующей нормы [29]. Анализ российских данных фактического питания детей и подростков установил, что при норме в 1200 мг/сут [10], кальция поступает с пищей в организм юношей  $875,2 \pm 35,7$  г, а у девушек  $825,5 \pm 40,6$  мг. По некоторым данным [28], дефицит потребления молока и молочных продуктов у подростков Московской области составляет 48%, при общем недостатке кальция и фосфора в суточном рационе питания на уровне 27-33,5% и их соотношении 1:1,4-1,45. Согласно результатам мониторинга состояния питания населения России, озвученным на X Всероссийском съезде гигиенистов и санитарных врачей (Потапов А.И., 2007), охватившим структуру питания различных возрастно-половых и социально-экономических групп населения, профиль потребления основных групп пищевых продуктов в среднем по России выявил недостаток потребления молока, молочных продуктов, рыбы, овощей и фруктов, а профиль потребления пищевых веществ – недостаток потребления витаминов, минеральных веществ с наибольшими цифрами отклонения среди детского населения. Установлена связь между экономическим положением семьи и состоянием питания [2].

Имеются данные о статистически достоверном снижении в 1,6 раза фактического суммарного потребления молочных продуктов (в 1,9 у мужчин и 1,5 раза у женщин) в переводе на молоко россиянами среднего возраста ( $54,5 \pm 11,9$  года), страдающими остеоартрозом и остеопорозом [18], в сравнении с лицами, не страдающими данными патологиями.

Обширные исследования ученых нашей страны позволяют утверждать, что в Украине состояние фактического потребления кальция взрослым трудоспособным населением находится на аналогично низком уровне. На сегодняшний день, в ходе становления Украины как экономически независимого государства, неизбежным является сочетание падения экономического уровня жизни населения с сокращением социальных затрат государства.

Еще в 2007 году данные научных исследований констатировали низкое содержание кальция в фактическом рационе женщин украинской популяции старшей возрастной группы [49]. Согласно результатам этих исследований, 46,5% женщин в возрастном периоде постменопаузы употребляют всего 400 мг кальция в суточном рационе и только лишь 3,2% женщин из общего количества обследованных потребляли адекватное количество кальция - более 1000 мг/сут [39, 46, 49].

Данные украинских исследователей свидетельствуют как о сниженном потреблении кальция в детских возрастных группах от 9 до 14 лет [19, 32], составляющих 717,7-757,4 мг/сут при нормах потребления в 1000-1200 мг/сутки [52], так и о нарушении оптимальных соотношений между основными минеральными элементами, что ведет к нарушению всасывания даже столь малого количества кальция. А данные последних лет, опубликованные ГУ «Институт гигиены и медицинской экологии им. А.Н. Марзеева НАМН Украины» в 2012 году, характеризуют снижение обеспечения физиологической потребности в кальции детей от 7 до 17 лет на 43,54-52,3% [6, 25].

Результаты статистического анализа данных Госкомстата Украины указывают на резкое снижение производства и потребления населением Украины молокопродуктов - почти в два раза. Так, в 1990 году общее количество произведенных молокопродуктов составило 373,2 кг в год на 1 человека, тогда как в 2010 году – 206,4 кг в год [25], что обусловлено экономическими причинами.

На фоне повсеместного загрязнения окружающей среды промышленными и коммунальными выбросами [13, 33, 42, 50], гипокальциемия в организме может явиться фактором, способствующим накоплению костной тканью человека такого тяжелого металла, как свинец, обладающего сходством с кальцием как путей его распределения и депонирования, так и процессов метаболизма [15]. Физиологический антагонизм свинца по отношению к кальцию, доказанный гигиеническими исследованиями отечественных и зарубежных ученых [18, 37], может явиться дополнительным фактором риска развития остеопатий.

Последние научные данные анализа клинико-лабораторных показателей у детей с хронической низкодозовой нагрузкой тяжелыми металлами свидетельствуют об угнетении свинцом синтетических процессов остеогенеза, что приводит к развитию остеопенических состояний у детей

[23]. Экспериментальные исследования, проведенные на лабораторных животных, доказали увеличение на 500% содержания свинца в костной ткани по сравнению с интактной группой животных при введении препаратов свинца в дозе 40 мг/кг [19]. Достоверное снижение уровня кальция в костной ткани лабораторных животных – крыс линии Wistar – зарегистрировано даже после низкодозовой нагрузки ацетатом свинца и в наших исследованиях (Белецкая Э.Н., 2014).

Результатом же воздействия на организм человека низких внешних экспозиций свинца, присутствующих в виде загрязнителей в окружающей среде при условии постоянного и длительного их воздействия, является активное накопление костной тканью до 90-95% от всего количества поступившего свинца в виде стабильной фракции [53]. Период полувыведения свинца из костной ткани может составлять от 10 до 16 лет [35], но он может быть сокращен при развитии гипокальциемии [17]. Таким образом, снижение концентрации кальция в сыворотке крови человека, первопричина которого в 98% случаев заключается в недополучении кальция с пищей – т.н. «голодные остеопатии», может привести как к ускорению накопления свинца, так, затем, и к

ускорению мобилизации из костной ткани уже накопленного в ней связанного свинца [17], поддерживая тем самым высокий уровень его содержания в крови, даже после прекращения контакта с экзогенным загрязнителем (Dowd T.I., Rizen G.E., 2001) [37], способствуя, тем самым, свинцовой интоксикации организма человека как дополнительному внутреннему источнику поступления свинца.

Тенденция к уменьшению поступления кальция с продуктами питания, регистрируемая во многих странах мира и снижающая прочностные характеристики скелета, при наличии все возрастающей экологической нагрузки на организм человека (и, в первую очередь, нагрузки таким ксенобиотиком, как свинец, обладающим свойством депонирования в костной ткани человека с замещением в ней кальция) будет и в дальнейшем способствовать повышению распространенности заболевания опорно-двигательной системы. На современном этапе перед врачами-гигиенистами и клиницистами стоит задача по дальнейшему углублению своих знаний по вопросам природы формирования остеопатий, с целью выработки практических рекомендаций по профилактике этой патологии.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абакумова А.В. Эколого – гигиенические закономерности формирования патологии среди взрослого населения промышленного региона Украины / А.В. Абакумова, Н.В. Цандур, М.Г. Цыганкова, П.В. Кудымов [и др.] // Гігієна населених місць. - 2009. - № 54. - С. 143-147.
2. Батурич А.К. Мониторинг состояния питания населения России / А.К. Батурич // Материалы 10 Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей. - 2007. - С. 786-789.
3. Белецкая Э.Н. Биопрофилактика экзозависимых состояний у населения индустриально развитых регионов / Э.Н. Белецкая, Т.А. Головова, Н.М. Онул // Актуальные проблемы транспортной медицины. - 2011. - № 1. - С. 48-55.
4. Беневоленская Л.И. Остеопороз. Проблема остеопороза в современной медицине: роль кальция в профилактике остеопороза / Л.И. Беневоленская // Consilium medicum. - 2005. - № 2. - С. 96-99.
5. Вплив соціальних і хімічних чинників на стан здоров'я дитячого населення в умовах промислового регіону / В.І. Берзень, В.П. Стельмаховська, Ю.В. Мартиненко, М.В. Залотюк // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. - 2012. - № 2 - С. 17-20.
6. Гуліч М.П. Забезпеченість дітей кальцієм: роль молочних продуктів, шляхи корекції / М.П. Гуліч, Т.В. Поліщук // Довкілля та здоров'я. - 2012. - № 4. - С. 61-65.
7. Дедух Н.В. Регенерація кістки при аліментарному остеопорозі (експериментальне дослідження) / Н.В.Дедух, О.А.Нікольченко // Ортопедія, травматологія і протезування. - 2009. - №2. - С. 34.
8. Казимирко В.К. Остеопороз: патогенез, клініка, профілактика і лікування / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.І. Мальцева. – К.: Морион, 2007. – 160 с.
9. Калашніков А.В. Розлади репаративного остеогенезу у хворих із переломами довгих кісток (діагностика, прогнозування, лікування, профілактика): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / Калашніков Андрій Валерійович. – К., 2003. – 32 с.
10. Клинические рекомендации: остеопороз – диагностика, профилактика и лечение / под ред. Л.И. Беневоленской, О.М.Лесняк. - М.: Гэотар - медиа, 2005. – 176 с.
11. Коваленко В.Н. Остеоартроз. Практическое руководство / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич. – К.: Морион, 2003. – 448 с.
12. Коломиец В.В. Состояние костной резорбции, обмена кальция и магния и суставной синдром у больных остеопорозом и эссенциальной гипертензией / В.В. Коломиец, В.В. Красеха - Денисова // Укр. ревматол. журнал. – 2009. – № 1 – С. 28-32.



13. Кудашева А.Р. Остеопения у рабочих, занятых добычей медно-цинковых колчедановых руд подземным способом и обоснование мероприятий профилактики: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Кудашева А.Р. - М., 2010. - 16 с.
14. Кузьмина Л.И. Остеопороз и остеопатии / Л.И. Кузьмина, О.М. Лесняк, И.Л. Кузнецова // Клинич. геронтология. - 2001. - Т. 7, № 9. - С. 22-27.
15. Куценко С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. - Санкт-Петербург, 2002. - 119 с.
16. Лесняк О.М. Социальные и экономические последствия не предотвращенного остеопороза и возможные пути организации его профилактики // Третий Рос. симпозиум по остеопорозу: тез. лекций и докладов. - Санкт-Петербург, 2000. - С. 16-11.
17. Мальцева В.Е. Структурные нарушения в позвоночнике неполовозрелых крыс в условиях свинцовой интоксикации // Таврич. медико-биол. вестник. - 2013. - Т. 16, № 1, ч. 1 (61).- С. 152-155.
18. Мартинчик А.Н. Эпидемиологические исследования роли питания в формировании и развитии остеоартроза. Сообщение 2. Фактическое потребление пищевых продуктов и оценка риска их влияния на развитие остеоартроза / А.Н. Мартинчик, В.Н. Ходырев, Е.В. Пескова // Вопросы питания. - 2010. - Т. 79, - № 6. - С. 19-25.
19. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. - М.: Медицина, 1991. - 496 с.
20. Основные документы Всемирной Организации Здравоохранения. - Женева, 2009. - 261 с.
21. Оцінка виконання Міжгалузевої комплексної програми «Здоров'я нації» на 2002-2011 роки: (монографія) / под ред. Пономаренка В.П. - К., 2006, - 204 с.
22. Охрана здоровья Украины: проблемы та напрямки розвитку / В.М. Лехан, Г.О. Слабкий, М.В. Шевченко, Л.В. Крячкова [и др.] // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. - 2009.- С. 30-31.
23. Патогенетические связи маркеров костного метаболизма и клинико-лабораторных показателей у детей с хронической низкодозовой нагрузкой металлами / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, М.А. Землянова, Д.А. Кирьянов // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. - 2009. - Вып. 9. - С. 168 - 176.
24. Платонов В.М. Збереження і зміцнення здоров'я здорових людей - пріоритетний напрямок сучасної охорони здоров'я / В.М. Платонов // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. - 2012. - №1. - С. 21-27.
25. Поліщук Т.В. Гігієнічна оцінка фактичного споживання молока та молочних продуктів дитячим населенням та визначення їх ролі в забезпеченні раціону дітей мікронутрієнтами / Т.В. Поліщук // Гігієна населених місць.- 2012. - Вип. 59. - С. 241-248.
26. Потапов А.И. Актуальные вопросы гигиены и пути их решения / А.И. Потапов // Сб. материалов X Всерос. съезда гигиенистов и санитарных врачей. - 2007. - Т. 1. - С. 46-53.
27. Прохорова Е.А. Взаимосвязь остеопороза со снижением качества жизни и психоэмоциональными нарушениями / Е.А. Прохорова, А.В. Древаль, Л.А. Марченкова // Рос. мед. журнал. - 2012. - № 4. - С. 50-53.
28. Пузанов И.В. Гигиенические аспекты оптимизации алиментарного статуса и профилактика остеопенических состояний у подростков: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук / И.В. Пузанов. - М., 2008. - 30 с.
29. Руденко Е.В. Региональные особенности накопления костной массы у детей Беларуси: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук по спец. 14.00.39 «Ревматология» / Е.В. Руденко. - Минск, 2009. - 22 с.
30. Стан фактичного харчування, фізичний розвиток та формування піка кісткової мас у дітей та підлітків, які мешкають у великому промисловому центрі / В.В. Поворознюк, Г.М. Даниленко, А.Б. Віленський, Н.В. Григорєва, [та ін.] // Педіатрія, акушерство та генскалогія. - 2002. - № 3. - С. 44-49.
31. Трахтенберг И.М. Общие и частные предпосылки становления возрастной токсикологии / И.М. Трахтенберг, М.Н. Коршун // Очерки возрастной токсикологии / пер. с укр.; под ред. И.М. Трахтенберга. - К.: Авиценна, 2006. - С. 21-33.
32. Фактическое питание и метаболизм костной ткани / В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева, Ю.Г. Григоров, Т.Н. Семесько // Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение / под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца.- Харьков : Золотые страницы, 2002. - Гл. 38. - С. 410- 424.
33. Шагеев Р.М. Гигиенические аспекты распространенности заболеваний костно-мышечной системы на урбанизированных и сельских территориях: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Р.М. Шагеев. - Оренбург, 2011. - 21 с.
34. Штабский Б.М. Теория и практика гигиенического нормирования ксенобиотиков: новые идеи и старые проблемы / Б.М. Штабский // Актуальные проблемы транспортной медицины. - 2011. - № 1. - С. 9- 15.
35. Экспериментальное изучение протекторной роли кальция при свинцовой интоксикации / Б.П. Суханов, А.А. Корачев, А.Н. Маринчик, Н.М. Мерзлякова // Гигиена и санитария. - 1990. - № 12. - С. 47-49.
36. Baushey C.I. Validation of a semiquantative food frequency questionnaire for assessing calcium intake of youth in United State method on dietary assessment / C.I. Bausyey, I.M. Liesman, B.R. Martin // Fifth Int. Confer. Method.- 2003.- Thailand, Chiang Rai.
37. Calcium supplementation with and without hormonal replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss / J.F. Aloia, A. Vaswani, J.K. Yeh [et al.] // Ann. Inter. Med. - 1994. - Vol. 120. - P. 97-103.
38. Chen H. Effect of low or high dietary calcium on the morphology of the rat femur / H. Chen, D. Hayakawa, S. Emura // Histol. Histopathol. - 2002. - Vol. 17, N 4. - P. 1129-1135.
39. Eastell R. Treatment of postmenopausal Osteoporosis / R. Eastell // N. Engl. J. Med. - 1998. - Vol. 338. - P. 736-746.

40. Evidence Central: Skeletal lead release during bone resorption: effect of biphosphate treatment in a pilot study / B. Julson, K. Mizon, H. Smith [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2002. – Vol. 110. – P. 1017-1024.
41. Felson D.T. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis / D.T. Felson // *Radiol. Clin. J. Am.* – 2007. – Vol. 42, N 1. – P. 1-9.
42. Holmberg S. Is there an increased risk of knee osteoarthritis among farmers? A population-based case-control study / S. Holmberg, A. Thelin, N. Thelin // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* – 2009. – Vol. 77, N 5. – P. 345-350.
43. Jorgensen C.K. Psychological distress among patient with musculoskeletal illness in general practice / C.K. Jorgensen, P.E. Fink, F.F. Olesen // *Psychosomatics.* – 2000. – Vol. 41. – P. 321-329.
44. Karkkainen M.U. Does it make difference how and when you take your calcium? The acute effects of calcium on calcium and bone metabolism / M.U. Karkkainen // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. – Vol. 74, N 3. – P. 335-342.
45. Largo R. Osteoporosis increases the severity of cartilage in an experimental model of osteoarthritis in rabbits. Osteoarthritis Cartilage / R. Largo // *Valle M.* – 2006. – Vol. 20. – P. 381-390.
46. Long-term effect of calcium supplementation on bone loss in premenopausal women / P.J.M. Elders, P. Lips, J.C. Netelenbos [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 1994. – N 9. – P. 963-970.
47. Mannoni A. Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study in Dicomano, Italy / A. Mannoni, M. Briganti, M.D. Bari // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 62, N 6. – P. 576-578.
48. March I.M. Epidemiology of osteoarthritis in Australia / L.M. March, H. Bagga // *Mtd. J. Aust.* – 2004. – Vol. 180, N 5, Suppl. – P. 6-10.
49. Povorozniuk V.V. On the role of nutrition in the development of knee osteoarthritis / V.V. Povorozniuk,

N.V. Grigorieva // *Gerontologija.* – 2007. – Vol. 8, N 1. – P. 26-30.

50. Properties of nanoscale particles on the basis of metals localized into biological tissues / A.D. Shpak, A.B. Brik, V.J. Kaslovskiy, J.J. Posenteld // *Progress Physics Metals.* – 2003. – N 4. – P. 303-336.

51. Ralston S.H. Genetic regulation of bone mass susceptibility to osteoporosis / S.H. Ralston, B. Crombrugge // *Genes & development.* – 2006. – Vol. 20. – P. 2492-2506.

52. Recommended amount of calcium vary for individuals. Below is a table of adequate intakes as outlined by the National Academy of Sciences // 1997. - Electronic resource. - Access point: <http://www.articlesbase.com/diseases-and-conditions-articles/bone-and-calcium-metabolism-prevention-of-osteoporosis-10061197.html>.

53. Response of cortical and cancellous bones to mild calcium deficiency in young growing female rats: a bone histomorphometry study / J. Iwamoto, T. Takeda, Y. Sato, J.K. Yen // *Exp. Anim.* – 2004. – Vol. 53, N 4. – P. 347-354.

54. Rizzoli R. Osteoporosis, genetic and hormones / R. Rizzoli, I. Bonjour, S.L. Ferrary // *J. Molecular Endocrinology.* – 2001. – N 26. – P. 79-94.

55. Sandinini L. Osteoarthritis associated with faster loss of bone mineral density / L. Sandinini // *J. Rheumatol.* – 2005. – N 32. – P. 1868-1869, 1951-1957.

56. Seeman E. During Aging, men lose less bone than women because they resorb less endosteal bone / E. Seeman // *Calcif. Tissue Int.* – 2001. – Vol. 69, N 4. – P. 205-208.

57. The association between environmental lead exposure and bone density in children / J.R. Campbell, R.N. Rosier, L. Novotny, J.E. Puzas. // *Environ. Health Perspect.* – 2004. – Vol. 112, N 11. – P. 1200-1203.

58. Van der Sluis I.M. Osteoporosis in childhood: bone density of children in health and disease / I.M. Van der Sluis, S.M. de Muink Keizer-Schrama // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 14, N 7. – P. 817-832.

## REFERENCES

1. Abakumova AV, Tsandur NV, Tsygankova MG, Kudymov PV, Nagornyy IM, Svestun RS. 'Ecological - hygienic laws of formation of the pathology of the adult population of the industrial region of Ukraine]. *Gigiena naselenikh mist'*. 2009;54:143-7. Russian.
2. Baturin AK. [Monitoring the nutritional status of the population of Russia]. *Materialy 10 Vserossiyskogo s"ezda gigienistov i sanitarnykh vrachey.* 2007;786-9. Russian.
3. Beletskaya EN, Golovkova TA, Onul NM. [Bioprophylaxis of ecological dependent conditions in the population of industrialized regions]. *Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny.* 2011;1:48-55. Russian.
4. Benevolenskaya LI. [Osteoporosis. The problem of osteoporosis in modern medicine: the role of calcium in the prevention of osteoporosis]. *Consilium medicum.* 2005;2:96-99. Russian.

5. Berzen' VI, Stel'makhov'ska VP, Martynenko YuV, Zalotyuk MV. [The impact of social and chemical factors on the health of the child population in an industrial region]. *Visnik sotsial'noi gigieni ta organizatsii okhoroni zdorov'ya Ukraini.* 2012;2:17-20. Ukrainian.

6. Gulich MP, Polishchuk T V. [Provision with of children calcium: the role of milk products, ways of correction]. *Dovkillya ta zdorov'ya.* 2012;4:61-65. Ukrainian.

7. Dedukh NV, Nikol'chenko OA. [Regeneration of bone in alimentary osteoporosis (experimental study)]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie.* 2009;2:34. Ukrainian.

8. Kazimirko VK, Kovalenko VN, Mal'tseva VI. [Osteoporosis: pathogenesis, clinical picture, prevention and treatment]. *MORION.* 2007;160. Russian.

9. Kalashnikov AV. [Disorders of reparative osteogenesis in patients with long bone fractures (diagnosis, prognosis, treatment, prevention)]. Avtoref. dis. na zdobuttya vchen. stupenya d-ra med. nauk. 2003;284. Ukrainian.
10. Benevolenskaya LI, Lesnyak OM. [Clinical practice guidelines: Osteoporosis - diagnosis, prevention and treatment]. Geotar – media. 2005;176. Russian.
11. Kovalenko VN, Bortkevich OP. [Osteoarthritis. Practical guide]. 6 Morion. 2003;448. Russian.
12. Kolomiets VV, Krasekha - Denisova VV. [The state of bone resorption, calcium and magnesium metabolism and articular syndrome in patients with essential hypertension and osteoarthritis]. Ukraïns'kiy revmatologichnyi zhurnal. 2009;1:28-32. Russian.
13. Kudasheva AR. [Osteopenia in workers employed in extraction of copper-zinc pyrite ore by underground methods and rationale of prevention activities]. Avtoref. dis. na soiskanie uchen. stepeni kand. med. nauk. 2010;16. Russian.
14. Kuz'mina LI, Lesnyak OM, Kuznetsova IL. [Osteoporosis and osteopathy]. Klinicheskaya gerontologiya. 2001;7(9):22-27. Russian.
15. Kutsenko SA. [Fundamentals of toxicology]. Sankt-Peterburg. 2002;119. Russian.
16. Lesnyak OM. [Social and economic consequences of un-prevented osteoporosis and possible ways of organizing of its prevention]. Tretiy Rossiyskiy simpozium po osteoporozu. Tezisy leksiy i dokladov. Sankt-Peterburg. 2000;16-11. Russian.
17. Mal'tseva VE. [Structural changes in the spine of immature rats with lead intoxication]. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik. 2013;16(1):152-5. Russian.
18. Martinchik AN, Khodyrev VN, Peskova EV. Epidemiological studies of the role of nutrition in the formation and development of osteoarthritis. Post 2. The actual food consumption and risk assessment of their impact on the development of osteoarthritis. Voprosy pitaniya. 2010;79(6):19-25. Russian.
19. Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Rish MA, Strokova LS. [Microelementoses of a person: etiology, classification, organopathology]. Meditsina. 1991;496. Russian.
20. [The main documents of the World Health Organization]. Zheneva. 2009;261.
21. Ponomarenko VP. [Assessment of fulfillment of the interdisciplinary comprehensive program "Health of the Nation" for 2002-2011: (monograph)]. 2006;204. Ukrainian.
22. Lekhan VM, Slabkiy GO, Shevchenko MV, Kryachkova LV, Ginzburg VG. [Health of Ukraine: problems and areas of development]. Visnik sotsial'noi gigieni ta organizatsii okhoroni zdorov'ya Ukraïni. 2009;30-31. Ukrainian.
23. Zaytseva NV, Ustinova OYu, Zemlyanova MA, Kir'yanov DA. [Pathogenetic connection of bone metabolism markers and clinical and laboratory parameters in children with chronic low-dose load metals]. Vestnik Permskogo universiteta. Seriya: Biologiya. 2009;9:168-76. Russian.
24. Platonov VM. [Maintaining and improving health of healthy people - a priority direction of modern health care]. Visnik sotsial'noi gigieni ta organizatsii okhoroni zdorov'ya Ukraïni. 2012;1:21-27. Ukrainian.
25. Polishchuk TV. [Hygienic evaluation of actual consumption of milk and milk products by children population and determination of their role in providing micronutrient intake of children]. Gigiena naselenikh mist'. 2012;59:241-8. Ukrainian.
26. Potapov AI. [Topical issues of hygiene and their solutions]. Sb. materialov Kh Vserossiyskogo s'ezda gigienistov i sanitarnykh vrachey. 2007;1:46-53. Russian.
27. Prokhorova EA, Dreval' AV, Marchenkova LA. The relationship of osteoporosis with decreased quality of life and psycho-emotional disorders / E.A.Prokhorova, Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2012;4:50-53. Russian.
28. Puzanov IV. [Hygienic aspects of optimizing nutritional status and prevention of osteopenia states in adolescents]. Avtoref. dis. na soiskanie uchen. stepeni doktora med. nauk. 2008;30. Russian.
29. Rudenko EV. [Regional features of accumulation of bone mass in children of Belarus]. Avtoref. dis. na soiskanie uchen. stepeni kand. med. nauk po spets. 14.00.39- revmatologiya. Minsk: Belorus. med. akad. poslediplom. obrazov. 2009;22. Russian.
30. Povoroznyuk VV, Danilenko GM, Vilens'kiy AB, Grigoryeva NV, Bidenko NV, Ponomar'ova LI, Sharmazanova OP, Gutor AI. [State of actual nutrition, physical development and formation of peak bone mass in children and adolescents who live in a large industrial center]. Pediatriya, akusherstvo ta genikologiya. 2002;3:44-49. Ukrainian.
31. Trakhtenberg IM, Korshun MN. [General and specific prerequisites for the development of age toxicology]. Ocherki vozrastnoy toksikologi. Per. s ukr. Avitsenna. 2006;21-33. Russian.
32. Povoroznyuk VV, Grigor'eva NV, Grigorov YuG, Semes'ko TN. [Dietary intake and bone metabolism]. Osteoporosis: epidemiology, clinical picture, diagnostic and treatment]. Khar'kov: Zoloty strannitsy. 2002;38:410-24. Russian.
33. Shageyev RM. [Hygienic aspects of the incidence of diseases of the musculoskeletal system in urban and rural areas]. Avtoref. dis. raboty na soiskanie uchen. stepeni kand. med. nauk. Orenburg. 2011;109. Russian.
34. Shtabskiy BM. [Theory and practice of hygienic standardization of xenobiotics: new ideas and old problems]. Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny. 2011;1:9-15. Russian.
35. Sukhanov BP, Korachev AA, Marinchik AN, Merzlyakova NM. [Experimental study of the role of calcium in lead intoxication]. Gigiena i sanitariya. 1990;12:47-49. Russian.
36. Baushey CI, Liesman IM, Martin BR. Validation of a semiquantative food frequency questionnaire for assessing calcium intake of youth in United State method on dietary assessment. Fifth Int. Confer. Method; 2003.
37. Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK. Calcium supplementation with and without hormonal replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. Ann. Intern. Med. 1994;120:97-103.

38. Chen H, Hayakawa D, Emura S. Effect of low or high dietary calcium on the morphology of the rat femur. *Histol. Histopathol.* 2002;17(4):1129-35.
39. Eastell R. Treatment of postmenopausal Osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 1998;338:736-46.
40. Julson B, Mizon K, Smith H. Evidence Central: Skeletal lead release during bone resorption: effect of bisphosphate treatment in a pilot study. *Environ. Health Perspect.* 2002;110:1017-24.
41. Felson DT. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiol. Clin. J. Am.* 2007;42(1):1-9.
42. Holmberg S, Thelin A, Thelin N. Is there an increased risk of knee osteoarthritis among farmers? A population-based case-control study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2009;77(5):345-50.
43. Jorgensen CK, Fink PE, Olesen FF. Psychological distress among patients with musculoskeletal illness in general practice. *Psychosomatics.* 2000;41:321-9.
44. Karkkainen MU. Does it make a difference how and when you take your calcium? The acute effects of calcium on calcium and bone metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001;74(3):335-42.
45. Largo R. Osteoporosis increases the severity of cartilage in an experimental model of osteoarthritis in rabbits. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;20:381-90.
46. Elders PJM, Lips P, Netelenbos JC. Long-term effect of calcium supplementation on bone loss in premenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* 1994;9:963-70.
47. Mannoni A, Briganti M, Bari MD. Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study in Dicomano, Italy. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;62(6):576-8.
48. March JM, Bagga H. Epidemiology of osteoarthritis in Australia. *Mtd. J. Aust.* 2004;180(5):6-10.
49. Povorozniuk VV, Grigorieva NV. On the role of nutrition in the development of knee osteoarthritis. *Gerontologija.* 2007;8(1):26-30.
50. Shpak AP, Brik AB, Kaslovskiy VJ, Posenteld JJ. Properties of nanoscale particles on the basis of metals localized into biological tissues. *Progress in physics of metals.* 2003;4:303-36.
51. Ralston SH, Crombrugge B. Genetic regulation of bone mass susceptibility to osteoporosis. *Genes & development.* 2006;20:2492-506.
52. Recommended amount of calcium vary for individuals. Below is a table of adequate intakes as outlined by the National Academy of Sciences. 1997. Electronic resource. - Access point: <http://www.articlesbase.com/diseases-and-conditions-articles/bone-and-calcium-metabolism-prevention-of-osteoporosis-10061197.html>.
53. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, Yen JK. Response of cortical and cancellous bones to mild calcium deficiency in young growing female rats: a bone histomorphometry study. *Exp. Anim.* 2004;53(4):347-54.
54. Rizzoli R, Bonjour I, Ferrary S. Osteoporosis, genetic and hormones. *J. of Molecular Endocrinology.* 2001;26:79-94.
55. Sandini L. Osteoarthritis associated with faster loss of bone mineral density. *J. Rheumatol.* 2005;32:1868-1869, 1951-7.
56. Seeman E. During Aging, men lose less bone than women because they resorb less endosteal bone. *Calcif. Tissue Int.* 2001;69(4):205-8.
57. Campbell JR, Rosier RN, Novotny L, Puzas JE. The association between environmental lead exposure and bone density in children. *Environ. Health Perspect.* 2004;112(11):1200-3.
58. Van der Sluis IM, de Muinck Keizer-Schrama SM. Osteoporosis in childhood: bone density of children in health and disease. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001;14(7):817-32.

Стаття надійшла до редакції  
20.03.2015



**С.В. Білоус,  
О.П. Вавриневич,  
С.Т. Омельчук**

## **ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ПРОФЕСІЙНОГО РИЗИКУ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ РЕГЛАМЕНТІВ БЕЗПЕЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФУНГІЦИДУ ОРВЕГО, КС В АГРОПРОМИСЛОВОМУ СЕКТОРІ УКРАЇНИ**

*Інститут гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця  
кафедра гігієни харчування  
(директор – д. мед. н., проф. С.Т. Омельчук)  
пр. Перемоги, 34, Київ, 03057, Україна  
Institute of Hygiene and Ecology of Bohomolets National Medical University  
Department of Nutrition Hygiene  
Peremogy av., 34, Kyiv, 03057, Ukraine  
e-mail: san-gig@yandex.ua.*

**Ключові слова:** фунгіциди, гігієнічне регулювання, умови праці і стан навколишнього середовища при застосуванні фунгіцидів, ризик комплексний, комбінований

**Key words:** fungicides, hygienic regulation, labour conditions and environment state during fungicides application, complex risk, combined risk

**Реферат.** Гигиеническая оценка профессионального риска и обоснование регламентов безопасного применения фунгицида Орвего, КС в агропромышленном секторе Украины. Белоус С.В., Вавриневич Е.П., Омельчук С.Т. Проведена гигиеническая оценка условий труда, а также изучено содержание остаточных количеств аметоктрадина и диметоморфа в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе, почве при применении пестицида Орвего КС для защиты виноградников и лука. Полученные результаты позволили обосновать гигиенические нормативы аметоктрадина в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе, почве и разработать регламенты безопасного применения для препарата Орвего КС в сельском хозяйстве. Оценка комплексного риска при различных путях поступления аметоктрадина и диметоморфа во время проведения вентиляторной и штанговой обработки культур показала, что величины рисков находятся в пределах допустимого ( $<1$ ). Величины комбинированного риска при одновременном поступлении двух действующих веществ также не превышают допустимый уровень ( $<1$ ).

**Abstract.** Hygienic estimation of occupational risk and substantiation of regulations on Orvego Fungicide safe application in agricultural sector. Bilous S.V., Vavrinevych E.P., Omelchuk S.T. Hygienic evaluation of labour conditions during Orvego pesticide application on grapes and onion was carried out and content of ametoctradin and dimethomorp in the working zone air, atmospheric air, and the soil was studied. The findings allow to substantiate ametoctradin hygienic standards in the working zone air, atmospheric air, and the soil and to elaborate regulations of Orvego pesticide safe application in agriculture. Estimation of complex risk of ametoctradin and dimethomorp effects via different routes of exposure during airblast and boom spraying treatment showed that the values of the risks were within the ranges of allowable ( $<1$ ). Values of combined risk during simultaneous effect of the both active ingredients do not exceed allowable level ( $<1$ ) either.

Проведена гігієнічна оцінка умов праці та вивчено вміст залишкових кількостей аметоктрадину та диметоморфу в повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, ґрунті при застосуванні пестициду Орвего КС для захисту виноградників та цибулі. Отримані результати дозволили обґрунтувати гігієнічні нормативи аметоктрадину в повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, ґрунті і розробити регламенти безпечного застосування для препарату Орвего КС у сільському господарстві. Оцінка комплексного ризику при різних шляхах надходження аметоктрадину та диметоморфу під час проведення вентиляторної і штангової обробки

культур показала, що величини ризиків знаходяться в межах допустимих ( $<1$ ). Величини комбінованого ризику при одночасному надходженні двох діючих речовин також не перевищують допустимий рівень ( $<1$ ).

У сільському господарстві України фунгіциди широко застосовують для захисту фруктів, овочів та коренеплодів під час зберігання чи в період вегетації. Асортимент хімічних засобів захисту рослин щорічно зростає. На сьогодні, згідно з переліком пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні, зареєстровано понад 300 фунгіцидів та з'являються сполуки нових хімічних груп [14]. Внаслідок

такого широкого спектру їх застосування, а також того факту, що ці препарати застосовуються дво-, трикратно протягом усього періоду вегетації культур, постає реальна чи потенційна загроза впливу фунгіцидів на організм людини і тварин через їх накопичення у сільськогосподарській сировині, харчових продуктах та об'єктах довкілля (грунті, воді поверхневих та підземних водойм, атмосферному повітрі).

В Україні проводяться державні випробування фунгіциду Орвего, КС, до складу якого входять дві діючі речовини: аметоктрадин, 300 г/л та диметоморф, 225 г/л. Цей препарат планується для використання на виноградниках та овочевих культурах (картопля, цибуля, огірки, томати) у період вегетації.

Аметоктрадин належить до нової хімічної групи – триазолпіримідинів. Аметоктрадин має ряд переваг перед представниками інших хімічних груп [13], а саме:

- інгібує комплекс III дихального ланцюга мітохондрій ооміцетів, порушуючи таким чином транспорт електронів у дихальному ланцюзі патогену, що позбавляє його джерела енергії, необхідної для існування;

- з високою ефективністю інгібує формування та вихід зооспор, проростання спорангію та рухливість зооспор: навіть дуже низькі концентрації речовини відразу спричиняють розрив зооспор, що призводить до зупинки розвитку патогену;

- дуже подібний до воскового шару епідермісу листка (завдяки процесу адсорбції утворює стійку від проникнення патогену захисну плівку);

- не проявляє перехресної резистентності до уже відомих фунгіцидів класів феніламідів, стробілуринів, морфолінів, бензімідазолів, інгібіторів сукцинатдегідрогенази, триазолів та імідазолів;

- найбільш ефективний при профілактичному застосуванні, тобто ще до появи хвороби на культурі.

Головним механізмом дії аметоктрадину є інгібування комплексу III дихального ланцюга мітохондрій (до 84%), що порушує транспорт електронів у ньому, пригнічує споживання  $O_2$  (до 85%) і, таким чином, позбавляє патоген джерела енергії, необхідної для існування [13].

Діюча речовина диметоморф належить до класу морфолінів. Це системний фунгіцид, який уже широко використовується в Україні та має різносторонню дію, механізм якої полягає в блокуванні синтезу ліпідів та відкладення целю-

лози, що пригнічує утворення та ріст стінок клітини, внаслідок чого клітина розривається. Цьому механізму властивий односторонній біохімічний тип дії, що має ефект на багатьох стадіях розвитку патогена [13].

Мета роботи – гігієнічна оцінка стану об'єктів навколишнього середовища та умов праці осіб при різних технологіях застосування фунгіциду Орвего, КС в агропромисловому секторі України.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Визначити рівні забруднення повітря робочої зони, атмосферного повітря та ґрунту аметоктрадином та диметоморфом.

2. Розрахувати та оцінити потенційний ризик комплексного та комбінованого шкідливого впливу аметоктрадину та диметоморфу при застосуванні препарату Орвего, КС.

3. Науково обґрунтувати орієнтовно безпечні рівні впливу (ОБРВ) в повітрі робочої зони, атмосферному повітрі та орієнтовно допустиму концентрацію (ОДК) в ґрунті аметоктрадину.

4. Обґрунтувати строки виходу працюючих на оброблені ділянки та розробити інструкцію з безпечного застосування в Україні фунгіциду Орвего, КС.

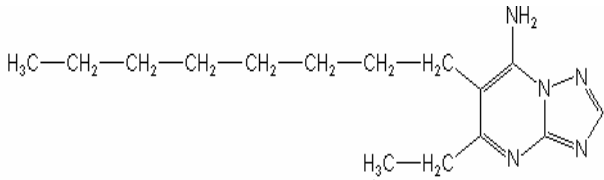
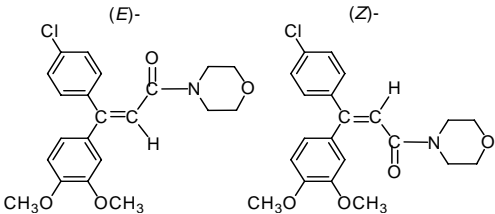
### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Передерестаційні випробування фунгіциду Орвего, КС проводили у 2012 році в с. Іванівка, Білоцерківський р-н, Київська область (цибуля) і на базі агрофірми «Чорноморець» у Бахчисарайському районі, АР Крим (виноградники). Загальну характеристику досліджуваних діючих речовин наведено в таблиці 1.

Гігієнічне дослідження умов праці проводили відповідно до [4, 5].

Проби повітря під час заправки обприскувача, у кабіні трактора та на обробленій ділянці відбирали за допомогою переносного двоканального електроаспіратора ЭА-2-20. Для визначення аметоктрадину в повітрі робочої зони проби повітря протягували зі швидкістю 1 л/хв. через паперовий фільтр «синя стрічка», закріплений у фільтроутримувачі, впродовж 4 хвилин (4 л проби), диметоморфу – зі швидкістю 5 л/хв. через паперовий фільтр «синя стрічка», впродовж 30 хвилин (150 л проби). Для визначення вмісту аметоктрадину в атмосферному повітрі відбирали 250 л проби, диметоморфу – 400 л. Аналогічно відбирали паралельні проби. Визначення аметоктрадину та диметоморфу в пробах повітря робочої зони, атмосферного повітря та ґрунту проводили методами газорідинної та високо-ефективної рідинної хроматографії [1, 6, 8, 9, 10].

## Фізико-хімічні властивості аметоктрадину та диметоморфу

Властивості	Аметоктрадин	Диметоморф
CAS №	865318-97-4	110488-70-5
Хімічна назва IUPAC	5-етил-6-октил[1,2,4]триазолоп[1,5-а]піримідин-7-амін	(E,Z)-4-[3-(4-хлорфеніл)-3-(3,4-диметокіфеніл)акрилоїл]морфолін
Структурна формула		
Емпірична формула	$C_{15}H_{25}N_5$	$C_{21}H_{22}ClNO_4$
Відносна молекулярна маса	275,39	387,9
Тиск пари, (25°C)	$6,0 \times 10^{-10}$ Па	E-ізомер – $9,7 \times 10^{-4}$ мПа, Z-ізомер – $1,0 \times 10^{-3}$ мПа
Коефіцієнт n-октанол / вода, (рН 7, 20°C)	4,40	E-ізомер – 2,63, Z-ізомер – 2,73

Обґрунтування орієнтовних безпечних рівнів впливу аметоктрадину в повітрі робочої зони проводили відповідно до [3, 4, 7], в атмосферному повітрі відповідно до [4, 11] із використанням формул, що враховували параметри гострої токсичності речовини та її фізико-хімічні властивості. Гігієнічне нормування речовини в ґрунті здійснювали, керуючись методичними рекомендаціями [4].

Діючі речовини препарату визначали в повітрі робочої зони оператора розчинного вузла і тракториста, в атмосферному повітрі в зоні можливого зносу, змивах із відкритих ділянок шкіри, нашивках, закріплених перед початком роботи на спецодязі. Контроль наявності діючих речовин проводили на всіх етапах, передбачених технологією застосування препарату.

На основі проведених санітарно-гігієнічних досліджень умов праці при застосуванні препарату Орвего, КС нами розраховано потенційний ризик несприятливого впливу речовин (аметоктрадину, диметоморфу) на здоров'я працюючих при їхньому можливому надходженні до організму інгаляційним та кризьшкірним шляхом. Ризик можливого небезпечного впливу досліджуваних діючих речовин на осіб, задіяних

при застосуванні препарату Орвего, КС, при комплексному надходженні через дихальні шляхи та шкіру, розрахованому відповідно до Методичних вказівок «Вивчення, оцінка і зменшення ризику...» [Затв. МОЗ України № 324 від 13.05.2009.], комбінований ризик розраховували шляхом простої сумачії ефектів при одночасному впливі декількох діючих речовин [12].

Обробку посівів цибулі та виноградників здійснювали у максимальних рекомендованих нормах витрати: 1,0 л/га, трикратно. Натурні дослідження проводили за умов, що наведені в таблиці 2.

Усі працюючі з досліджуваним фунгіцидом були в спецодязі (комбінезон із синтетичної тканини та черевики), як засоби індивідуального захисту використовували рукавички та респіратор (під час заправки). Оператор розчинного вузла готував робочі розчини препарату та проводив заправку обприскувачів безпосередньо перед обробкою посівів цибулі та виноградників впродовж 10 хвилин. Тривалість обробки – 40 хвилин. До початку і після виконання технологічних операцій вивчали суб'єктивні відчуття працюючих, проводили клініко-діагностичне обстеження.

**Умови проведення натурних досліджень препарату Орвего, КС**

Дата обробки	Метеорологічні умови, М±m				Застосована техніка
	температура, °С	атмосферний тиск, мм рт. ст.	відносна вологість, %	швидкість руху повітря, м/с	
<b>Штангове обприскування</b>					
18.06.2012	25±1,0	743±1,0	50±0,5	1,0±0,1	Обприскувач ОПШ-2000, агрегований з трактором МТЗ-82
<b>Вентиляторне обприскування</b>					
04.07.2012	20±1,0	764±1,0	50±0,5	2,0±0,3	Обприскувач IDEAL (аналог ОПВ-2000), агрегований з трактором МТЗ-82

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз токсикологічних властивостей препарату Орвего, КС показав, що він відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 [2] належить за параметрами гострої пероральної та інгаляційної токсичності до III класу небезпеки, дермальної токсичності – до IV класу небезпеки, за вираженістю подразнюючої дії на шкіру та слизові оболонки – до III класу, за алергенними властивостями – до IV класу небезпеки. Відповідно, препарат Орвего, КС належить до III класу небезпеки за лімітуючим критерієм – пероральна та інгаляційна токсичність.

Діюча речовина препарату диметоморф належить до III класу небезпеки за лімітуючим критерієм – інгаляційна токсичність. Аметоктрадин – до III класу небезпеки (лімітуючі критерії – інгаляційна токсичність і алергенна дія).

Для оцінки безпечності умов праці при застосуванні препарату Орвего, КС нами на підставі аналізу результатів токсикологічних експериментів були обґрунтовані орієнтовні безпечні рівні впливу (ОБРВ) аметоктрадину в атмосферному повітрі та повітрі робочої зони.

Розрахунок ОБРВ у повітрі робочої зони здійснювали відповідно до [3, 7] за рівняннями, які запропоновано для пестицидів, що не належать до фосфорорганічних, хлорорганічних сполук, карбаматів, тіокарбаматів та дитіокарбаматів (табл. 3).

Враховуючи дані про токсичність (III клас небезпеки за гострою інгаляційною токсичністю) і віддалені ефекти дії аметоктрадину (IV клас небезпеки за мутагенною, канцерогенною і тератогенною активністю, III клас небезпеки за репродуктивною токсичністю та ембріотоксичністю), нами обґрунтовано в якості ОБРВ<sub>п.р.з.</sub> величину 0,7 мг/м<sup>3</sup>.

Нами розроблений аналітичний метод визначення аметоктрадину в повітрі робочої зони, який дозволяє контролювати обґрунтований гігієнічний норматив (межа кількісного визначення методу становить 0,5 мг/м<sup>3</sup>) [8].

Таблиця 3

**Розрахунок ОБРВ аметоктрадину в повітрі робочої зони**

Формули для розрахунку	Величини ОБРВ <sub>п.р.з.</sub> , мг/м <sup>3</sup>
$y = \exp(0,58 \ln x_1 - 4,51)$	0,9
$y = \exp(0,47 \ln x_1 + 0,11 x_2 - 4,66)$	0,8
$y = \exp(0,52 \ln x_1 + 0,1 x_3 - 4,91)$	0,6
$y = \exp(0,46 \ln x_1 + 0,06 \ln x_2 + 0,1 x_3 - 4,87)$	0,7
Середнє арифметичне	0,75

Примітки: у – величина ОБРВ, мг/м<sup>3</sup>; x<sub>1</sub> – ЛД<sub>50</sub>, мг/кг при введенні в шлунок щурам; x<sub>2</sub> – ЛД<sub>50</sub>, мг/кг при нанесенні на шкіру щурам; x<sub>3</sub> – коефіцієнт кумуляції; exp – експонента.

Розрахунок ОБРВ в атмосферному повітрі проводили відповідно до [4, 11] за формулами, в основу яких покладено кореляційний зв'язок між ГДК хімічних речовин в атмосферному повітрі та ГДК<sub>п.р.з.</sub>, ЛД<sub>50</sub>, ЛК<sub>50</sub> (табл. 4).

Враховуючи, що середнє арифметичне з величин, отриманих з урахуванням інгаляційної токсичності, становить 0,027 мг/м<sup>3</sup>, та беручи до уваги те, що аметоктрадин за лімітуючим показником – інгаляційна токсичність – належить до III класу небезпеки, нами запропонована для затвердження в якості ОБРВ величина – 0,02 мг/м<sup>3</sup>.



Розроблений нами аналітичний метод визначення аметоктрадину в атмосферному повітрі дозволяє контролювати встановлений гігієнічний норматив, оскільки межа кількісного визначення методу становить 0,008 мг/м<sup>3</sup> [8].

Аналіз даних літератури [15] та власні дослідження показали, що аметоктрадин та його головні метаболіти M650F01, M650F02, M650F03,

M650F04 в ґрунті активно підлягають деградації, в зв'язку з чим не відбувається їх довготривала персистенція та накопичення. У натурних умовах період напіврозпаду аметоктрадину в ґрунті становить 19 діб, що дозволяє віднести речовину до III класу небезпеки за стійкістю в ґрунті відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 [2].

Таблиця 4

### Розрахунок ОБРВ аметоктрадину в атмосферному повітрі

Формули для розрахунку	Величини ОБРВ <sub>атм.п.з</sub> мг/м <sup>3</sup>
$\lg \text{ОБРВ} = 0,58 \lg \text{CL}_{50} \text{ (мг/л)} - 1,6$	0,068
$\lg \text{ОБРВ} = [0,110 + 0,0654 \sqrt{\text{ГДК}_{\text{р.з.}} \text{ (мг/м}^3\text{)}}]^2$	0,027
$\lg \text{ОБРВ} = -1,77 + 0,62 \lg \text{ГДК}_{\text{р.з.}}$	0,014
$\lg \text{ОБРВ} = -1,99 + 0,1 \text{ГДК}_{\text{р.з.}}$	0,012
$\lg \text{ОБРВ} = -6,0 + 1,5 \lg \text{DL}_{50} \text{ (мг/кг)}$	0,089
$\lg \text{ОБРВ} = -8,0 \lg \text{М.м.} + 14,75 + \text{К}$ , де $\text{К} = 3,0 \text{ (М.м.} > 265)$	0,017
$\lg \text{ОБРВ} = -0,7 + 1,7 \lg \text{CL}_{50} \text{ (мг/л)} - 0,8 \lg \text{DL}_{50}$	0,008
$\lg \text{ОБРВ} = 0,93 \lg \text{DL}_{50} - 4,36$	0,051
$\lg \text{ОБРВ} = 0,33 \lg \text{ГД}_{\text{сн}} - 1,63$	0,095
$\lg \text{ОБРВ} = -1,88 + 0,02 \lg \text{CL}_{50} \text{ (мг/л)}$	0,014
$\lg \text{ОБРВ} = -1,74 + 0,625 \lg \text{DL}_{50} \text{ (г/кг)}$	0,028
Середнє арифметичне	0,027

Примітки:  $\text{CL}_{50}$ , мг/м<sup>3</sup> – середня смертельна концентрація при 2-х і 4-х годинному інгаляційному надходженні та наступному спостереженні протягом 2-х тижнів;  $\text{DL}_{50}$ , мг/кг – середня смертельна доза при одноразовому введенні її у шлунок та при наступному спостереженні протягом 2-х тижнів;  $\text{ГДК}_{\text{р.з.}}$  – гранично допустима концентрація речовини в повітрі робочої зони; К – інгаляційно-оральний коефіцієнт.

Враховуючи викладене, ми вважаємо можливим обмежитися обґрунтуванням розрахункового нормативу цієї діючої речовини у ґрунті. Виходячи з мінімальної величини МДР аметоктрадину в цибулі – 0,2 мг/кг, нами розрахована ОДК. У результаті розрахунків отримано величину ОДК – 0,6 мг/кг. Розроблений аналітичний метод [9] дозволяє контролювати встановлений гігієнічний норматив (межа кількісного визначення 0,1 мг/кг).

Результати досліджень з вивчення можливого надходження аметоктрадину та диметоморфу при штанговому та вентиляторному обприскуванні в повітря робочої зони та забруднення ним шкірних покривів працюючих при засто-

суванні препарату Орвего, КС представлено в таблиці 5.

З метою вивчення динаміки вмісту аметоктрадину та диметоморфу в об'єктах навколишнього середовища проби повітря і ґрунту відбирали під час проведення робіт, а також через 3 та 7 діб після проведення обробок.

Як видно з даних, наведених у таблиці 5, проведення робіт з обробки препаратом Орвего, КС посівів цибулі методом штангового обприскування та виноградників методом вентиляторного обприскування не супроводжувалося надходженням діючих речовин у повітря робочої зони тракториста й оператора розчинного вузла.

У результаті проведених досліджень не було виявлено забруднення аметоктрадином і диметоморфом відкритих ділянок тіла тракториста й оператора розчинного вузла (межа визначення аметоктрадину та диметоморфу в змивах 0,003 мг). Отримані дані можна пояснити, найімовірніше, низькою нормою витрат діючих речовин препарату Орвего, КС, що становить, відповідно, 300 г/га для аметоктрадину і 225 г/га для диметоморфу при штанговому й вентиляторному обприскуванні.

При застосуванні препарату Орвего, КС у працюючих не виникало скарг на погіршення самопочуття. Були відсутні ознаки подразнення шкіри та слизових оболонок очей.

Дані, наведені в таблиці 5, свідчать про те, що використання спецодягу та засобів індивідуального захисту надійно захищає працюючих від дії препарату, оскільки в змивах з ділянок шкіри під спецодягом досліджувані речовини не були виявлені.

Таблиця 5

**Вміст аметоктрадину та диметоморфу в пробах, відібраних при різних технологіях застосування препарату Орвего, КС**

Об'єкт дослідження, одиниці вимірювання	Штангове обприскування		Вентиляторне обприскування	
	аметоктрадин	диметоморф	аметоктрадин	диметоморф
<i>В день обробки</i>				
<i>Повітря, мг/м<sup>3</sup>:</i>				
▪ в зоні дихання оператора	н.в.*	н.в.	н.в.	н.в.
▪ в зоні дихання тракториста	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
▪ в центрі обробленої ділянки:				
- через 1 годину	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
- через 3 години	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
▪ в зоні зносу на відстані 100 м від краю обробленої ділянки	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
<i>Змиви, мг: **</i>				
▪ обличчя, шия	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
▪ респіратор	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
▪ поверхня правої рукавички	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
▪ поверхня лівої рукавички	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
▪ права кисть	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
▪ ліва кисть	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
<i>Нашивки, мг/дм<sup>2</sup>:</i>				
▪ груди	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
▪ праве передпліччя	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
▪ ліве передпліччя	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
▪ праве стегно	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
▪ ліве стегно	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
<i>Через 3 доби після обробки</i>				
<i>Повітря, мг/м<sup>3</sup>:</i>				
▪ в зоні обробленої ділянки	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
▪ в зоні зносу на відстані 100 м від краю обробленої ділянки	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
<i>Ґрунт, мг/кг</i>	< 0,1*	< 0,02*	< 0,1*	< 0,02*
<i>Через 7 днів після обробки</i>				
<i>Повітря, мг/м<sup>3</sup>:</i>				
▪ в зоні обробленої ділянки	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
▪ в зоні зносу на відстані 100 м від краю обробленої ділянки	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
<i>Ґрунт, мг/кг</i>	< 0,1*	< 0,02*	< 0,1*	< 0,02*

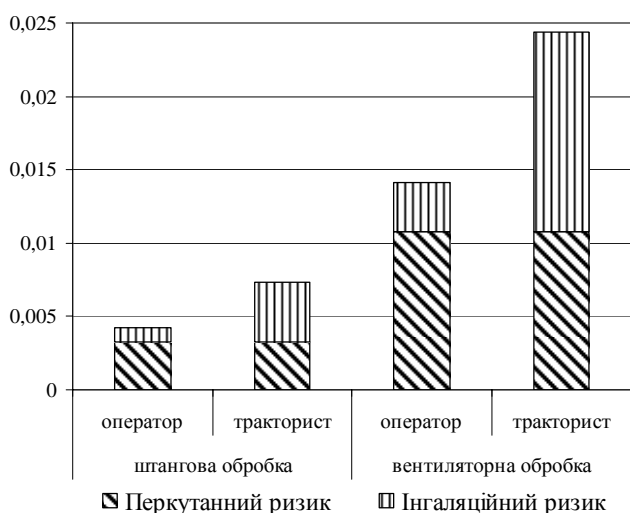
Примітки: 1. «н.в.»\* - нижче межі кількісного визначення методу (для аметоктрадину в повітрі робочої зони < 0,5 мг/м<sup>3</sup>, в атмосферному повітрі < 0,008 мг/м<sup>3</sup>; для диметоморфу в повітрі робочої зони < 0,001 мг/м<sup>3</sup>, в атмосферному повітрі < 0,0013 мг/м<sup>3</sup>; 2. «\*\*» - змиви відібрані зі всієї поверхні відкритих ділянок працюючих. Площа поверхні, дм<sup>2</sup>: обличчя - 6,5; шия - 2,6; плечі - 29,1; передпліччя - 12,1; кисті рук - 8,2; груди - 35,5; спина - 35,5; стегна - 38,2; гомілки - 23,8; 3. у змивах з ділянок шкіри під спецодягом досліджувані речовини не виявлені.

У повітрі на відстані 100 м від місця обробки досліджувані речовини не визначали навіть у день обробки і в наступні терміни. Дослідження проб ґрунту показало, що вміст аметоктрадину й диметоморфу в ґрунті вже на третій день після проведення обробки не перевищував рекомендовані гігієнічні нормативи (ОДК для аметоктрадину – 0,6 мг/кг; ОДК для диметоморфу – 0,04 мг/кг).

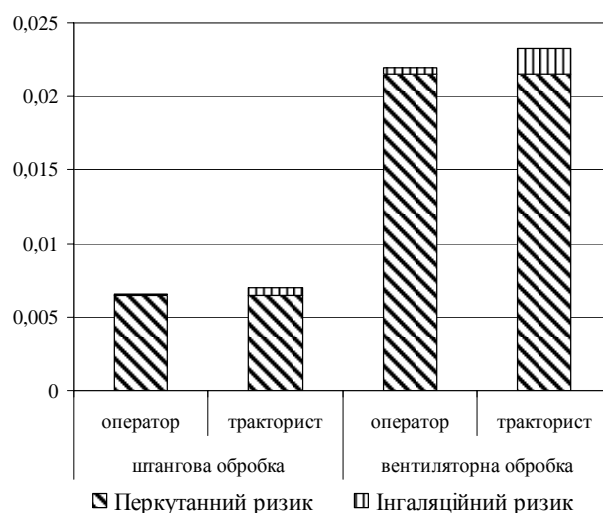
Наведені дані свідчать про відсутність небезпеки забруднення аметоктрадином та диметоморфом об'єктів навколишнього середовища за межами зони обробки при дотриманні правил застосування препарату.

Отримані нами результати санітарно-гігієнічних досліджень умов праці при застосуванні препарату Орвего, КС були використані для подальшого розрахунку потенційного ризику несприятливого впливу його діючих речовин на здоров'я працюючих при можливому інгаляційному та перкутанному надходженні до організму (рис.).

Отримані нами результати санітарно-гігієнічних досліджень умов праці при застосуванні препарату Орвего, КС були використані для подальшого розрахунку потенційного ризику несприятливого впливу його діючих речовин на здоров'я працюючих при можливому інгаляційному та перкутанному надходженні до організму (рис.).



А



Б

#### Величини перкутанного та інгаляційного ризику (ум.од.) працюючих для аметоктрадину (А), диметоморфу (Б)

Аналіз величин комплексного ризику при різних шляхах надходження аметоктрадину та диметоморфу під час проведення вентиляторної та штангової обробки культур показав, що величини ризику знаходяться в межах допустимих (<1). Достовірних розходжень у величинах комплексного ризику в операторів розчинного вузла й трактористів не встановлено ( $p > 0,05$ ).

Оцінка комбінованого ризику, який враховує одночасний вплив двох діючих речовин, показала, що ризик небезпечного впливу для операторів знаходився в межах  $0,013 \pm 0,002$  у.о., трактористів –  $0,042 \pm 0,006$  у.о. Величини комбінованого ризику при застосуванні досліджуваного препарату також не перевищують допустимий рівень (<1).

#### ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що фунгіцид Орвего, КС та його діючі речовини аметоктрадин і диметоморф за параметрами гострої токсичності при різних

шляхах надходження в організм лабораторних тварин, відповідно до Гігієнічної класифікації пестицидів, належать до III класу небезпечності.

2. Науково обґрунтовані орієнтовні безпечні рівні впливу аметоктрадину в повітрі робочої зони ( $0,7 \text{ мг/м}^3$ ), атмосферному повітрі ( $0,02 \text{ мг/м}^3$ ) та орієнтовно допустима концентрація аметоктрадину в ґрунті ( $0,6 \text{ мг/кг}$ ), що дозволить проводити ефективний контроль за застосуванням препарату Орвего, КС.

3. Виявлено, що величини комплексного ризику можливого небезпечного впливу аметоктрадину й диметоморфу, а також комбінованого ризику небезпечного впливу декількох діючих речовин на організм працюючих при комплексному надходженні через дихальні шляхи та шкіру знаходяться в допустимих межах (<1).

4. Обґрунтовані строки безпечного виходу працюючих на оброблені ділянки для проведення механізованих робіт – 3 доби, ручних робіт –

7 діб та розроблені інструкції з безпечного застосування фунгіциду Орвего, КС.

Таким чином, у реальних умовах сільськогосподарського виробництва України, при використанні наявної агротехнічної і сільськогосподарської техніки та дотриманні встанов-

лених гігієнічних регламентів, застосування на виноградниках і посівах цибулі пестициду Орвего, КС не створює небезпеки для працюючих, населення в цілому та об'єктів навколишнього середовища.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Временные методические указания по изменению концентраций диметоморфа (акробата) в воздухе рабочей зоны методами газожидкостной и тонкослойной хроматографии № 6192-91: метод. указания по определению микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде. – 1991. – Сб. № 22, ч. 2. – С. 34.

2. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98. – [Затв. 28.08.98]. – К.: М-во охорони здоров'я України, 1998. – 20 с.

3. Методические рекомендации по обоснованию ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) пестицидов в воздухе рабочей зоны при их применении в сельском хозяйстве № 2302-81. – [Утв. 17.03.1981]. – К.: М-во здравоохранения СССР, 1984. – 16 с.

4. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. – № 4263-87: Утв. 13.03.87 МЗ СССР. – К., 1988. – 212 с.

5. Методические указания по изучению и гигиенической оценке условий труда при применении пестицидов / Сост. В.Н. Ракитский, А.В. Ильницкая [и др.]. – Утв. МЗ России. № 01-19/140-17. – М., 1995. – 10 с.

6. Методические указания по определению остаточных количеств диметоморфа в клубнях картофеля, огурцах и почве жидкостной хроматографией № 6214-91: метод. указания по определению микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде. – 1991. – Сб. № 22, ч. 1. – С. 53.

7. Методические указания по применению расчетного метода обоснования ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны № 1599-77. – [Утв. 02.02.77]. – К.: М-во здравоохранения СССР, 1977. – 15 с.

8. Методичні вказівки з визначення аметоктрадину в повітрі робочої зони та атмосферному повітрі методом високоефективної рідинної хроматографії № 1247-2014 / Затверджено Міністерством екології та природних ресурсів України: Наказ Мінприроди № 42 від 11.02.2014; Погоджено з Державною санітарно-

епідеміологічною службою України: Постанова головного державного санітарного лікаря України № 3 від 24.01.2014.

9. Методичні вказівки з визначення аметоктрадину в ґрунті методом високоефективної рідинної хроматографії № 1249-2014 / Затверджено Міністерством екології та природних ресурсів України: Наказ Мінприроди № 42 від 11.02.2014; Погоджено з Державною санітарно-епідеміологічною службою України: Постанова головного державного санітарного лікаря України № 3 від 24.01.2014.

10. Методичні вказівки з визначення диметоморфу в атмосферному повітрі методом газорідинної хроматографії № 406-2003: метод. вказівки з визначення мікроколичеств пестицидів в продуктах харчування, кормах та навколишньому середовищі. 2003. – Сб. № 39. – С. 124.

11. Методичні вказівки з обґрунтування орієнтованих безпечних рівнів впливу (ОБРВ) хімічних речовин в атмосферному повітрі населених місць. № 2.2.6.-111-2004. – [Затв. 07.10.04]. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2004. – 33 с.

12. Методичні рекомендації «Вивчення, оцінка і зменшення ризику інгаляційного і перкутанного впливу пестицидів на осіб, які працюють з ними або можуть зазнавати впливу пестицидів під час і після хімічного захисту рослин та інших об'єктів». – [Затв. МОЗ України № 324 від 13.05.2009.]. – К., 2009. – 29с.

13. Орвего. Універсальний елемент Вашої системи захисту [електронний ресурс] Режим доступу: [http://www.agro.basf.ua/agroportal/ua/media/migrated/advertising\\_materials/2014/\\_~6.pdf](http://www.agro.basf.ua/agroportal/ua/media/migrated/advertising_materials/2014/_~6.pdf).

14. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (Офіційне видання). – К.: Юнівест Медіа, 2014. – 831 с.

15. Ametoctradin (Ref: BAS 650F) / PPDB: Pesticide Properties Data Base [електронний ресурс] Режим доступу: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/1648.htm> (дата звертання 16.01.2015).

### REFERENCES

1. [Temporary methodical guidelines on dimethomorph (acrobat) concentrations determination in the working zone air by gas-liquid and thin layer chromatography methods] N 6192-91 in Methodical guidelines on pesticides residues determination in foodstuffs, fodder and in the environment; 22(2):34. Russian.

2. SSanRN 8.8.1.002-98. [Hygienic classification of pesticides by hazard]. 1998; Approv. By Ministry of Health of Ukraine.

3. [Methodical guidance on substantiation of tentatively safe exposure levels (TSEL) of pesticides in the working zone air during its application in agriculture] N 2302-81. 1984; Approv. on 17.03.1981 by Ministry of Health of SSSR: 16. Russian.

4. [Methodical guidelines on hygienic assessment of the new pesticides]. 4263-87: Approv. 13.03.87 / MZ SSSR. 1988;212. Russian.

5. Rakitskiy VN, Il'nitskaya AV, [et al.]. [Methodical guidelines on study and hygienic assessment of labour conditions during pesticides application]. *Approv. MZ RF*. 01-19/140-17. 1995;10. Russian.

6. [Methodical guidelines on dimethomorph residues determination in potato tubers, in cucumbers and in soil by liquid chromatography] N 6214-91 in *Methodical guidelines on pesticides residues determination in foodstuffs, fodder and in the environment*; 22(1):53. Russian.

7. [Methodical guidance on application of calculative method for substantiation of tentatively safe exposure levels (TSEL) of hazardous substances in the working zone air] N 1599-77. 1977; *Approv. on 02.02.77 by Ministry of Health of SSSR*: 15. Russian.

8. [Methodical guidelines on ametoctradin determination in the working zone air and in the atmospheric air by high-performance liquid chromatography method] N 1247-2014. Approved by Ministry of Ecology and Natural Resources of Ukraine. Order N 42 on 11.02.2014; Endorsed with State sanitary and epidemiological service of Ukraine. Resolution of State Chief Sanitary Doctor of Ukraine N 3 on 24.01.2014. Ukrainian.

9. [Methodical guidelines on ametoctradin determination in soil by high-performance liquid chromatography method] N 1249-2014 Approved by Ministry of Ecology and Natural Resources of Ukraine. Order N 42 від 11.02.2014; Endorsed with State sanitary and epidemiological service of Ukraine. Resolution of State Chief Sanitary Doctor of Ukraine N 3 on 24.01.2014. Ukrainian.

10. [Methodical guidelines on dimethomorph determination in the atmospheric air by gas-liquid chromatography method] N 406-2003 in *Methodical guidelines on pesticides residues determination in foodstuffs, fodder and in the environment*; 39:124. Ukrainian.

11. [Methodical guidance on substantiation of tentatively safe exposure levels (TSEL) of chemical substances in the atmospheric air of populated areas] N 2.2.6.-111-2004; *Approv. on 07.10.04 by Ministry of Health of Ukraine*: 33. Ukrainian.

12. [Methodical guidelines on study, estimation and reduction of risk of pesticides inhalation and dermal effects on the workers or bystanders during and after its application for plants and other objects chemical protection] N 324 2009; *Approv. on 13.05.2009 by Ministry of Health of Ukraine*: 29. Ukrainian.

13. [Orvego. The universal element of your system of protection]. Available from: [http://www.agro.basf.ua/agroportal/ua/media/migrated/advertising\\_materials/2014/\\_~6.pdf](http://www.agro.basf.ua/agroportal/ua/media/migrated/advertising_materials/2014/_~6.pdf). Ukrainian.

14. [List of pesticides and agrochemicals allowed to application in Ukraine]. Kiev: Yuninvest marketing. 2014;831. Ukrainian.

15. Ametoctradin (Ref: BAS 650F) / PPDB: Pesticide Properties Data Base Available from: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/1648.htm>.

Стаття надійшла до редакції  
16.03.2015



УДК 616.96-07:613.22

**С.А. Щудро**

## **ХАРЧОВИЙ СТАТУС ЯК КРИТЕРІЙ ДОНОЗОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЗДОРОВ'Я ПІДЛІТКІВ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

*кафедра гігієни та екології*

*(зав. – д. мед. н., проф. О. А. Шевченко)*

*пл. Жовтнева, 4, Дніпропетровськ, 49027, Україна*

*SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»*

*Oktyabrskaya sq., 4, Dnipropetrovsk, 49027, Ukraine*

*e-mail: e-dobrynya@ukr.net*

**Ключові слова:** харчовий статус, анемія, дефіцит аскорбінової кислоти, фізична й розумова працездатність, здоров'я підлітків

**Key words:** nutrition status, anaemia, deficit of ascorbic acid, physical and mental capacity, health of teenagers

**Реферат.** Пищевой статус как критерий донозологической диагностики здоровья подростков. Щудро С.А.

Основная цель – дать оценку показателям пищевого статуса подростков и определить их роль в донозологической диагностике здоровья. В работе доказано, что у 17,1% девушек диагностирована анемия, у

53,9% – латентний дефіцит заліза. Клінічеські симптоми недостаточности аскорбиновой кислоти були виявлені у 50,0%, а її содержание в сыворотке крови было снижено у 70,0% обследованных. Показано, что анемиї и латентний дефіцит заліза у подростков асоційовані з їх активностью, тривожностью и физической работоспособностью; дефіцит аскорбиновой кислоти – с изменениями аминокислотного состава крови и активностью; нарушения белкового обмена – с самочувствием, тривожностью и физической работоспособностью; увеличение обоих липидов и глюкозы крови – с их активностью; нарушения клеточного – с активностью и самочувствием, а гуморального иммунитета – с умственной работоспособностью подростков. Все эти нарушения следует учитывать при донозологической диагностике здоровья подросткового поколения.

**Abstract. Nutrition status as a criterion of donosologic diagnostics of teenagers health. Schudro S.A.** *The primary purpose – to give estimation of nutrition status indexes of teenagers and define their role in donosologic health diagnostics. In the work it is proved that in 17,1% of girls anaemia was diagnosed, in 53,9% – latent deficit of iron. Clinically, symptoms of ascorbic acid deficiency were educed in 50,0%, and its maintenance in the blood serum was reduced in 70,0% of inspected. It is shown that anaemias and latent deficit of iron in teenagers are associated with their activity, anxiety and physical capacity; deficit of ascorbic acid – with the changes of amino acid composition of blood and activity; violations of proteometabolism – with general state, anxiety and physical capacity; increase of both lipids and blood glucose – with their activity; violation of cellular immunity – with activity and general state, and humoral immunity – with the mental capacity of teenagers. It is necessary to take into account all these violations in donosologic diagnostics of health of the rising generation.*

Питання діагностики (розпізнавання) здоров'я постають перед вченими з давніх-давен, проте й сьогодні вони залишаються невирішеними. Офіційно визнана дефініція «здоров'я» не дає відповіді на питання «що треба розпізнавати в діагностиці здоров'я», оскільки чітких критеріїв «благополуччя» немає, як і немає шляхів визначення «можливості проводити продуктивне життя» [6]. У теперішній час використовують три типи моделей, що стосуються діагностики здоров'я [6, 10].

Нозологічна (або клінічна) діагностика спрямована на виявлення таких патологічних порушень і змін в організмі, які становлять сутність хвороби. Вона дає дихотомічну оцінку здоров'я – «здоровий» чи «хворий». За допомогою клінічної діагностики виявляються симптоми та симптомокомплекси, на підставі яких визнається характер і ступінь порушень стану організму (нездоров'я) та формується діагноз. Донозологічна діагностика здоров'я за функціональними показниками ґрунтується на оцінці стану механізмів адаптації, виявляє певні порушення структури і функцій організму, але ж її кінцевою метою все ж таки є визначення хвороби на доклінічній (неманіфестованій) стадії. Існує ще діагностика здоров'я за прямими показниками (біологічного віку, біоенергетичних резервів організму) [6, 10].

У формуванні процесів адаптації організму підлітків пріоритетне місце посідають енергетична, транспортна, газообмінна, дихальна та трофічна функції, які реалізуються за рахунок функціонування серцево-судинної та дихальної систем. Вирішальну роль у забезпеченні гомеостазу організму відіграє система крові, основними функціями якої є: транспортна (ди-

хальна, трофічна, секреторна), гомеостатична (терморегуляційна, забезпечення водно-електролітного обміну), захисна та регуляторна. Саме вивчення цих показників потрібне при донозологічній діагностиці стану здоров'я підлітків.

Мета роботи – дати оцінку показникам харчового стану підлітків і визначити їх роль у донозологічній діагностиці здоров'я.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під час досліджень, які проводились у загальноосвітніх школах № 6, 15, 30, 52, 59, 62, 72, 78, 85, 99, 120 міста Дніпропетровська, було обстежено 2406 підлітків. Серед них було всього 1179 юнаків і 1227 дівчат, із них у віці 15-и років – 384 і 402 особи, у віці 16-и років – 393 та 411 осіб, у віці 17-и років – 402 і 414 особи відповідно. Серед обстежених підлітків виокремлено 120 юнаків і дівчат, у яких проводилось повне клінічне, функціональне, психологічне та соціологічне обстеження та лікувально-профілактичні заходи. Під час дослідження були використані теоретичні, гігієнічні, епідеміологічні, клінічні, функціональні, психодіагностичні, соціологічні, статистичні методи.

Фізичну працездатність підлітків оцінювали за допомогою навантажувальних тестів (велотермометр ВЕ-05 «Ритм») та розрахунковими методами [1]. Харчовий статус юнаків і дівчат вивчали на основі визначення білкового, ліпідного, вуглеводного обмінів, оцінки імунного, гематологічного та вітамінного статусів [5]. Загальний білок у сироватці крові визначали за допомогою біуретової реакції на фотоелектроколориметрі ФЕК-63, білкових фракцій (альбумінів,  $\alpha 1$ -,  $\alpha 2$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -глобулінів) – методом електрофорезу на папері, сечовини – за кольоровою

реакцією з діацетилмонооксимом, креатиніну – за кольоровою реакцією Яффе. Рівні загального холестерину крові вимірювали уніфікованим методом Ілька за реакцією з оцтовим ангідридом, ліпопротеїдів низької щільності – турбітиметричним методом за Бурштейном та Самаєм, тригліцеридів – за методом кольорової реакції з ацетилацетоном. Вміст глюкози в крові визначали ортотолуїдиновим методом з використанням наборів фірми Лахема. Оцінку імунного статусу проводили шляхом визначення відносного й абсолютного чисел Т- і В- лімфоцитів крові в реакціях Е і ЕАС-розеткоутворення, вмісту сироваткових імуноглобулінів М, А, G методом радіальної імунодифузії, рівня циркулюючих імунних комплексів – шляхом селективної преципітації комплексів з наступним використанням спектрофотометра [7]. Вміст вітаміну С у плазмі крові (за Фармером та Ейбт) визначали колориметричним оксидантним методом на ФЕК-63 [12].

Для визначення психологічних особливостей підлітків вивчали їхні самопочуття та активність – за методикою самопочуття, активність, настрій; тривожність – за методикою шкільної тривожності [8]. Для оцінки розумової працездатності підлітків використовували нейропсихологічні тести: коректурну пробу, тест мовнослухової пам'яті Рея, тести малювання годинників, послідовності дій [8]. Якість життя хворих вивчали за допомогою “Способу оцінки якості життя...” [3].

Для обробки результатів дослідження застосовували методи математичної статистики. Порівняння проводилося між даними, отриманими в юнаків і дівчат, та між результатами обстеження підлітків 15-и, 16-и та 17-и років. Статистична оцінка вибірки включала первинний статистичний аналіз: оцінку середньо арифметичного (M), середнього квадратичного відхилення (S), помилку середньої арифметичної (m). Для оцінки різниць між вибірками використовували критерії однорідності. Рівень довірчої імовірності (p) вважали  $> 0,95$  [9]. Регресійний та кореляційний аналізи використовували для вивчення взаємозв'язку між двома або більшою кількістю змінних; кореляційні зв'язки давали можливість зробити статистичні висновки щодо наявності залежності між змінними; виявлення цієї залежності з використанням регресійного аналізу сприяло встановленню причин зв'язку та вирішенню задач прогнозування [2].

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Харчовий статус підлітків характеризується показниками білкового, вітамінного, ліпідного, вуглеводного та мінерального обмінів, які, у

свою чергу, нерозривно пов'язані з імунним статусом [4, 11].

Дівчата 15-17 років відрізнялись достовірним зниженням рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів та лімфоцитів крові. В юнаків і дівчат 17 років була вірогідно знижена залізовв'язуюча здатність крові. Вміст гемоглобіну та кількості еритроцитів був нижче норми в 17,1 і 36,1% дівчат відповідно. У 53,9% дівчат вміст заліза сироватки крові був нижче норми, з них у 49,7% – нижче мінімального рівня. Отримані дані свідчили про те, що в 17,1% дівчат виявлена анемія, у 53,9% – латентний дефіцит заліза.

В юнаків 15-17 років вміст гемоглобіну був асоційований з активністю й фізичною працездатністю; кількість еритроцитів крові – з фізичною працездатністю; залізовв'язуюча здатність крові – з активністю, тривожністю й розумовою працездатністю; загальна залізовв'язуюча здатність крові – з активністю, тривожністю, розумовою та фізичною працездатністю підлітків. Рівень гемоглобіну в юнаків 15 років корелював із самопочуттям та активністю; залізовв'язуюча здатність крові – із самопочуттям, активністю та розумовою працездатністю; загальна залізовв'язуюча здатність крові – з розумовою та фізичною працездатністю; залізо сироватки крові – з тривожністю підлітків. В юнаків 16 років кількість еритроцитів крові була сполучена з тривожністю; залізовв'язуюча здатність крові – з активністю, розумовою та фізичною працездатністю; загальна залізовв'язуюча здатність крові – із самопочуттям, розумовою та фізичною працездатністю; залізо сироватки крові – із самопочуттям, тривожністю та розумовою працездатністю.

У дівчат 15-17 років рівень гемоглобіну крові був поєднаний з активністю; кількість еритроцитів крові – з активністю, тривожністю, фізичною працездатністю; загальна залізовв'язуюча здатність крові – з розумовою працездатністю; залізо сироватки крові – із самопочуттям, активністю та розумовою працездатністю. У дівчат 15 років кількість еритроцитів крові була пов'язана із самопочуттям; залізовв'язуюча здатність крові – із самопочуттям, тривожністю; залізо сироватки крові – із самопочуттям, активністю, розумовою та фізичною працездатністю. Рівень гемоглобіну крові в дівчат 16 років корелював з активністю, розумовою та фізичною працездатністю; кількість еритроцитів крові – з активністю та фізичною працездатністю; загальна залізовв'язуюча здатність крові – з розумовою працездатністю; залізо сироватки крові – з активністю підлітків. У дівчат 17 років

рівень гемоглобіну крові був асоційований із тривожністю та розумовою працездатністю; кількість еритроцитів крові – з активністю та тривожністю; залізовв'язуюча здатність крові – з розумовою працездатністю.

Для оцінки можливості прогресування залізодефіцитних станів у підлітків нами використано регресійний аналіз. Взаємозв'язок рівня заліза сироватки крові із низкою факторів можна представити у вигляді показника перебігу анемії:

Показник перебігу анемії =  $-0,139$ \* Продуктивність роботи +  $0,309$ \* Концентрація уваги –  $0,140$ \* Переключення уваги –  $0,556$ \* Оперативна пам'ять –  $0,165$ \* Фізична активність –  $0,162$ \* Лейкоцити крові –  $0,249$ \* Загальні ліпіди +  $0,140$ \* Ліпопротеїди високої щільності –  $0,140$ \* Ліпопротеїди низької щільності +  $0,321$ \* Глютамінова кислота.

Отримані дані свідчили про те, що перебіг залізодефіцитних станів у підлітків значною мірою відображався на розумовій працездатності та функціях організму, на їхній активності та участі в суспільному житті.

Показники білкового обміну в підлітків знаходились у межах норми та не мали вірогідних відмінностей, статистично значущим було лише збільшення рівня сечовини крові в юнаків 17 років, що було пов'язано зі значними фізичними навантаженнями. В юнаків 15-17 років загальний білок корелював із самопочуттям і тривожністю; альбуміни – із тривожністю та розумовою працездатністю;  $\beta$ -глобуліни – з фізичною працездатністю;  $\gamma$ -глобуліни та білковий коефіцієнт – з тривожністю; сечовина крові – з розумовою та фізичною працездатністю; сечова кислота крові – із самопочуттям та фізичною працездатністю. В юнаків 15 років загальний білок крові був асоційований із тривожністю;  $\alpha 1$ -глобуліни – з розумовою працездатністю;  $\alpha 2$ -глобуліни – з тривожністю й розумовою працездатністю;  $\gamma$ -глобуліни, креатинін та сечова кислота крові – з тривожністю підлітків. В юнаків 16 років загальний білок крові був поєднаний із самопочуттям і розумовою працездатністю; альбуміни – із самопочуттям, тривожністю й розумовою працездатністю;  $\alpha 1$ -глобуліни – із самопочуттям;  $\gamma$ -глобуліни – з тривожністю; сечовина – з активністю та фізичною працездатністю; креатинін крові – з активністю й тривожністю хлопців. В юнаків 17 років загальний білок крові та  $\gamma$ -глобуліни були сполучені з активністю й фізичною працездатністю; альбуміни,  $\alpha 1$ -глобуліни та білковий коефіцієнт – з тривожністю;  $\beta$ -глобуліни – із самопочуттям, активністю, тривожністю та фізичною працездатністю;

сечовина крові – із самопочуттям, активністю, тривожністю та фізичною працездатністю; креатинін крові – із самопочуттям і тривожністю.

У дівчат 15-17 років вміст загального білка крові корелював із тривожністю;  $\alpha 1$ -глобулінів – із самопочуттям і активністю;  $\alpha 2$ -глобулінів – із розумовою працездатністю;  $\beta$ -глобулінів – із самопочуттям, активністю, тривожністю, фізичною працездатністю;  $\gamma$ -глобулінів – із тривожністю; сечовина крові – з тривожністю; креатинін крові – з активністю, тривожністю, розумовою та фізичною працездатністю; сечова кислота крові – з активністю підлітків. Загальний білок крові дівчат 15 років був асоційований з тривожністю; альбуміни – із самопочуттям;  $\alpha 1$ -глобуліни – з активністю, тривожністю та розумовою працездатністю;  $\alpha 2$ -глобуліни – з активністю, розумовою і фізичною працездатністю;  $\beta$ -глобуліни – із самопочуттям і фізичною працездатністю;  $\gamma$ -глобуліни – з фізичною працездатністю; білковий коефіцієнт – із самопочуттям підлітків. У дівчат 16 років рівень  $\alpha 1$ -глобулінів був поєднаний із самопочуттям, активністю, розумовою працездатністю;  $\beta$ -глобулінів – з активністю й фізичною працездатністю;  $\gamma$ -глобулінів – із самопочуттям, активністю й фізичною працездатністю; сечовина крові – з фізичною працездатністю; креатинін крові – із самопочуттям, активністю, тривожністю, розумовою й фізичною працездатністю. У дівчат 17 років рівень  $\alpha 1$ -глобулінів був сполучений із самопочуттям, активністю, тривожністю та фізичною працездатністю;  $\alpha 2$ -глобулінів – із самопочуттям; сечовини крові – з активністю, тривожністю; креатиніну крові – з розумовою працездатністю підлітків.

Зв'язок білкового й вітамінного обміну може виступати одним з критеріїв оцінки харчового статусу. Серед юнаків і дівчат клінічні симптоми недостатності аскорбінової кислоти було виявлено в 50,0%, вміст аскорбінової кислоти в сироватці крові був знижений у 70,0% відповідно. Рівень аскорбінової кислоти в сироватці крові юнаків і дівчат достовірно знижувався на 33,59 і 39,54%, у лейкоцитах – на 43,56 і 42,24% при наявності у них клінічних проявів гіповітамінозу. В юнаків 15-17 років рівень аскорбінової кислоти в сироватці крові корелював з активністю, розумовою та фізичною працездатністю; у віці 15 та 16 років – з активністю та фізичною працездатністю; у віці 17 років – з активністю, розумовою та фізичною працездатністю хлопців. У дівчат 15-17 років вміст аскорбінової кислоти в сироватці крові був асоційований з активністю; у віці 16 років – з фізичною працездатністю; у



віці 17 років – з активністю й фізичною працездатністю підлітків.

Показники ліпідного й вуглеводного обмінів у підлітків були в межах норми. Дівчата 15-17 років вирізнялись вірогідним збільшенням рівня загальних ліпідів, ліпопротеїдів низької щільності та глюкози крові. Достовірних гендерних і вікових відмінностей цих показників у підлітків не було. Рівень загальних ліпідів у плазмі крові юнаків 15-17 років був асоційований з розумовою працездатністю; ліпопротеїдів високої щільності – з фізичною працездатністю; тригліцеридів та ліпопротеїдів дуже низької щільності – з самопочуттям; глюкози крові – з фізичною та розумовою працездатністю підлітків. В юнаків 15 років вміст загальних ліпідів корелював із самопочуттям, активністю та фізичною працездатністю підлітків; ліпопротеїдів високої щільності, коефіцієнт атерогенності – з тривожністю; ліпопротеїдів дуже низької щільності, глюкози крові – із самопочуттям. Загальні ліпіди у плазмі крові юнаків 16 років були поєднані з активністю; холестерин крові – з тривожністю; ліпопротеїди високої щільності – з фізичною працездатністю; коефіцієнт атерогенності – з тривожністю; тригліцериди та ліпопротеїди дуже низької щільності – із самопочуттям, фізичною та розумовою працездатністю; ліпопротеїди низької щільності – з тривожністю. В юнаків 17 років вміст загальних ліпідів був пов'язаний з розумовою працездатністю; холестерину – з активністю й розумовою працездатністю; тригліцеридів – з розумовою працездатністю; ліпопротеїдів низької щільності – з активністю та тривожністю підлітків.

Рівень загальних ліпідів у плазмі крові дівчат 15-17 років був поєднаний з фізичною працездатністю; холестерину крові – з розумовою працездатністю; ліпопротеїдів високої щільності – із самопочуттям і активністю; тригліцеридів та ліпопротеїдів дуже низької щільності – з фізичною працездатністю; ліпопротеїдів низької щільності – з розумовою працездатністю; глюкози крові – з тривожністю. Вміст тригліцеридів та ліпопротеїдів дуже низької щільності в крові дівчат 15 років корелював із фізичною працездатністю; ліпопротеїдів низької щільності – з активністю й розумовою працездатністю; глюкози – з тривожністю. Рівень загальних ліпідів у плазмі крові дівчат 16 років був асоційований із самопочуттям, активністю, тривожністю; холестерину – із самопочуттям; тригліцеридів та ліпопротеїдів дуже низької щільності – з фізичною працездатністю. Вміст загальних ліпідів крові в дівчат 17 років був поєднаний з

фізичною працездатністю; загального холестерину – з тривожністю й розумовою працездатністю; ліпопротеїдів високої щільності – із самопочуттям, активністю, тривожністю; ліпопротеїдів низької щільності – з активністю й тривожністю; коефіцієнт атерогенності – із самопочуттям, активністю, фізичною і розумовою працездатністю; глюкоза крові – з розумовою працездатністю підлітків.

Показники імунного статусу нерозривно пов'язані з показниками гематологічного, білкового, ліпідного, вітамінного та вуглеводного статусів [4, 11]. Дівчата 15-17 років вирізнялись достовірно нижчими показниками Т- і В-лімфоцитів, Т-хелперів. Вікових відмінностей клітинного імунітету в дівчат не було. Юнаки 15 років відзначались вірогідним зростанням Т- і В-лімфоцитів, Т-хелперів і Т-супресорів; юнаки 16 років – Т-супресорів і В-лімфоцитів; юнаки 17 років – Т-лімфоцитів, Т-хелперів і Т-супресорів. Титр компліменту вірогідно змінювався лише в юнаків 17 років.

В юнаків 15-17 років вміст В-лімфоцитів (CD3) корелював із самопочуттям, активністю, тривожністю; В-лімфоцитів (CD20), Т-хелперів і Т-супресорів, імуноглобулінів М – з активністю; імуноглобулінів А – із самопочуттям, активністю, розумовою працездатністю. В юнаків 15 років рівень В-лімфоцитів (CD3) і В-лімфоцитів (CD20), Т-хелперів і Т-лімфоцитів був поєднаний з розумовою працездатністю; Т-супресорів – з активністю, самопочуттям, фізичною й розумовою працездатністю; імуноглобулінів А – із самопочуттям, активністю, фізичною працездатністю; імуноглобулінів М – з тривожністю. Вміст В-лімфоцитів (CD3) і Т-лімфоцитів у крові юнаків 16 років був з'єднаний з активністю та фізичною працездатністю; Т-хелперів і Т-супресорів – з фізичною працездатністю; В-лімфоцитів (CD20) – із самопочуттям, фізичною і розумовою працездатністю; імуноглобулінів А – з активністю й тривожністю. В юнаків 17 років рівень В-лімфоцитів (CD3), Т-лімфоцитів, Т-хелперів був сполучений із самопочуттям, тривожністю, фізичною працездатністю; Т-супресорів – з тривожністю й розумовою працездатністю; В-лімфоцитів (CD20) – із самопочуттям і тривожністю, імуноглобулінів А – з активністю, фізичною працездатністю; імуноглобулінів М – із самопочуттям, тривожністю, фізичною й розумовою працездатністю підлітків.

У дівчат 15-17 років рівень В-лімфоцитів (CD3) корелював з активністю, розумовою працездатністю; Т-лімфоцитів – з розумовою працездатністю; Т-хелперів – з активністю; В-

лімфоцитів (CD20) – із самопочуттям; імуноглобулінів А – з розумовою працездатністю; імуноглобулінів G – із самопочуттям та розумовою працездатністю. У дівчат 15 років вміст В-лімфоцитів (CD3) був асоційований із самопочуттям, тривожністю, фізичною та розумовою працездатністю; Т-лімфоцитів – з фізичною працездатністю; Т-хелперів – з активністю й розумовою працездатністю; В-лімфоцитів (CD20) – з тривожністю та фізичною працездатністю; імуноглобулінів А – із самопочуттям, активністю, розумовою працездатністю; імуноглобулінів G – із самопочуттям; імуноглобулінів М – з фізичною працездатністю. У дівчат 16 років рівень В-лімфоцитів (CD3) був поєднаний з тривожністю й фізичною працездатністю; Т-лімфоцитів – з тривожністю; Т-хелперів і Т-супресорів – з фізичною працездатністю; імуноглобулінів А і G – з розумовою працездатністю. У дівчат 17 років вміст В-лімфоцитів (CD3) був сполучений з активністю й тривожністю; Т-лімфоцитів і Т-хелперів – з тривожністю та розумовою працездатністю; Т-супресорів – із самопочуттям і активністю; В-лімфоцитів (CD20) – з тривожністю; імуноглобулінів А – з тривожністю, розумовою і фізичною працездатністю; імуноглобулінів G – з розумовою і фізичною працездатністю підлітків.

### ВИСНОВКИ

1. Проведені нами дослідження щодо вивчення харчового та імунного статусу юнаків і дівчат показали, що показники білкового, вітамінного, ліпідного, вуглеводного та мінерального обмінів нерозривно пов'язані з імунним та психічним статусом, їхньою фізичною й розумовою працездатністю.

2. Дівчата 15-17 років відрізнялись достовірним зниженням рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, залізов'язуючої здатності крові. У 17,1% дівчат було виявлено анемію, у 53,9% – латентний дефіцит заліза. В юнаків і дівчат рівень гемоглобіну крові був поєднаний з їх

активністю, кількість еритроцитів крові – з фізичною працездатністю, загальна залізов'язуюча здатність крові – з розумовою працездатністю.

3. Показники білкового обміну в підлітків відрізнялись збільшенням рівня сечовини крові в юнаків. У дівчат і юнаків 15-17 років вміст загального білка й  $\gamma$ -глобулінів корелював із тривожністю;  $\beta$ -глобулінів – з фізичною працездатністю.

4. Зв'язок білкового та вітамінного обмінів може виступати одним з критеріїв оцінки харчового статусу. Серед підлітків клінічні симптоми недостатності аскорбінової кислоти були виявлені в 50,0%, вміст аскорбінової кислоти в сироватці крові був знижений у 70,0%. Дефіцит аскорбінової кислоти в юнаків і дівчат був асоційований зі значними змінами амінокислотного складу крові. Вміст аскорбінової кислоти в крові підлітків 15-17 років корелював із серином, проліном, гліцином, валіном, ізолейцином і гістидином.

5. Показники ліпідного й вуглеводного обмінів у підлітків показали, що дівчата 15-17 років відрізнялись вірогідним збільшенням рівня загальних ліпідів, ліпопротеїдів низької щільності та глюкози крові. Рівень загальних ліпідів, глюкози крові в плазмі крові дівчат і юнаків 15-17 років був асоційований з їхньою розумовою і фізичною працездатністю.

6. Показники імунного статусу нерозривно пов'язані з показниками гематологічного, білкового, ліпідного, вітамінного та вуглеводного статусів.

7. Дівчата 15-17 років відрізнялись достовірно нижчими показниками лімфоцитів крові, Т- і В-лімфоцитів, Т-хелперів. У дівчат і юнаків 15-17 років рівень В-лімфоцитів (CD3) і Т-хелперів корелював з активністю; В-лімфоцитів (CD20) – із самопочуттям; імуноглобулінів А – з розумовою працездатністю підлітків.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аронов Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 296 с.  
2. Афифи А. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ: монография / А. Афифи, С. Эйзен. – М.: Мир, 1982. – 488 с.  
3. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / А.Н. Белова, О.Н. Щепетов. – М.: Антидор, 2002. – 440 с.  
4. Гребняк М.П. Особливості системи крові у учнів старшої школи на сучасному етапі / М.П. Греб-

няк, С.А. Щудро // Питання експерим. та клініч. медицини. – 2007. – Т. 2, вип. 11. – С. 153–158.

5. Клиническая оценка биохимических показателей при заболеваниях внутренних органов / под ред. В.Г. Передерия, Ю.В. Хмелевского. – К.: Здоров'я, 1993. – 191 с.

6. Полька Н.С. Сучасні підходи до оцінки стану здоров'я в гігієні дитинства / Н.С. Полька, О.В. Бердник // Журнал НАМН України. – 2013. – Т.19, № 2. – С. 226–235.

7. Посібник з клінічної лабораторної діагностики / за ред. проф. В.Г. Денисюка. – К.: Здоров'я, 1992. – 295 с.

8. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методы и тесты: учеб. пособие / Д.Я. Райгородский. – Самара: БАХРАХ, Москва, 2002. – 172 с.

9. Статистична обробка даних / В.П. Бабак, А.Я. Білецький, О.П. Приставка [и др.] – К.: МІВВЦ, 2001. – 388 с.

10. Фізичне виховання. – К.: Центр учбової літератури, 2007. – 192 с.

11. Щудро С.А. Вплив вітамінної недостатності у харчуванні школярів-підлітків на амінокислотний склад плазми крові / С.А. Щудро // Мед. перспективи. – 2007. – № 3. – С. 93–98.

12. Яковлев Т.Н. Лечебно-профилактическая витаминология / Т.Н Яковлев. – Л., 1981. – 246 с.

## REFERENCES

1. Aronov DM, Lupanov VP. [Functional tests in cardiology]. M. Medpress-inform. 2002;296. Russian.

2. Afifi A, Eyzen S. [Statistical analysis. Approach using a computer]: [monograph]. M. Mir.1982;488. Russian.

3. Belova AN, Schepetov ON. [Scale tests and questionnaires in medical rehabilitation]. M. Antydor. 2002;440. Russian.

4. Grebnyak MP, Schudro SA. [Features of the blood system in high school students nowadays]. Pitannya experimentalnoy ta klinicheskoy medicine. 2007;2(11):153–8. Ukrainian.

5. Perederiy VG, Xmelevskiy UV. [Clinical evaluation of biochemical parameters in internal diseases]. K. Zdorovya. 1993;191. Russian.

6. Polka NS, Berdnyc OV. [Current approaches to the assessment of health in childhood hygiene]. Jurnal NAMN Ukraini. 2013;19(2):226–35. Ukrainian.

7. Denisyuk VG. [Manual of Clinical Laboratory]. K. Zdorovya. 1992;295. Ukrainian.

8. Practical psychological testing. Methods and tests. [tutorial]. Samara. BAXRAX. Moskva. 2002;172. Russian.

9. Babak VP, Biletskiy AYa, Prystavka OP. [Statistical analysis of data]. K. MIBBTS. 2001;388. Russian.

10. [Physical education]. K. Tsentr uchbovoji literature. 2007;192. Ukrainian.

11. Schudro SA. [Effect of vitamin A deficiency in the diet of teenage students on the amino acid composition of plasma]. Medični Perspektivi. 2007;3:93–98. Ukrainian.

12. Yakovlev TN. [Therapeutic and prophylactic vitaminology]. L. 1981;246. Russian.

Стаття надійшла до редакції  
24.06.2014



УДК 628.1.33(285):612.014.461-092.9

Л.Й. Ковальчук<sup>\*</sup>,  
А.В. Мокієнко<sup>\*\*</sup>,  
Б.А. Насібуллін<sup>\*\*\*</sup>,  
Л.Б. Солодова<sup>\*\*\*</sup>,  
С.Г. Гуца<sup>\*\*\*</sup>,  
О.Я. Олешко<sup>\*\*\*</sup>,  
О.І. Бахолдіна<sup>\*\*\*</sup>

## КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН В ОРГАНІЗМІ ЗДОРОВИХ ЩУРІВ, ЯКІ СПОЖИВАЛИ В ЯКОСТІ ПИТНОЇ ВОДУ ОЗ. КАГУЛ

Одеський національний медичний університет<sup>\*</sup>

пров. Валіховський, 2, Одеса, 65000, Україна

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України<sup>\*\*</sup>

вул. Канатна, 92, Одеса, 65000, Україна

Державна установа «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології Міністерства охорони здоров'я України»<sup>\*\*\*</sup>

пров. Лермонтовський, 6, Одеса, 65000, Україна

Odessa National medical University<sup>\*</sup>

Lane Valikhovsky, 2, Odessa, 65000, Ukraine

linakovalchuk@i.ua

State Enterprise Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport of the Ministry of Health Care of Ukraine<sup>\*\*</sup>

Kanatnaya str., 92, Odessa, 65000, Ukraine

mokienko56@mail.ru

Public institution «Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health Care of Ukraine»<sup>\*\*\*</sup>

Lane Lermontovsky, 6, Odessa, 65000, Ukraine

niimrik@ukr.net

**Ключові слова:** вода, озеро Кагул, хімічний склад, антропогенні забруднювачі, ціанобактерії, біологічні ефекти, щури

**Key words:** water, lake Kagul, a chemical compound, anthropogenous pollutants, cyanobacteriae, biological effects, rats

**Реферат.** Комплексная оценка функциональных изменений в организме здоровых крыс, которые потребляли в качестве питьевой воду оз. Кагул. Ковальчук Л.И., Мокієнко А.В., Насібуллін Б.А., Солодова Л.Б., Гуца С.Г., Олешко А.Я., Бахолдіна Е.И. В работе представлены результаты комплексной оценки функциональных изменений в организме здоровых крыс, которые потребляли в качестве питьевой воду оз. Кагул. Установлено соответствие воды оз. Кагул требованиям действующих нормативных документов, за исключением азота аммонийного, азота нитритного и общего органического углерода. Выявлено 3 вида цианобактерий, в частности высокие уровни *Aphanocapsa pulvereae*, которая вызывает «цветение» воды. Показано, что употребление воды оз. Кагул как питьевой вызывает у здоровых крыс усиление активности ЦНС; некоторое повышение возможностей развития сенсибилизации организма и специфического фагоцитоза; определенные проявления дисбаланса гуморальной составляющей иммунного ответа и развертывание аутоиммунных процессов в организме. Принимая во внимание отсутствие гигиенически значимых концентраций антропогенных загрязнителей, высказана мысль, что выявленные биологические эффекты являются следствием действия цианотоксинов, которые продуцируются выявленными цианобактериями. Обоснована необходимость расширения и продолжения исследований цианобактерий в контекстах их выявления в воде, идентификации цианотоксинов, влияния этих ксенобиотиков на состояние теплокровных животных и человека.

**Abstract.** Complex estimation of functional changes in the organism of healthy rats which consumed water of the lake Kagul as drinking water. Kovalchuk L.I., Mokiienko A.V., Nasibullin B.A., Solodova L.B., Guscha S.G., Oleshko O.Ya., Bakholdina O.I. In the work results of a complex estimation of functional changes in an organism of healthy rats which consumed water of the lake of Kagul as drinking water are given. Conformity of water of the lake of Kagul to requirements of operating standard documents except for nitrogen ammonia, nitrogen nitrit and the general organic carbon is established. 3 kinds of cyanobacteriae, in particular high levels of *Aphanocapsa pulvereae*, which

*causes water "flowering" are revealed. It is shown that the use of water of the lake of Kagul as drinking, causes strengthening of activity of central nervous system in healthy rats; some increase of possibilities of organism sensitisation development and specific phagocytosis, certain displays of disbalance of hummoral component of the immune response and expansion of autoimmune processes in the organism. In the view of absence of hyginically significant concentration of anthropogenous pollutants, the idea that the revealed biological effects are a consequence of cyanotoxins action produced by revealed cyanobacteriae is presented. Necessity of expansion and continuation of researches on cyanobacteriae in the context of their revealing in water, their identifications, influences of these xenobiotics on condition of warm-blooded animals and the human is proved.*

Як відомо, вода є суттєвим фактором впливу на здоров'я населення [12]. Особливо це стосується інфекційної патології. Однак не всі біологічні контамінанти в цьому сенсі вивчені достатньо. До таких слід віднести ціанобактерії (синьо-зелені водорості), розмноження яких є безумовним підтвердженням евтрофікації поверхневих водойм [11]. Небезпечність цих бактерій зумовлена їх здатністю продукувати специфічні токсини (ціанотоксини), які мають направлені біологічні ефекти (нейротоксини, гепатоксини тощо) [13]. Зазначене має повне відношення до озер Українського Придунав'я, зокрема оз. Кагул, які влітку потерпають від надмірного «цвітіння» ціанобактерій внаслідок евтрофікації, що показано нами в попередніх роботах [3, 4]. Слід зазначити, що ця проблема, як міждисциплінарна, досі залишається поза увагою вітчизняних науковців. Це стосується, зокрема, вивчення біологічних ефектів ціанотоксинів на теплокровних тварин та екстраполяції такого впливу на людину. Тому мета роботи полягала в комплексній фізіолого-гігієнічній оцінці структурно-функціональних змін в організмі здорових щурів, які споживали в якості питної воду оз. Кагул.

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

Зразки води оз. Кагул у 3-х повтореннях відбирали 23, 24 липня 2014 р. Перед проведенням досліджень води на лабораторних тваринах виконано фізико-хімічні, санітарно-хімічні та альгологічні дослідження за відповідними методиками [7].

Ідентифікацію ціанобактерій проводили шляхом прямої мікроскопії краплі води за відповідною методикою [8]. Статистичну обробку проводили параметричними методами з використанням програмного забезпечення Excel 2010 (Microsoft Inc., США).

Експериментальні дослідження проведено на 30 білих щурах самицях лінії Вістар аутбредного розведення з масою тіла 150 – 200 г. Під час всього періоду досліду тварини знаходились на постійному стандартному харчовому та питному

режимі в умовах утримання їх у віварії ДУ «УкрНДІ МРтаК МОЗ України». Дослідження над тваринами проводились згідно з існуючими правовими документами [6, 10].

Експериментальні дані порівнювали з подібними показниками інтактних щурів (контрольна група). Щурів було розподілено на 2 групи. Перша — контрольна група порівняння (12 інтактних тварин). Тварини другої (дослідної) групи (18 тварин) вживали воду оз. Кагул у режимі *ad libera* (вільного доступу). Тривалість експерименту становила 30 дб.

Досліджували такі параметри: функціональний стан центральної нервової системи та вегетативної нервової системи у приладі «відкрите поле», функціональної активності ЦНС (тіопенталова проба), стан імунітету (циркулюючі імунні комплекси /ЦІК/, гетерогенні антитіла /ГА/), антитіла печінки, антитіла мозку) і показників периферичної крові, стан функціональної активності нирок.

Методики фізіологічних та імунологічних досліджень викладено у відповідному документі [5].

Отриманий матеріал обробляли статистичними методами непрямих різниць. Вірогідними змінами вважались ті, що знаходились за таблицями Стьюдента в межі вірогідності  $<0,05$  [1].

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Результати фізико-хімічних та санітарно-хімічних досліджень (табл. 1, 2), які оцінювали на відповідність вимогам чинних нормативних документів ДСТУ 4808:2007 [2] та СанПіН № 4630-88 [9], свідчать, що вода оз. Кагул за основними фізико-хімічними та санітарно-хімічними показниками відповідала чинним вимогам ДСТУ 4808:2007 до джерел 1-2 класу якості [2] та повністю відповідала вимогам СанПіН № 4630-88 [9]. Винятком є показники азоту амонійного, азоту нітритного та загального органічного вуглецю, які за ДСТУ 4808:2007 нормуються для джерел 3 класу якості.

**Результати фізико-хімічних досліджень води оз. Кагул, min – max (Me)**

Показник	Результати	Норматив за [2]	Норматив за [9]
Запах, бали	2/3	< 2 (1)	н/н
Прозорість, см	9,7-10,2(10,1)	н/н	20
Кольоровість, град.	10,7-11,9(11,4)	< 20 (2)	н/н
Каламутність, мг/дм <sup>3</sup>	21,8-22,3 (22,0)	< 20 (1)	н/н
Водневий показник, од. рН	7,92-8,43 (8,14)	6,9-7,5 (1-3)	6,5-8,5 (в)
Окислюваність перм., мгО <sub>2</sub> /дм <sup>3</sup>	11,8-12,6 (12,0)	< 3 (1,2)	н/н
Лужність, мг-екв/дм <sup>3</sup>	2,98-3,13 (3,04)	< 1,5 (2)	н/н
Жорсткість, мг-екв/дм <sup>3</sup>	3,67-3,87 (3,73)	<3 (2)	н/н
Кальцій, мг/дм <sup>3</sup>	23,7-25,1 (24,8)	н/н	н/н
Магній, мг/дм <sup>3</sup>	29,5-30,7 (30,3)	< 10 (2)	н/н
Натрій + калій, г/дм <sup>3</sup>	66,8-68,2 (67,6)	н/н	200,0
Хлорид-іони, мг/дм <sup>3</sup>	87,6-89,4 (88,4)	< 30 (1)	350 (в)
Сульфат-іони, мг/дм <sup>3</sup>	32,1-45,3 (43,0)	< 40 (1,2)	500 (в)
Гідрокарбонат-іони, мг/дм <sup>3</sup>	183,4-188,9 (185,5)	н/н	н/н
Сухий залишок, мг/дм <sup>3</sup>	419,3-428,4 (422,0)	< 400 (1)	1000 (в)

Примітка: у дужках значень за нормативом [2] клас якості води цього джерела.

У зразках води оз. Кагул вміст хлорорганічних пестицидів (ХОП) знаходився за межею чутливості прилада, а саме (мг/дм<sup>3</sup>): ліндан < 0,00016; гептахлор < 0,00023; ДДЕ <0,00049; ДДД<0,00069; ДДТ< 0,00107.

Результати виявлення ціанобактерій у воді оз. Кагул представлено в таблиці 3. Слід зазначити високі рівні *Aphanocapsa pulverea*, які є ознакою «цвітіння» води.

**Результати санітарно-хімічних досліджень води оз. Кагул, min – max (Me)**

Показник	Результати	Норматив за [2]	Норматив за [9]
Азот амонійний, мг/дм <sup>3</sup>	0,408-0,414 (0,412 <sup>3</sup> )	<0,1	2,0
Азот нітритний, мг/дм <sup>3</sup>	0,035- 0,041 (0,039 <sup>3</sup> )	<0,002	3,3
Азот нітратний, мг/дм <sup>3</sup>	0,097-0,101 (0,099 <sup>1</sup> )	<0,20	45,0
Нафтопродукти, мг/дм <sup>3</sup>	0,018-0,022 (0,020 <sup>2</sup> )	<0,01	0,3
Феноли, мкг/дм <sup>3</sup>	5,1-5,5 (5,3 <sup>2</sup> )	<1	<5
Загальний органічний вуглець, мг/ дм <sup>3</sup>	18,63-18,69 (18,65 <sup>3</sup> )	<5,0	н/н

Примітка: надстроковий індекс - клас якості води цього джерела за нормативом [2].

## Видовий спектр ціанобактерій у воді оз. Кагул

Вид ціанобактерії	Кількість клітин/дм <sup>3</sup>		
	min	max	Me
<i>Aphanizomenon flos-aquae</i>	285000	323000	312000
<i>Aphanocapsa pulverea</i>	1187000	2227000	2130000
<i>Oscillatoria planctonica</i>	87000	123000	108000

Результати експериментальних досліджень на лабораторних тваринах показують таке.

Оцінка стану функціональної активності ЦНС і ВНС за допомогою методу «відкритого поля» виявила зміни основних показників цієї активності. У таблиці 4 подано виявлені зрушення.

Як свідчать дані таблиці 4, тварини, що вживали воду оз. Кагул, характеризувалися підвищенням рухової активності. При цьому збільшувалася не тільки кількість пересічених квадратів, але й число вертикальних стійок і заглядання в нірки, тобто мало місце посилення орієнтовно-дослідницької активності. Зміна цих

двох інтегративних показників свідчить про зростання функціональної активності ЦНС піддослідних тварин. У той же час, число завмирань, фіксоване у піддослідних тварин, а також тривалість кожного завмирання залишаються на рівні контролю. Те ж можна сказати про кількість і тривалість грумінгів, а також про кількість болюсів, що залишаються тваринами за час проведення проби «відкрите поле». Збереження інтегративних показників (зміщеної та емоційної активності) на рівні норми свідчить про відсутність впливу води оз. Кагул на активність ВНС.

Таблиця 4

## Вплив води оз. Кагул на функціональний стан ЦНС та ВНС здорових щурів

Показники	Контрольна група (M <sub>1</sub> ± m <sub>1</sub> )	Дослідна група (M <sub>2</sub> ± m <sub>2</sub> )	p
Рухова активність, n	2,33 ± 0,41	3,45 ± 0,03	< 0,05
Орієнтувально-дослідницька поведінка, n	34,53 ± 2,51	59,19 ± 0,43	< 0,001
Зміщена активність, n	4,93 ± 0,83	5,71 ± 0,09	> 0,2
Емоційна активність, n	8,47 ± 1,13	7,82 ± 0,13	> 0,5

Примітки: (M<sub>1</sub> ± m<sub>1</sub>) та (M<sub>2</sub> ± m<sub>2</sub>) — середні арифметичні з похибками показників; n — кількість рухів тварин у приладі «відкрите поле»; p — вірогідність.

Результати оцінки функціональної активності ЦНС тіопенталовою пробю наведено в таблиці 5.

Дані таблиці 5 показують, що у піддослідних тварин зростає час засинання і скорочується тривалість медикаментозного сну. Ці зміни свідчать про активацію діяльності ЦНС, що відповідає даним проби «відкрите поле». Слід також

зазначити, що подовження часу засинання і скорочення медикаментозного сну свідчить про підвищену активність детоксикаційної функції печінки, яка здійснює метаболізм тіопенталу. Це, в умовах дії ксенобіотиків, свідчить про посилення захисту організму, але тривала активізація цих механізмів створює можливість їх виснаження.

Таблиця 5

## Зміни показників тіопенталової проби у здорових щурів під впливом води оз. Кагул

Показники	Контроль (M <sub>1</sub> ± m <sub>1</sub> )	Дослід (M <sub>2</sub> ± m <sub>2</sub> )	p
Час засинання, хв.	2,33 ± 0,11	2,75 ± 0,01	< 0,05
Тривалість медикаментозного сну, хв	116,51 ± 0,26	80,35 ± 0,80	< 0,001

Примітки: (M<sub>1</sub> ± m<sub>1</sub>) та (M<sub>2</sub> ± m<sub>2</sub>) — середні арифметичні з похибками показників; p — вірогідність.

Вживання як питної здоровими щурами води оз. Кагул супроводжувалося змінами показників

червоної і білої крові, а також певними зрушеннями стану імунітету (табл. 6).

Таблиця 6

**Стан показників імунітету, білої і червоної крові у щурів, які одержували воду оз. Кагул (M±m)**

Показник	Контроль	Дослід	p
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /дм <sup>3</sup>	3,91 ± 0,09	4,04 ± 0,09	> 0,5
Гемоглобін, г/дм <sup>3</sup>	135,78 ± 2,60	143,11 ± 2,37	> 0,5
Кольоровий показник, ум. од.	1,05 ± 0,03	1,06 ± 0,12	> 0,5
ШОЕ, мм/год	1,30 ± 0,11	1,30 ± 0,15	> 0,5
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>	6,50 ± 0,56	9,63 ± 0,39	< 0,001
Лімфоцити, %	77,7 ± 1,11	81,0 ± 1,15	> 0,5
Нейтрофіли, %	15,7 ± 0,92	11,30 ± 1,14	> 0,5
Ацидофіли, %	3,30 ± 0,35	3,80 ± 0,35	> 0,5
Моноцити, %	3,30 ± 0,20	3,90 ± 0,12	> 0,5
ЦК, г/дм <sup>3</sup>	4,95 ± 0,14	4,30 ± 0,12	< 0,005
ГА, ум. од.	5,40 ± 0,90	5,40 ± 0,73	> 0,5
Антитіла печінки, ум. од.	0	4,0 ± 2,21	> 0,5
Антитіла мозку, ум. од.	0	0	-

Встановлено, що споживання щурами води оз. Кагул практично не впливає на показники червоної крові, за винятком деякого підвищення кількості гемоглобіну. Можна вважати, що під впливом ксенобіотиків води відбувається активація синтезу гемоглобіну і, можливо, прискорюється зміна еритроцитів. З боку білої крові відзначається деяке збільшення вмісту лімфоцитів, ацидофілів і моноцитів. Це свідчить про підвищення можливостей розвитку сенсibilізації організму щурів та специфічного фагоцитозу, а зниження числа нейтрофілів говорить про ослаблення клітинного імунітету у піддослідних тварин. У той же час відзначається тенденція до деякого зменшення вмісту ЦК в плазмі крові, що на тлі збереження рівня ГА можна розглядати як прояви дисбалансу та розладу гуморальної складової імунної відповіді. Результатом такого дисбалансу може бути посилення спонтанних запальних процесів у різних органах та тканинах щурів. Поява антитіл до печінки свідчить про розгортання аутоімунних процесів в організмі піддослідних щурів. Базою для розгортання цих процесів може бути функціональне переваж-

таження детоксикаційної функції печінки, пов'язана з цим альтерація гепатоцитів і схильність до сенсibilізації лімфоїдного пулу білої крові.

Споживання щурами води оз. Кагул впливало на іонообмінні функції нирок і практично не міняло їх видільну й сечоутворюючу функції. Результати відповідних досліджень представлено в таблиці 7.

Згідно з цими даними, тривале споживання води оз. Кагул не впливає на обсяг добового діурезу піддослідних тварин. Такий стан речей пов'язано зі збереженням у незмінному стані і швидкості клубочкової фільтрації та відсотку каналцевої реабсорбції. Не виявляє ця вода впливу й на екскреторну функцію нирок – вміст сечовини й креатиніну в сечі близький до контролю. Зміни стосуються, як згадано вище, іонорегулюючої функції нирок, що проявляється посиленням екскреції калію і хлорид-іонів. Посилення виведення калію може пояснювати підвищення функціональної активності ЦНС, тому що калій сприяє підтримці активності гальмівних процесів.



### Вплив води оз. Кагул у режимі вільного доступу на функціональний стан нирок здорових щурів

Показники	Контрольна група ( $M_1 \pm m_1$ )	Дослідна група ( $M_2 \pm m_2$ )	p
Добовий діурез, мл/дм <sup>2</sup> поверхні тіла	1,13 ± 0,19	1,46 ± 0,01	> 0,2
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/(дм <sup>2</sup> · хв)	0,11 ± 0,01	0,011 ± 0,001	—
Канальцева реабсорбція, відсоток до фільтрації, %	99,23 ± 0,07	99,14 ± 0,002	> 0,5
Виведення креатиніну, ммоль	0,011 ± 0,001	0,0012 ± 0,00001	> 0,5
Виведення сечовини, ммоль	0,65 ± 0,09	0,75 ± 0,009	> 0,5
pH добової сечі, од. pH	6,90 ± 0,03	6,84 ± 0,02	> 0,5
Концентрація іонів калію в добовій сечі, ммоль/л	70,00 ± 0,37	196,57 ± 1,02	> 0,05
Добова екскреція іонів калію, ммоль	0,08 ± 0,01	0,16 ± 0,002	< 0,01
Концентрація іонів натрію в добовій сечі, ммоль/л	135,23 ± 18,01	98,73 ± 0,38	> 0,05
Добова екскреція іонів натрію, ммоль	0,15 ± 0,03	0,15 ± 0,002	—
Концентрація хлорид-іонів у добовій сечі, ммоль/л	231,27 ± 17,46	234,93 ± 1,91	> 0,5
Добова екскреція хлорид-іонів, ммоль	0,22 ± 0,02	0,32 ± 0,004	< 0,001

#### ВИСНОВКИ

1. Результати фізико-хімічних та санітарно-хімічних досліджень води оз. Кагул свідчать про її відповідність вимогам чинних нормативних документів, за винятком азоту амонійного, азоту нітритного та загального органічного вуглецю.

2. У воді оз. Кагул виявлено 3 види ціанобактерій, зокрема високі рівні *Aphanocapsa pulverea*, яка викликає «цвітіння» води.

3. Встановлено, що вживання здоровими щурами як питної води оз. Кагул викликає підвищення активності ЦНС, що може бути пов'язано з посиленням виведенням калію і хлорид-іонів з організму; деяке підвищення можливостей розвитку сенсibiliзації організму щурів та специ-

фічного фагоцитозу, певні прояви дисбалансу та розладу гуморальної складової імунної відповіді та розгортання аутоімунних процесів в організмі.

4. Зважаючи на відсутність гігієнічно значущих концентрацій антропогенних забруднювачів, можна з певною часткою вірогідності вважати, що виявлені біологічні ефекти є наслідком дії ціанотоксинів, які продукується виявленими ціанобактеріями.

5. Слід вважати за необхідне розширення та продовження досліджень ціанобактерій у контекстах їх виявлення у воді, ідентифікації ціанотоксинів, впливу цих ксенобіотиків на стан теплових тварин та людини.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. Ю.А. Данилова; под ред. Н.Е. Бузикашвили и Д. В. Самолова. — М.: Практика, 1999. — 459 с.

2. Джерела централізованого питного водопостачання. Гігієнічні та екологічні вимоги щодо якості води і правила вибирання : ДСТУ 4808-2007. — К.: Держспоживстандарт України, 2007. — [Чинний від 01.01.2009]. — 36 с.

3. Ковальчук Л.Й. Гігієнічна оцінка евтрофікації поверхневих вод Укрїнського Придунав'я / Л.Й. Ковальчук, А.В. Мокієнко // Вісник Укр. мед.

стомат. академії. — 2014. — Т.14, вип. 4(48). — С. 73 — 78. — [Актуальні проблеми сучасної медицини].

4. Ковальчук Л.И. Гигиеническая оценка цианобактерий озер Украинского Придунавья / Л.И. Ковальчук, А.В. Мокиенко, Д.А. Нестерова // Досягнення біології та медицини. — 2014. — №2. — С. 10 — 14.

5. Методичні рекомендації з методів досліджень біологічної дії природних лікувальних засобів та преформованих засобів: мінеральні природні лікувально-столові та лікувальні води, напої на їх основі; штучно-мінералізовані води; пелюди, розсоли, глини, воски та

препарати на їхній основі: Затверджено наказом МОЗ України від 28.09.2009р. за № 692. – К., 2009.— 117 с.

6. Наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. № 249. // Офіційний вісник України від 06.04.2012. — № 24. — С. 82; ст. 942, код акта 60909/2012.

7. Посібник з методів досліджень природних та преформованих лікувальних засобів: мінеральні природні лікувально-столові та лікувальні води, напої на їх основі; штучно-мінералізовані води; пелоїди, розсоли, глини, воски та препарати на їхній основі / Н.О. Алексєєнко, О.С. Павлова, Б.А. Насібуллін, А.С. Ручкина. — Ч. 3. — Одеса: ЮНЕСКО-СОЦІО, 2002. — 114 с.

8. Радченко И.Г. Практическое руководство по сбору и анализу проб морского фитопланктона: учеб.-метод. пособие для студ. биол. специальностей ун-тов / И.Г. Радченко, В.И. Капков, В.Д. Федоров. — М.: Мордвинцев, 2010. — 60 с.

9. Санитарные правила и нормы охраны поверхностных вод от загрязнения. СанПиН № 4630 – 88. – М. : МЗ СССР, 1988. – 69 с.

10. Directive 2010/63/ EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance) // Official J. L 276, 20.10.2010. — P. 0033 — 0079.

11. Global warming and hepatotoxin production by cyanobacteria: What can we learn from experiments? / R. El-Shehawy, E. Gorokhova, F. Fernández-Piñas, F. F. del Campo // Water Research. – 2012. – Vol. 46, N 5. – P. 1420 – 1429.

12. Guidelines for drinking water quality. – The 4th ed. – Recommendations. – World Health Organisation. – Geneva, 2011. – Vol. 1. – 541 p.

13. Toxins of cyanobacteria: Review / M.E. van Apeldoorn, H. P. van Egmond, G. J. A. Speijers [et al.] // Mol. Nutr. Food Res. – 2007. – Vol. 51. – P. 7 – 60.

## REFERENCES

1. Glants S. [Medical and biologic statistics. Trans. from English Ju.A. Danilov, under the editor of N.E. Buzikashvili and D.V. Samolova]. M: practice, 1999;459. Russian.

2. [Sources of the Centralized Drinking Water Supply. Hygienic and Ecological Requirements as to the Quality of Water and the Rules for Its Samplings: State Standards 4808-2007].Kiev: Sttae Standard of Ukraine, 2007;36. Ukrainian.

3. Kovalchuk LI, Mokienko AV. [hygienic an estimation of eutrophication Ukrainian Danube region superficial reservoirs]. Actual problems of modern medicine: the Bulletin of the Ukrainian medical stomatologic academy. 2014;14(4,48):73-78. Ukrainian.

4. Kovalchuk LI, Mokienko AV, Nesterova DA. [Hygienic estimation of cyanobacteria of Ukrainian Danube region lakes]. Biology and medicine achievements. 2014;2:10-14. Russian.

5. [Methodical recommendations about methods of researches of biological action of natural medical means and preforms means: mineral natural medical-table and medicinal waters, drinks on their basis; artificial-mineralization waters; muds, brines, clay, waxes and preparations on their basis: Confirmed by the order of Ministry of Health of Ukraine from 28.09.2009 N 692]. Kiev, 2009;117. Ukrainian.

6. [The Order of the Ministry of education and science, youth and sports of Ukraine from 01.03.2012 N 249. The Official bulletin of Ukraine from 06.04.2012. - N 24]. 2012;82:942. Ukrainian.

7. Alexeenko NO, Pavlova OS, Nasibullin BA, Ruchkina AS. [textbook on methods of researches of biological action of natural medical means and preform means: mineral natural medical-table and medicinal waters, drinks on their basis; artificial-mineralization waters; muds, brines, clay, waxes and preparations on their basis]. Part 3. Odesa: UnesCo-Socio, 2002;114. Ukrainian.

8. Radchenko IG, Kapkov VI, Fedorov VD. [Practical guidance on gathering and the analysis of tests of a sea phytoplankton. The studies-methodical textbook for students of biological specialities of universities].M: Mordvincev, 2010;60. Russian.

9. [Sanitary Rules and Norms of the Superficial Waters Protection from Pollution. Sanitary Rules and Norms N 4630 – 88]. Moscow: Ministry of Healt Care Of the USSR, 1988;69. Russian.

10. Directive 2010/63/ EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance). Official Journal L 276, 20.10.2010:0033-0079.

11. El-Shehawy R, Gorokhova E, Fernández-Piñas F, del Campo FF. Global warming and hepatotoxin production by cyanobacteria: What can we learn from experiments? Water Research. 2012;46(5):1420-9.

12. Guidelines for drinking water quality. The 4nd ed. Recommendations. World Health Organisation. Geneva. 2011;1:541.

13. van Apeldoorn ME, van Egmond HP, Speijers GJA, [et al.] Toxins of cyanobacteria. Review. Mol. Nutr. Food Res. 2007;51:7-60.

Стаття надійшла до редакції  
24.06.2014

УДК 616.711-002-036.83:615.825

**М.В. Манин**<sup>1</sup>,  
**В.В. Абрамов**<sup>1</sup>,  
**О.Б. Неханевич**<sup>1</sup>,  
**П.А. Хаитов**<sup>2</sup>,  
**Н.И. Каптелов**<sup>2</sup>,  
**И.В. Сысенко**<sup>2</sup>

### АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДОРСОПАТИЯМИ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»<sup>1</sup>  
кафедра физической реабилитации, спортивной медицины и валеологии  
(зав. – к. мед. н., доц. О.Б. Неханевич)

ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина

КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова»<sup>2</sup>

пл. Октябрьская, 14, Днепропетровск, 49005, Украина

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

department of physical rehabilitation, sports medicine and valeology

Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

SE «Dnipropetrovsk regional clinic named after I.I. Mechnikova»<sup>2</sup>

October`s sq. 14, Dnipropetrovsk, 49005, Ukraine

e-mail: olegmed@inbox.ru

**Ключевые слова:** дорсопатии поясничного отдела позвоночника, реабилитация, лечебная физкультура

**Key words:** lumbar spine dorsopathy, rehabilitation, medical physical culture

**Реферат.** Аналіз структури захворюваності дорсопатіями поперекового відділу хребта у пацієнтів працездатного віку. Манин М.В., Абрамов В.В., Неханевич О.Б., Хаїтов П.О., Каптелов М.І., Сисенко І.В. Метою дослідження був аналіз структури захворюваності дорсопатіями поперекового відділу хребта серед працездатного населення Дніпропетровської області для обґрунтування диференційованого підходу до вибору методики ЛФК. У статті проаналізована структура захворюваності на дорсопатії у 371 пацієнта в період 2009-2013 рр. У роботі представлений аналіз найбільш частих морфологічних змін у структурах хребта, їх локалізація та особливості клінічного перебігу. Виявлений зв'язок клінічних проявів дорсопатій зі структурними змінами хребта, стажем захворювання, визначена ефективність реабілітації засобами лікувальної фізкультури залежно від якісних та кількісних ознак захворювання. Результати дослідження вказують, що понад 40% пацієнтів знаходились на повторному лікуванні, клінічна маніфестація у 62% хворих спостерігалась у найбільш працездатному віці (від 30 до 60 років), відповідно до стажу захворювання збільшувалась кількість загострень на рік, у 57,5% призначення ЛФК обмежувалось у зв'язку з розвитком супутньої патології, у 40% випадків на фоні позитивної динаміки больового синдрому відмічались недостатні зміни в об'ємі рухів хребта протягом лікування. Це свідчить про необхідність розробки алгоритму диференційованого підходу до вибору засобів ЛФК при лікуванні дорсопатій поперекового відділу хребта.

**Abstract.** Analysis of structure of lumbar spine dorsopathy morbidity in able-bodied age patients. Manin M.V., Abramov V.V., Nekhanovich O.B., Khaitov P.A., Kaptelov N.I., Sysenko I.V. The analysis of structure of lumbar spine dorsopathy morbidity among able-bodied population of the Dnepropetrovsk area for substantiation of differentiated approach to the choice of exercise therapy methods was a research objective. The structure of dorsopathy morbidity in 371 patients in 2009-2013 period is analysed in the work. The paper presents analysis of the most frequent morphological changes in the structures of the spine, their localization and clinical course. Link of clinical manifestations of dorsopathy with structural changes of the backbone, the disease experience is revealed, efficiency of rehabilitation by means of physiotherapy exercises depending on qualitative and quantitative signs of disease is defined. Results of the research specify that more than 40% of patients were on repeated treatment, clinical manifestation in 62% of patients was observed at the most able-bodied age (from 30 to 50 years), according to the disease experience number of aggravations per a year increased, in 57,5% of cases administration of medical physical culture was limited due to development of an accompanying pathology, in 40% of cases against positive dynamics of painful syndrome insufficient changes in volume of movements of the spine segments throughout treatment were marked. It testifies to necessity of working out algorithm of differentiated approach to the choice of means medical physical culture in treatment of lumbar spine dorsopathy.

Актуальность выбранной тематики продиктована тесной связью патологии позвоночника с

показателями качества жизни, работоспособности и инвалидизации населения. Многочисленные

эпидемиологические исследования показывают, что эпизоды неспецифической мышечно-скелетной боли в течение жизни беспокоят 60-85 % населения [1, 2, 4, 5]. Причинами стойкой утраты работоспособности у лиц с заболеваниями периферической нервной системы в 80% случаев являются вертеброгенные поражения [9, 10, 11]. Болевые синдромы в нижней части спины (более 70 % случаев дорсалгии) связаны с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника и в общей структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности занимают в Украине второе место (уступая только респираторным инфекциям), что имеет огромное клиническое, социальное и экономическое значение для общества [6]. Выраженные клинические проявления наблюдаются преимущественно в период активной трудовой деятельности (возраст 20-50 лет) и представляют собой одну из самых частых причин временной нетрудоспособности, а также выхода на инвалидность, при этом экономические затраты занимают первое место среди затрат на лечение среди всех других заболеваний нервной системы [1, 3]. Многочисленные данные статистики свидетельствуют об отсутствии тенденции к уменьшению заболеваемости на протяжении последних лет [2, 7, 12, 13]. Высокая инвалидизация лиц трудоспособного возраста вследствие поражений опорно-двигательной системы побудила экспертов ВОЗ объявить 2000-2010 гг. декадой костно-суставных болезней (The Bone and Joint Decade, Geneva, 2000-2010) [14].

В различных литературных источниках приводятся разноречивые данные относительно взаимосвязи выраженности клинических проявлений с морфологическими изменениями в структурах позвоночника, возрастом, стажем заболевания, отдаленных результатов хирургического лечения, что дает повод к дальнейшему изучению структуры заболеваемости дорсопатиями.

Данная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской темы «Медико-биологическое обеспечение физической реабилитации, спортивных и оздоровительных тренировок» (№ 0113U007653) кафедры физической реабилитации, спортивной медицины и валеологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Цель работы – проанализировать структуру заболеваемости дорсопатиями поясничного отдела позвоночника среди трудоспособного населения Днепропетровской области для

обоснования дифференцированного подхода к выбору методики ЛФК.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами были отобраны методом случайной выборки и проанализированы данные 371 пациента, которые находились на лечении в отделении лечебной физкультуры КУ «Днепропетровская областная больница им. И.И. Мечникова» г. Днепропетровска с диагнозом дорсопатия за период с 2010 г. по 2013 г. Методом выкопировки из историй болезни мы получили данные о структуре заболеваемости дорсопатиями, возрасте, поле пациентов, длительности заболевания, характере и локализации морфологических изменений, функциональных нарушениях и синдромах заболевания: болевом, мышечно-тоническом (МТ), статико-динамических нарушений (СДН) и их динамики в процессе лечения. Проанализированы данные об эффективности реабилитации при ограничении назначения ЛФК в связи с наличием сопутствующих заболеваний. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета лицензионных программ STATISTIKA (6.1, серийный номер AGAR909E415822FA). Анализировали вид распределения показателей при помощи W-критерия Шапиро-Уилка. Определяли достоверности различий между показателями с учетом типа распределения при помощи T-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни и критерия распределения (хи-квадрат Пирсона). Пороговым уровнем статистической значимости брали  $p < 0,05$  [8].

Работа проводилась с учетом нормативных документов комиссии по медицинской этике, разработанной с учетом положений конвенции Совета Европы «О защите прав человека в аспекте биомедицины» (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской организации (2008 г.).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ динамики поступлений на лечение пациентов с дорсопатиями указал на то, что их количество за последние пять лет увеличилось в 1,9 раза (табл. 1).

Наиболее часто дорсопатии встречались у трудоспособной категории населения (от 30 до 60 лет – 62,2 %), что имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение (табл. 2).

Таблица 1

## Динамика поступлений пациентов с дорсопатиями (n=341)

Год	2009	2010	2011	2012	2013
%	13,8	16,7	23,2*	24,0*	22,3*

Примечание. \* – (p<0,05).

Также нами были проанализированы данные о наиболее часто вовлекаемых в патологический процесс отделах позвоночника. Среди выбранных 371 пациентов дорсопатии поясничного отдела позвоночника в виде основного диагноза выставлены в 341 случае, что составило 91,1%, в

5,9% – поражен шейный отдел, в 3,0% – грудной отдел позвоночника.

При более детальном анализе установлено, что на повторном лечении находилось 40,0% пациентов. Из них 71,4% имели стаж заболевания более 5 лет (табл. 3).

Таблица 2

## Распределение пациентов с дорсопатиями по возрастным группам (n=341)

Возраст, лет	18-30	31-40	41-50	51-60	61-70	>70
Количество пациентов, %	6,5	16,0	23,5*	22,7	19,9	11,4
Количество пациентов с обострениями более 2 раз в год, %	0	0	35,0*	35,1*	12,0	17,9

Примечание. \* – p<0,05.

При этом отмечался значительный рост обострений после 10-летнего стажа заболевания, который наиболее часто приходился на возраст 41-60 лет (70,1%).

Наличие более двух обострений в год обуславливает до двух месяцев нетрудоспособности, что является социально значимым фактором, учитывая распределение данной категории

пациентов на наиболее трудоспособный возраст (41-60 лет).

Наиболее частыми клиническими проявлениями при дорсопатиях были: болевой синдром, МТ синдром и синдром СДН. При поступлении жалобы на боль предъявляли 97,9% пациентов. В процессе лечения отмечалась положительная динамика болевого синдрома (табл. 4).

Таблица 3

## Распределение больных по стажу заболевания и повторности лечения (n=139)

Стаж заболевания, лет	менее 3	3-5	5-10	Более 10
Повторность лечения, %	12,3	16,4	25,5	45,8*

Примечание. \* – p<0,05.

Таблиця 4

**Динамика болевого синдрома (n=341)**

Болевой синдром	Нет	Слабый	Умеренный	Выраженный
До лечения	2,1% (6)	44,5%(153)	40,2% (137)	13,2% (45)*
После лечения	4,1% (11)	59,9% (204)	32,8% (112)	4,1% (14)

Примечание. \* – p<0,05.

Данные таблицы 4 указывают на незначительное уменьшение умеренного болевого синдрома после лечения (с 40,2% до 32,8%) при достоверном снижении выраженного болевого синдрома более чем в три раза (с 13,2% до 4,1%, p<0,05), что может говорить о достаточно

эффективном медикаментозном влиянии на воспалительный процесс.

СДН (нарушения объема движений) были выявлены до лечения у 90,9% пациентов. В процессе лечения распределение пациентов по СДН представлены в таблице 5.

Таблиця 5

**Распределение больных по степени нарушения объема движения в поясничном отделе позвоночника (n=310)**

Нарушение объема движения	1 степень	2 степень	3 степень
До лечения	7,9%	45,7%	37,3%
После лечения	24,2%	46,6%	20,1%*

Примечание. \* – p<0,05.

Изменения объема движений в позвоночнике является одним из наиболее показательных критериев эффективности ЛФК. В процессе лечения у 66,7% больных сохранялись функциональные блоки позвоночно-двигательных сегментов II и III степени, что свидетельствует о малоэффективном влиянии стандартного лече-

ния на СДН. Так, среди пациентов с I ст. СДН отсутствие динамики отмечалось в 41,4%, со II ст. – в 45,5%, с III ст. – в 43,0% случаев.

Анализ распределения больных в зависимости от анатомической локализации структурных изменений представлен в таблице 6.

Таблиця 6

**Распределение больных в зависимости от анатомической локализации структурных изменений межпозвонковых дисков (n=341)**

Локализация	L1-L2	L2-L3	L3-L4	L4-L5	L5-S1
Грыжа	1,8%	2,3%	6,2%	24,0%*	29,3%*
Протрузия	7,3%	16,4%	44,9%	63,9%*	49,3%*

Примечание. \* – p<0,05.

Наиболее часто протрузии (63,9% и 49,3%) и грыжи (24,4% и 29,3%) межпозвоночных дисков встречались в позвоночно-двигательных сегментах L4-L5, L5-S1 соответственно. Это сочетается с клиническими проявлениями в виде радикулопатий (L5 – 31,37%, S1 – 37,2 %) и люмбаго (31,1%), что при составлении комплексов лечебной физкультуры может послужить основанием для акцентирования внимания на вектор декомпрессионной разгрузки данных сегментов. Как основной диагноз, радикулопатия выставлена у 226 пациентов (66,3%). Из них множественные поражения (поражение двух и более корешков спинномозгового нерва) отмечались у 70 пациентов (20,5%). По локализации преобладали поражения сегментов L5 и S1 (68,6%).

Стенозирование спинномозгового и межпозвоночного канала во многом определяет выраженность клинических проявлений и играет большое значение при разработке тактики реабилитации с включением комплексов ЛФК. Наличие стенозирования спинномозгового канала отмечалось у 80 пациентов (23,5%). Стенозирование межпозвоночного (фораминального) канала отмечалось у 87 пациентов (25,5%).

Среди всех пациентов метод ЛФК назначили в 42,5 % случаев. Ограничение применения ЛФК было обусловлено наличием сопутствующих заболеваний: гипертонической болезни в 31,0% случаев, остеоартроза – 20,0%, сахарного диабета 2 типа – 9%.

## ВЫВОДЫ

Анализ структуры заболеваемости дорсопатиями поясничного отдела позвоночника среди пациентов трудоспособного возраста позволяет сделать следующие выводы:

1. Дорсопатии встречаются у наиболее трудоспособной категории населения, при этом поражается преимущественно поясничный отдел позвоночника.

2. Наличие более двух обострений в год обуславливает около двух месяцев нетрудоспособности, что является социально значимым фактором, учитывая распределение данной категории пациентов на наиболее трудоспособный возраст (41-60 лет).

3. Отмечается незначительное уменьшение умеренного болевого синдрома после лечения (с 40,2% до 32,8%) при достоверном снижении выраженного болевого синдрома более, чем в три раза (с 13,2% до 4,1%), что может говорить о

достаточно эффективном медикаментозном влиянии на воспалительный процесс.

4. После лечения, которое включало применение общепринятых (стандартных) комплексов ЛФК, нарушение объема движения и наличие функциональных блоков 2 и 3 степени сохранялось у 60% пациентов. Это свидетельствует о малоэффективном влиянии на статико-динамические нарушения, проявления функциональных блоков позвоночно-двигательных сегментов, морфологические изменения стандартного лечения.

5. Наиболее часто протрузии (63,9% и 49,3%) и грыжи (24,0% и 29,3%) межпозвоночных дисков встречались в позвоночно-двигательных сегментах L4-L5, L5-S1 соответственно. Это сочетается с клиническими проявлениями в виде радикулопатий (L5 – 31,4%, S1 – 37,2%) и люмбаго (31,1%), что при составлении комплексов лечебной физкультуры может послужить основанием для акцентирования внимания на вектор декомпрессионной разгрузки данных сегментов.

6. Стенозирование спинномозгового и межпозвоночного канала во многом определяет выраженность клинических проявлений и играет большое значение при разработке тактики реабилитации с включением комплексов ЛФК. Наличие первичных стенозов за счет склерозирования или вторичных (функциональных, динамических, за счет патологии межпозвоночного диска) определяет долгосрочность и тактику лечения с позиции применения ЛФК. В ретроспективных данных нет необходимого количества статистически достоверной информации о локализации стеноза и его характере, что определяет перспективу дальнейших исследований.

7. Среди всех пациентов метод ЛФК назначили в 42,5% случаев. Ограничение применения ЛФК было обусловлено наличием сопутствующих заболеваний: гипертонической болезни в 31,0% случаев, остеоартроза – 20,0%, сахарного диабета 2 типа – 9%.

Перспективой дальнейших исследований является разработка на основании полученных данных дифференцированного алгоритма построения программ реабилитации с учетом локализации морфологических изменений, качественных и количественных признаков тяжести заболевания у больных с дорсопатиями поясничного отдела позвоночника.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Епифанов В.А. Остеохондроз позвоночника (диагностика, лечение и профилактика): Руководство для врачей / В.А. Епифанов, А.В. Епифанов. – М.: Медпресс-информ, 2004. – 272 с.
2. Епифанов В.А. Остеохондроз позвоночника / В.А. Епифанов // Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. – 2005. – № 2 (11). – С. 26-34.
3. Жук П.М. Остеохондроз позвоночника. Лечение и профилактика / П.М. Жук, И.Н. Стельмах, А.З. Нычик. – К.: Книга-плюс, 2003. – 140 с.
4. Жулев Н.М. Остеохондроз позвоночника: Руководство для врачей / Н.М. Жулев, Ю.Д. Бадзгардзе, С.Н. Жулев. – СПб.: Изд-во Лань, 2001. – 592 с.
5. Мендель О.И. Дегенеративные заболевания позвоночника, их осложнения и лечение / О.И. Мендель, А.С. Никифоров // Рус. мед. журнал. – 2006. – Т. 14, № 4. – С. 34-39.
6. Смирнов А.Ю. Поясничный стеноз. Обзор литературы и анализ собственных наблюдений / А.Ю. Смирнов, Д.Р. Штульман, Г.Ю. Евзиков // Неврол. журнал. – 1998. – № 4. – С. 27-31.
7. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / под ред. В.П. Штока, О.С. Левина. – М.: МИА, 2006. – 520 с.
8. Халафян А.А. СТАТИСТИКА 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.
9. Lumbar spinal stenosis: Conservative or surgical management? A prospective 10-year study / T. Amundsen, H. Weber, H. Nordal [et al.] // Spine. – 2000. – Vol. 25. – P. 1424-1436.
10. Malmivaara A. Surgical or nonoperative treatment for lumbar spinal stenosis? A randomized controlled trial / A. Malmivaara, P. Slati, M. Heliovaara // Spine. – 2007. – Vol. 32. – P. 1-8.
11. Mense S. Pathophysiology of low back pain and transition to the chronic state – experimental data and new concepts / S. Mense // Schmerz. Der.–2001.–Vol. 15.–P. 413-420.
12. Tadokoro K. The prognosis of conservative treatments for lumbar spinal stenosis: Analysis of patients over 70 years of age / K. Tadokoro, H. Miyamoto, T. Shimomura // Spine. – 2005. – Vol. 30. – P. 2458-2463.
13. Wasiak R. Work disability and costs caused by recurrence of low back pain: longer and more costly than in first episodes / R. Wasiak, J. Kim, G. Pransky // Spine. – 2006. – Vol. 31, N 2. – P. 219-225.
14. Woolf A.D. The bone and joint decade 2000-2010 / A.D. Woolf // Ann. Rheumatic Disease. – 2000. – Vol. 59. – P. 81-82.

**REFERENCES**

1. Epifanov VA, Epifanov AV. [Osteochondrosis (diagnosis, treatment and prevention): A Guide for Physicians]. Moscow: «Medpress-inform». 2004;272. Russian.
2. Epifanov VA. [Osteochondrosis of spine]. Fizkultura v profilaktike, lechenii i reabilitatsii. 2005;2(11):26-34. Russian.
3. Zhuk PM, Stel'makh IN, Nychik AZ. [Osteochondrosis of spine. Treatment and prevention]. Kiev: «Kniga-plyus». 2003;140. Russian.
4. Zhulev NM, Badzgaradze YuD, Zhulev SN. [Osteochondrosis: A Guide for Physicians]. St. Petersburg: Izdatel'stvo Lan'. 2001;592. Russian.
5. Mendel' OI, Nikiforov AS. [Degenerative diseases of the spine, their complications and treatment]. Ruskiy meditsinskiy zhurnal. 2006;14(4):34-39. Russian.
6. Smirnov AYu, Shtul'man DR, Evzikov G.Yu. [Lumbar stenosis. Literature review and analysis of our own observations]. Nevrologicheskiy zhurnal. 1998;4:27-31. Russian.
7. Shtok VP, Levin OS, editors. [Reference to formulate a clinical diagnosis of the nervous system of diseases]. Moscow: MIA. 2006;520. Russian.
8. Khalafyan AA. [STATISTICA 6. Statistic analysis]. Moscow. «Binom-Press». 2007;512. Russian.
9. Amundsen T, Weber H, Nordal H. Lumbar spinal stenosis: Conservative or surgical management? A prospective 10-year study. Spine. 2000;25:1424-36.
10. Malmivaara A, Slati P, Heliovaara M. Surgical or nonoperative treatment for lumbar spinal stenosis? A randomized controlled trial. Spine. 2007;32:1-8.
11. Mense S. Pathophysiology of low back pain and transition to the chronic state – experimental data and new concepts. Schmerz. Der. 2001;15:413-20.
12. Tadokoro K, Miyamoto H, Shimomura T. The prognosis of conservative treatments for lumbar spinal stenosis: Analysis of patients over 70 years of age. Spine. 2005;30:2458-63.
13. Wasiak R, Kim J, Pransky G. Work disability and costs caused by recurrence of low back pain: longer and more costly than in first episodes. Spine. 2006;31(2):219-25.
14. Woolf AD. The bone and joint decade 2000-2010. Annals of Rheumatic Disease. 2000;59:81-2.

Стаття надійшла до редакції  
23.10.2014





УДК 616.728.2 – 089.843(09)

**А.Е. Олейник**

## ВЕХИ ЭВОЛЮЦИИ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»  
кафедра травматологии и ортопедии  
(зав. – член-кор. НАМН Украины, д. мед. н., проф. А.Е. Лоскутов)  
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина  
SE «Dnepropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine  
email: alex\_oleynik@mail.ru

**Ключевые слова:** история эндопротезирования

**Key words:** history of joint replacement

**Реферат.** Віхи еволюції тотального ендопротезування кульшового суглоба. Олійник О.Є. У наведеній статті висвітлені найбільш важливі періоди історії розвитку ендопротезування кульшового суглоба. Ендопротезування - це заміна патологічно зміненого суглоба на штучний аналог, який називається ендопротезом. Особлива увага приділена виникненню та розвитку ідей, підходів і принципів ендопротезування, а також матеріалу й конструкції імплантатів. Часовий період, описаний у статті, охоплює всю історію ендопротезування від перших спроб заміни суглобів до наукового обґрунтування й створення сучасної інфраструктури виробництва ендопротезів. Поряд зі світовою практикою наведена історія ендопротезування в СРСР та СНД. Наголошується на суттєвих науково-практичних досягненнях у розвитку вітчизняного ендопротезування. Розроблені та виготовлюються декілька модифікацій кульшового суглоба, а також ендопротези плечового, гомілкостопного, голівки променевої кістки. Проводяться роботи з вдосконалення конструкцій імплантатів, виконується розробка ендопротезів суглобів інших локалізацій. Дослідження мають різнонаправлений характер та включають: задачі біомеханіки рухової системи; розробку нових покриттів ендопротезів; розробку нових конструкцій; експериментальні дослідження характеристик імплантатів.

**Abstract.** Landmarks of evolution of hip joint endoprosthesis. Oleynik A.Ye. The most important periods of history of hip joint replacement are considered in this work. Endoprosthesis is the replacement of pathologically changed joint with artificial one which is called the endoprosthesis. Special attention is paid to the creation and development of ideas, approach and principles of endoprosthesis as well as to materials and structures of implants. The period from the first attempt of joint replacement to the development of scientific foundation and creation of industry of modern endoprosthesis is overviewed. Together with the world practice the author also considered the history of endoprosthesis in USSR and CIS countries. The approach to the solution of endoprosthesis problem in Ukraine is proposed. The essential scientific and practical achievements in the field of development of the native joint replacement are noted. Some modifications of hip endoprostheses and also of shoulder, ankle, first metatarsophalangeal joint and head of the radius are developed and manufactured. The work as for the improvement of the design of implants and elaboration of endoprostheses of other localizations is being performed. These investigations are performed in different directions and include the tasks of biomechanics of the locomotor system, development of new kinds of constructions, elaboration of new coatings and experimental investigation of the characteristics of implants.

История медицины, ортопедии и травматологии в частности на разных этапах своего развития обнаруживает тенденцию к специализации и дифференциации, что обеспечивает прогресс медицинской науки в целом. Накопленный исторический опыт является той средой, которая питает исследователей на пути постановки новых задач и совершенствования существующих методик. Не исключением является такое направление ортопедии и травматологии, как эндопротезирование суставов, которое прошло долгий путь от единичных, эксперимен-

тальных попыток имплантации искусственного сустава до создания отдельной индустрии эндопротезов на современном этапе. Настоящая работа посвящена вопросам систематизации опыта исторического развития эндопротезирования тазобедренного сустава, с целью продемонстрировать диалектику этого направления травматологии и ортопедии.

**1. Первые попытки замещения тазобедренного сустава.** Попытки замещения суставных поверхностей начали осуществляться в середине XIX столетия. Последующее развитие

этого направления хирургии привело к тому, что к концу двадцатого столетия эндопротезирование суставов стало наиболее частым оперативным вмешательством, занимающим в ряду объемных операций второе место после холецистэктомии [25]. Это обусловлено большим удельным весом дегенеративно-дистрофических заболеваний крупных суставов. Этот вид патологии стоит на втором месте, по причинам нетрудоспособности, после болезней сердечно-сосудистой системы [12].

Первая попытка заменить пораженный сустав искусственным аналогом была осуществлена в 1860 году в Нью-Йорке: хирург J.M. Carnochan заменил сустав нижней челюсти искусственным суставным блоком, изготовленным из дерева, у больного с анкилозом челюстных суставов [25]. В 1890 году немецкий хирург Глюк (T.Gluck ) делает попытку замены сустава нижней челюсти эндопротезом, изготовленным из слоновой кости, с фиксацией его никелевыми винтами [25]. В том же году он выполнил первое тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, используя в качестве материала имплантата слоновую кость. Фиксация конструкции осуществлялась специальным клеем [21, 25]. Увлеченный идеями Глюка, Р. Delbet в 1919 году имплантирует однополюсный эндопротез тазобедренного сустава, изготовленный из резины, а в 1927 году Hey Groves – эндопротез головки бедренной кости из слоновой кости [25]. В 1938 году Philipp Wiles выполнил первое тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава металлическим эндопротезом, вертлужный компонент которого крепился двумя шурупами, а головка бедра - посредством болта, введенного в шейку бедренной кости [24,25]. Эти ранние попытки эндопротезирования суставов, несмотря на их новаторство, были единичными и неудачными.

Одновременно с попытками замены всего сустава появляются оперативные вмешательства, при которых исследователи пытаются заместить не весь сустав, а только образующие его суставные поверхности. При этом используются различные материалы: золото, олово, капрон и др. Так, R. Jones в 1902 году пациентке с анкилозом тазобедренного сустава имплантировал между вновь сформированными суставными поверхностями золотую пластинку и получил хорошую подвижность в суставе [11]. В последующем эти идеи легли в основу колпачковой артропластики, основателем которой является Смит-Петерсон (Smiet-Petersen) [25, 13]. Он предложил и эффективно разрабатывал идею

покрытия опиала суставного конца бедренной кости полым протезом, выполненным в виде колпачка. Первоначальная техника операции, описанная в 1923 году, предусматривала использование стеклянного колпачка, но частое его разрушение заставило автора искать новые материалы. Он применил целлулоид, который не разрушался, но вызывал серьезную местную реакцию. Смит-Петерсон в 1939 году начал использовать колпачки, изготовленные из виталиума [11,13,21]. Применение такого имплантата у 1000 пациентов позволило автору в 82% случаев получить положительный результат в сроки до трех лет [4,5]. Идея Смит-Петерсона в последующем на некоторое время утратила свою актуальность в связи с большим количеством неблагоприятных результатов в отдаленном послеоперационном периоде.

**2. История современного эндопротезирования.** Положительные результаты применения виталиевых колпачков легли в основу эксперимента А. Мура (A. Moore) (1940 год) по замещению головки и шейки проксимального метаэпифиза бедренной кости у больного с опухолью в этом отделе. Имплантат был разработан совместно с H.R. Bohlman, изготовлен из виталиума, его конструкция основывалась на концепции диафизарной фиксации. Эндопротез имел длинную ножку и представлял, по сути, прототип современных ножек с диафизарной фиксацией [13, 25]. Эта операция оставалась единственным случаем эндопротезирования проксимального метаэпифиза бедренной кости вплоть до 1946 года.

В 1946 году французские хирурги - братья Жюде (J. и R. Judet) предложили при переломах шейки бедренной кости использовать эндопротез, изготовленный из акрила [13, 20, 25]. Позднее эта модель была модифицирована: акриловый штифт, армированный металлическим прутком, располагался под углом к основанию головки эндопротеза. Эндопротез братьев J. и R. Judet в начале 60-х годов получил широкое распространение во многих странах мира.

В 1950 году А. Мур возвращается к проблеме разработки искусственного тазобедренного сустава и предлагает вариант однополюсного цельного эндопротеза головки бедренной кости. Фиксация эндопротеза осуществлялась в метафизарном и диафизарном отделах бедренной кости. Автор предложил использовать несколько типов-размеров головки эндопротеза [25, 13, 20]. Конструкция, предложенная Муром, была настолько удачна, что легла в основу различных

модификаций современных однополюсных эндопротезов.

В 1951 году Ф. Томпсон (F. Thompson) разрабатывает и внедряет в практику однополюсный эндопротез собственной конструкции, также изготовленный из виталиума [13, 20, 21, 23, 25]. Этот эндопротез принципиально отличался от эндопротеза А. Мура по способу его фиксации в кости. Ножка имела форму изогнутого клина («банановидная» форма) с поперечным сечением в виде ромба, фиксация осуществлялась заклиниванием в трех зонах контакта ее с кортикальной костью. Аналогичную «банановидную» конструкцию ножки предложил McBride в 1951 году. Его однополюсный эндопротез, в отличие от эндопротеза Томпсона, не имел шейки, и головка размещалась непосредственно на опорной пятке, как у эндопротеза Мура [21].

Результаты клинического применения эндопротезов А. Мура и Ф. Томпсона были настолько обнадеживающими, что фирма «Zimmer» начала с 1960 года серийное производство указанных конструкций. Отметим, что в это время сторонников эндопротезирования становилось все меньше, и только отдельные энтузиасты продолжали разрабатывать новые конструкции имплантатов. Ретроспективный анализ литературы показал, что конструкции А. Мура и Ф. Томпсона были очень удачны. Они продолжали применяться до середины 90-х годов и в течение всего этого времени являлись прототипами для разработки новых конструкций имплантатов.

Параллельно с разработками эндопротезов суставной поверхности головки бедра (Смит-Петерсон) и эндопротезов головки бедренной кости (J. и R. Judet, A. Moore, F. Thompson) выполнялись исследования, связанные с эндопротезированием только вертлужной впадины. Первыми, кто предложил крепить колпачок Смит-Петерсона к вертлужной впадине, были Maatz и Gantz (1950) [11, 13]. Их идеи нашли отражение в работе McBride (1952), который для крепления виталиевой чашки к вертлужной впадине сделал по наружной поверхности чашки в двух взаимно перпендикулярных плоскостях четыре меридиональных ребра толщиной 1 мм [2, 5]. Gaenslen (1959) предложил для имплантата дополнительный козырек с тремя отверстиями, который фиксировал его к верхнему краю вертлужной впадины шурупами [13]. Следует отметить, что колпачковая артропластика, как головки бедренной кости, так и вертлужной впадины, показала менее эффективные как ближайшие, так и отдаленные результаты. Это проявлялось в том, что под колпачковыми

имплантатами происходил некроз костной ткани, обуславливающий вывихи (в случае пластики головки бедренной кости) или миграцию (в случае пластики вертлужной впадины) имплантатов. И в том, и в другом случае процесс сопровождался выраженным болевым синдромом и нарушением функции оперированного сустава, поэтому однополюсное эндопротезирование, выполненное при соблюдении соответствующих показаний, давало значительно лучшие результаты, чем колпачковая артропластика.

К 50-ым годам прошлого столетия было предложено более 30 [11, 13] различных конструкций эндопротезов тазобедренного сустава, ряд особенностей которых был положен в основу имплантатов, разрабатывавшихся в последующие десятилетия, вплоть до настоящего времени. Основное развитие получила концепция однополюсного эндопротезирования, предусматривающая замену только головки бедренной кости. Следует заметить, что уже в этот период разработчики начали уделять большое внимание особенностям функционирования тазобедренного сустава после эндопротезирования в условиях его нагружения. Однако ограниченные возможности применения однополюсных эндопротезов, в первую очередь, в случае полного поражения сустава заставили искать новые пути решения задач эндопротезирования тазобедренного сочленения.

Одним из пионеров тотального эндопротезирования по праву считается Макки (McKee) [11,13,20, 21,24, 25], который в 1951 году впервые реализовал идею полной замены тазобедренного сустава искусственным аналогом. Конструкция предусматривала как интрамедуллярный, так и винтовой тип фиксации бедренного компонента. Вертлужная часть крепилась в тазовой кости при помощи винтового штифта, жестко связанного с металлической впадиной. В 1956 году появляется новая модель эндопротеза McKee и Watson-Farrar. В этом варианте эндопротеза имелись существенные отличия конструкции вертлужного компонента, который был выполнен в виде полусферы с загнутыми под углом 90° краями. Наружная поверхность чашки при этом оснащалась цилиндрическими шипами. В качестве бедренного компонента использовался однополюсный эндопротез Томпсона. В 1964 году автор предлагает новый вариант конструкции [24], в которой в качестве бедренного компонента используется эндопротез Ф. Томпсона, а в качестве вертлужного

- конструкция Макки образца 1951 года с винтовым принципом фиксации.

Таким образом, с точки зрения современного эндопротезирования, Макки создал первую систему эндопротезов, в которой могли сочетаться различные принципы фиксации конструкций имплантатов. По сути, он впервые заложил принципы модульного эндопротезирования. Подтверждением этому является появление в 1968 году тотального эндопротеза Ring, который в качестве бедренного компонента использовал однополюсный эндопротез А. Мура [20, 24].

Одновременно с работами Макки в 1960 году Д. Чанли (J. Charnley) [11,13, 20, 21,24, 25] начинает разработку эндопротеза тазобедренного сустава, фиксация которого основывается на качественно новых принципах. Д. Чанли был убежден в том, что эндопротез, разработанный Макки, имеющий в узле трения металло-металлическую пару, обладает высоким коэффициентом трения. В своих работах он показал, что синовиальная жидкость не в состоянии выполнять функцию смазки в металло-металлической паре трения. В результате этого высокий коэффициент трения в шарнире эндопротеза приводит к расшатыванию элементов конструкции, прежде всего, ножки эндопротеза.

Первоначально в качестве бедренного компонента Д. Чанли использовал металлический эндопротез А. Мура, а вертлужный компонент изготавливал из тефлона [20]. Но первый клинический опыт оказался неудачным. Менее чем через два года после имплантации произошла деструкция вертлужного компонента. Он продолжает поиски нового материала и изготавливает вертлужный компонент в виде полусферического моноблока из полиэтилена. Для фиксации его в тазовой кости применяет цементный метод, предложенный Naboush E. (Нью-Йорк) [25] в 1953 году для крепления эндопротеза головки бедренной кости, в качестве цемента использует быстро полимеризующийся зубной цемент - метилметакрилат (ММК) [25]. Продолжив изучение особенностей трения металло-полимерной пары, Д. Чанли сделал вывод, согласно которому для повышения стабильности фиксации эндопротеза, испытывающего нагрузку, диаметр головки должен быть как можно меньше. Это, по его мнению, способствовало уменьшению момента кручения на границах контакта вертлужного и бедренного компонентов имплантата [25]. Чанли изучил *in vivo* функционирование эндопротезов с диаметром головок 41, 28, 25, 22 мм при постоянном

наружном диаметре ацетабулярного компонента (50 мм) [16-18]. При диаметре головки 41 мм наблюдалась дестабилизация чашки, при диаметрах 28, 25, 22 мм чашка была стабильна, несмотря на большие значения нагрузки. Чанли применил чашки с внутренним диаметром 28 и 22 мм у 97 больных и получил существенное улучшение ближайших результатов. Клинические наблюдения позволили ему сделать вывод, что проблемы, связанные с дестабилизацией компонентов эндопротеза, возникают как результат реакции тканей на продукты износа. При этом количество продуктов износа, по мнению автора, не зависит от диаметра функционирующей головки.

Заметим, что применение Чанли костного цемента для фиксации компонентов тотального эндопротеза было обусловлено, с одной стороны, необходимостью фиксации вертлужного компонента, с другой, необходимостью обеспечения более надежной первичной фиксации бедренного компонента, стабильность которого в сочетании с низкофрикционным узлом трения создавала бы условия для долговременного функционирования имплантата. Автор, тем не менее, подчеркивал, что предлагаемый им метод цементной фиксации может использоваться только у пациентов с низкой физической активностью, т.е. у пожилых и стариков. Д. Чанли предупреждал о том, что метод цементного эндопротезирования у молодых пациентов неприемлем, поскольку они ведут более активный образ жизни.

В последующих работах Д. Чанли сформулировал принципы низкофрикционного эндопротезирования, концепцию цементного эндопротезирования тазобедренного сустава, разработал конструкции цементных эндопротезов, которые получили широкое признание во всем мире [17].

Годом позже М. Мюллер (M. Müller) в Германии (1962-1963 год), независимо от Чанли, повторил, по сути, его путь в разработке тотальных эндопротезов. Основное отличие заключалось в том, что в качестве прототипа бедренного компонента он выбрал однополюсный эндопротез Томпсона [21, 20]. Вертлужный компонент также вначале изготавливал из тефлона, а позже - из моноблока полиэтилена в виде полусферы, которая крепилась во впадине при помощи ММК. При этом по внешнему периметру полусферы, наряду с меридиональными бороздами, выполнялись циркулярные борозды от верхушки до экватора. Такое расположение борозд, по мнению автора, обеспечивало

равномерное распределение цемента, что способствовало более надежной фиксации чашки в костном ложе. Позднее Мюллер уменьшил диаметр головки от 40 мм до 32 и 24 мм. Многолетние исследования Мюллера в области эндопротезирования тазобедренного сустава позволили сформулировать концепцию прямой цементной ножки и раздельной мантии [14, 19]. Суть этой концепции заключается в том, что ножка протеза должна иметь зоны контакта с эндостальной костью с внутренней и наружной кортикальной пластинкой, благодаря чему происходит заклинивание имплантата. Таким образом, цементная мантия разделяется на два отдела: впереди и позади ножки эндопротеза. Это приводит к существенному снижению нагрузки на мантию при возвратно-поступательных движениях. Концепция раздельной мантии явилась альтернативой концепции сплошной, равномерной мантии, предложенной Чанли, и показала хорошие отдаленные клинические результаты [22].

Затронув принципы модульности в эндопротезировании, необходимо отметить также работы Вебера (Weber), предложившего в 1968 году использовать съемную головку эндопротеза, которая крепилась на шейке посредством известного в технике конуса Морзе [8].

В Советском Союзе первые операции эндопротезирования были выполнены в 1954 году акад. Н.Н. Блохиным с использованием эндопротеза головки бедренной кости Жюде [1]. Дальнейшее развитие эндопротезирования в СССР тесно связано с именем К.М. Сиваша, который в начале 50-х годов начинает разрабатывать тотальный эндопротез тазобедренного сустава. К.М. Сивашем проводится серия экспериментов, направленных на создание наиболее рациональной конструкции с механической фиксацией. Он рассмотрел и реализовал ряд экспериментальных конструктивных схем и имплантатов, на основе которых предложил неразъемный металлический эндопротез. Благодаря этому, по мнению автора, исключалась возможность вывиха. Кроме того, с целью дополнительной фиксации в бедренном компоненте предусматривались окна для врастания костной ткани, что обеспечивало дополнительную фиксацию конструкции [13]. Основными показаниями к эндопротезированию тазобедренного сустава являлись: анкилозирование тазобедренного сустава при болезни Бехтерева, коксартроз, туберкулезный коксит в стадии ремиссии, несросшиеся переломы шейки бедренной кости, асептический некроз головки

бедренной кости, последствия переломов вертлужной впадины [13].

Простота изготовления эндопротеза Сиваша образца 1970 года, а также несложная техника имплантации способствовали популяризации этого имплантата в клиниках СССР. Эндопротез Сиваша в неизменном виде применялся до середины 90-х годов. Широкое распространение эндопротезирования по К.М. Сивашу и обобщение большого количества клинических наблюдений позволило сформулировать автору основные принципы бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава. С точки зрения современных подходов к эндопротезированию, их можно выразить следующим образом.

При операциях эндопротезирования тазобедренного сустава наиболее рационально замещать обе суставные поверхности, т.е. целесообразно использовать тотальный вид эндопротеза.

При использовании механического типа фиксации имплантата конструкция эндопротеза должна содержать в себе элементы, позволяющие осуществлять дополнительную длительную фиксацию за счет врастания костной ткани (остеоинтеграции).

Для изготовления несущих компонентов бесцементных эндопротезов должны применяться биоинертные устойчивые к коррозии металлы, обладающие двух-, трехкратным запасом механической прочности.

Прямым противопоказанием к применению бесцементного эндопротезирования является наличие гнойно-воспалительных процессов как острого, так и хронического характера.

Заметим, что последний пункт в настоящее время пересматривается, благодаря значительным достижениям антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики в частности. Необходимо отметить, что работы К.М. Сиваша были хорошо приняты за рубежом. Его эндопротез был запатентован и производился в 1971 году даже в США.

Последующие исследования и разработки Д. Чанли, М. Мюллера, К.М. Сиваша и других исследователей в области эндопротезирования суставов были положены в основу развития этого направления ортопедии и травматологии в мире. Сформулированные ими принципы эндопротезирования заложили основы индустриального производства эндопротезов, вначале тазобедренного сустава, а затем и суставов других локализаций. Здесь следует отметить, что в мировой клинической практике операции эндопротезирования используются при лечении практически всех сочленений костей, однако

наиболее распространенными среди них являются вмешательства на тазобедренном суставе. На сегодняшний день при эндопротезировании этого сустава достигнуты существенные и неоспоримые успехи. Тем не менее, именно с этим важнейшим сочленением связаны исследования и разработки, направленные на совершенствование конструкции и материала имплантатов, поскольку даже самые современные эндопротезы, предназначенные для индивидуального эндопротезирования, не выполняют в достаточной степени функции естественного сустава.

### 3. История эндопротезирования в Украине.

Остановимся на истории эндопротезирования тазобедренного сустава в Украине. Мы уже коснулись этого вопроса, рассматривая классические работы К.М.Сиваша. Напомним, что первые операции по имплантации тотального эндопротеза К.М.Сиваша были осуществлены в 1959 году. С 1972 года операции эндопротезирования проводились в Харьковском институте травматологии и ортопедии им. М.И. Ситенко, где использовались различные модификации эндопротеза К.М.Сиваша, И.А. Мовшовича, А.А. Коржа, Н.И. Кулиша, а также болгарские эндопротезы А. Герчева. Первые клинические и научные работы в области эндопротезирования в Украине возглавляли академик АМН и РАМН, профессор А.А. Корж, профессор Н.И. Кулиш, доктор медицинских наук В.А. Танькут, З.М. Мителева, В.А. Филиппенко. С использованием этих имплантатов и их модификаций было выполнено около 2000 операций [3,4].

Операции эндопротезирования тазобедренного сустава в последующем выполнялись также в Киевском институте травматологии и ортопедии. В начале 90-х годов они проводились с использованием эндопротезов зарубежных производителей: конструкций Чанли, Томпсона, Мюллера и др. С 1995 года на производственной базе института начали изготавливаться собственные эндопротезы, аналогичные конструкции Споторно. Клинические исследования в области эндопротезирования возглавлялись доктором медицинских наук, профессором О.И. Рыбачуком. Кроме того, здесь используются также эндопротезы современных конструкций зарубежных фирм («ZIMMER», «Aeskulap», «Biomet», «De Puy» и др.).

К сожалению, экономические и социальные проблемы медицинской помощи в Украине не позволяют широкомасштабное использование при эндопротезировании продукции зарубежных фирм. Поэтому основная задача эндопро-

тезирования в нашей стране заключается в создании дешевых отечественных эндопротезов, которые бы, не уступая более дорогим зарубежным образцам, обеспечили доступность операций эндопротезирования для широких масс населения, нуждающихся в соответствующей помощи. Этот путь является наиболее перспективным, поскольку Украина обладает всеми возможностями, в том числе высокими конверсионными технологиями, необходимыми для создания отечественной индустрии эндопротезирования.

Следует отметить, что ряд вопросов этой задачи в настоящее время в определенной степени уже решен научно-производственным предприятием «ОРТЭН», которое возглавляет член-корреспондент АМН Украины, профессор, доктор медицинских наук А.Е. Лоскутов. Так, в своей программной статье «Ортопедия в Украине на рубеже столетий» [2] академик НАН и АМН Украины А.А. Корж пишет: «...перелом в эндопротезировании (в Украине) наступил, прежде всего, благодаря деятельности А.Е. Лоскутова (Днепропетровск), сумевшего на базе соответствующих предприятий города создать свой украинский эндопротез...и специальную клинику по эндопротезированию». Разработаны и производятся несколько модификаций эндопротезов тазобедренного сустава, а также эндопротезы плечевого, голеностопного, первого плюснефалангового сочленения стопы, головки лучевой кости. Ведутся работы по совершенствованию конструкций имплантатов, осуществляются разработки эндопротезов суставов других локализаций. При этом исследования носят разнонаправленный характер и включают в себя: задачи биомеханики опорнодвигательной системы; разработку новых покрытий эндопротезов; разработку новых видов конструкций; экспериментальные исследования прочностных характеристик имплантатов и др.[5-8, 10].

Проводится большая организационная работа по направлениям решения проблемы эндопротезирования суставов, которые включают:

- 1) целенаправленные научные исследования в области биомеханики опорнодвигательной системы;
- 2) проектно-конструкторские и технологические разработки;
- 3) создание производственной базы;
- 4) организацию производства имплантатов;
- 5) формирование клинических баз;
- 6) разработку технологий эндопротезирования суставов;

7) подготовку и обучение соответствующих специалистов.

Для координации и четкого выполнения всех указанных работ в Украине создана Ассоциация эндопротезирования суставов, которую возглавил профессор А.Е. Лоскутов. Ежегодно на базе Днепропетровской государственной медицинской академии проводится «Базисный курс профессора А.Е. Лоскутова по эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов», который собирает не только украинских ортопедов, но и специалистов ближнего зарубежья. Свидетельством международного признания авторитета проф. А.Е. Лоскутова является эффективная работа Украинско-немецкого научно-практического семинара по эндопротезированию

суставов, который был организован А.Е. Лоскутовым и видными немецкими учеными-ортопедами еще в 1995 г.

Таким образом, высокий научный и промышленный потенциал в нашей стране (институты академии наук, университеты, медицинские академии, предприятия, использующие современные высокие технологии), наличие квалифицированных специалистов, имеющих опыт разработки и производства искусственных суставов, указывают на то, что Украина может с успехом решить комплекс технических и медицинских проблем, связанных с эндопротезированием крупных суставов, на высоком научном уровне в достаточно короткие сроки.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буачидзе О.Ш. Эндопротезирование тазобедренного сустава / О.Ш. Буачидзе // Вестник травматологии и ортопедии. – 1994. – № 4. – С. 14-17.
2. Корж А.А. Ортопедия в Украине на рубеже столетий / А.А. Корж // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2000. – № 1. – С. 5-9.
3. Корж А.А. Хирургическое лечение идиопатического асептического некроза головки бедренной кости / А.А. Корж, Н.И. Кулиш, В.А. Филиппенко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1982. – № 10. – С. 1-8.
4. Кулиш Н.И. Некоторые аспекты протезирования тазобедренного сустава / Н.И. Кулиш, В.О. Танькут // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1982. – № 3. – С. 64-70.
5. Лоскутов А.Е. Двустороннее эндопротезирование тазобедренных суставов: монография / А.Е. Лоскутов, Д.А. Синегубов. – Днепропетровск: Пороги, 2008. – 292 с.
6. Лоскутов А.Е. Пособие по тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава имплантатами системы ОРТЭН / А.Е. Лоскутов, М.Л. Головаха, А.Е. Олейник. – Днепропетровск: Пороги, 2003. – 66 с.
7. Лоскутов А.Е. Эндопротезирование тазобедренного сустава: монография / под ред. проф. А.Е. Лоскутова. – Днепропетровск: Лира, 2010. – 344 с.
8. Лоскутов А.Е. Эндопротезирование тазобедренного сустава. Состояние проблемы / А.Е. Лоскутов, И.А. Никифоров // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2002. – № 1. – С. 94-101.
9. Мовшович И.А. Оперативная ортопедия / И.А. Мовшович. – М.: Медицина, 1994. – 445 с.
10. Некоторые биомеханические аспекты эндопротезирования суставов (обзор собственных исследований) / А.Е. Лоскутов, В.Л. Красовский, А.Е. Олейник, М.Л. Головаха // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2001. – № 4. – С. 79-87.
11. Новаченко Н.П. Руководство по ортопедии и травматологии. В 3 т. Т. 1 / Н.П. Новаченко. – М.: Медицина, 1967. – 780 с.
12. Поворознюк В.В. Остеоартроз / В.В. Поворознюк // Мистецтво лікування. – 2004. – №3. – С. 16-23.
13. Сиваш К.М. Аллопластика тазобедренного сустава / К.М. Сиваш. – М.: Медицина, 1967. – 196 с.
14. Фокин В.А. Двадцать пять лет концепции прямой ножки / В.А. Фокин // Margo Anterior. – 2002. – № 2. – С. 1-3.
15. Шапошников Ю.Г. О некоторых проблемах эндопротезирования суставов / Ю.Г. Шапошников // Вестник травматологии и ортопедии. – 1994. – № 4. – С. 3-5.
16. Charnley J. Factors in the design of an artificial hip joint / J. Charnley // Proc. Inst. Mech. Eng. – 1966. – Vol. 181, N. 33. – P. 104.
17. Charnley J. Low friction arthroplasty of the hip / J. Charnley. — Berlin; New-York: Springer-Verlag., 1979. — 376 p.
18. Charnley J. The optimum size of prosthetic heads in relation to the wear of plastic sockets in total replacement of the hip / J. Charnley, A. Kamangar, M.D. Longjield // Med. Biol. Eng. - 1969. - Vol. 7. - P. 31—41.
19. Muller M.E. Total Hip Reconstruction / M.E. Muller, H. Jaberg // Ed. Evarts C.M. Surgery of the musculoskeleton system — New-York: Churchill-Livingston, 1982. – P. 2979-3017.
20. Ring P. Historical aspects of uncemented total hip replacement / P. Ring // Edited by R. Coombs, A. Christina, D. Hungerford. – New-York: Mosby Year Book, 1994. - P. 69-74.
21. Springorum H. Hüfte. Fachlexikon orthopädie / H. Springorum, A. Trutnau, K. Braun. – Landsberg: Ecomed, 1998.- 280 p.
22. The M.E.Muller straight stem prosthesis: a 15-year follow-up. Survivorship and clinical results / U. Riede, M. Luem, T. Ilchmann, M. Eicker [et al.] // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2007. – Vol. 127. - P.587-592
23. Thompson K.R. Two and a half years' experience with a vitallium intramedullary hip prosthesis /

K.R. Thompson // J. Bone Joint Surg. – 1954. – Vol. 36-A. – P. 489-502.

24. Ungethüm M. Technologie der zementlosen Hüftendoprothetik / M. Ungethüm, W. Blömer // Orthopäde. – 1987. – B. 16. – S. 170-184.

25. Warren N.P. A short history of total hip replacement / N.P. Warren // Edited by R. Coombs, A. Christina, D. Hungerford. – New-York: Mosby Year Book, 1994. – P. 41-42.

### REFERENCES

1. Buachidze OSh. [Total hip replacement]. Vestnik travm. i ortoped. 1994;4:14-17. Russian.

2. Korzh AA. [Orthopedics in Ukraine on the turn of the centuries]. Ortoped. travm. i protez. 2000;1:5-9. Russian.

3. Korzh AA. [Surgical treatment of the idiopathic femoral head aseptic necrosis]. Ortoped. travm. i protez. 1982;10:1-8. Russian.

4. Kulish NI. [Some aspects of the total hip replacement]. Ortoped. travm. i protez. 1982;3:64-70. Russian.

5. Loskutov AE. [Bilateral total hip replacement: monogr]. Dnepropetrovsk: Porogi. 2008;292. Russian.

6. Loskutov AE. [Allowance of the total hip replacement with the implants of ORTEN system]. monogr. Dnepropetrovsk: Porogi. 2003;66. Russian.

7. Loskutov AE. [Total Hip Replacement]. monogr. Dnepropetrovsk: Lira. 2010;344. Russian.

8. Loskutov AE, Nikiforov IA. [Total Hip Replacement. State of the problem]. Ortoped. travm. i protez. 2002;1: 94-101. Russian.

9. Movshovich IA. [Operative Orthopedics]. M. Medicina. 1994;445. Russian.

10. Loskutov AE, Krasovskij VL, Olejnik AE, Golovaha ML. [Some aspects of the joint replacement (own researches review)]. Ortoped. travm. i protez. 2001;4:79-87. Russian.

11. Novachenko NP. [Manual of Orthopedics and Traumatology]. M. Medicina. 1967;780. Russian.

12. Povoroznjuk VV. [Osteoarthrosis]. Mistectvo likuvannja. 2004;3: 16-23. Russian.

13. Sivash KM. [Hip Joint Alloplasty]. M. Medicina. 1967;196. Russian.

14. Fokin VA. [Twenty five years of the straight stem conception]. Margo Anterior. 2002;2:1-3. Russian.

15. Shaposhnikov JuG. [About some problems in the joint replacement]. Vestnik travm. i ortoped. 1994;4:3-5. Russian.

16. Charnley J. Factors in the design of an artificial hip joint. Proc. Inst. Mech. Eng. 1966;181:104.

17. Charnley J. Low friction arthroplasty of the hip. Springer-Verl. 1979;376.

18. Charnley J. The optimum size of prosthetic heads in relation to the wear of plastic sockets in total replacement of the hip. Med. Biol. Eng. 1969;7:31-41.

19. Muller ME. Total Hip Reconstruction. Surgery of the musculoskeleton system. Churchill-Livingston. 1982;2979-3017.

20. Ring P. Historical aspects of uncemented total hip replacement. Mosby Year Book. 1994;69-74.

21. Springorum H. Hüfte. Fachlexikon orthopädie. Ecomed. 1998;280.

22. Riede U. The M.E.Muller straight stem prosthesis: a 15-year follow-up. Survivorship and clinical results. Arch.Orthop.Trauma Surg. 2007;127:587-92.

23. Thompson KR. Two and a half years' experience with a vitallium intramedullary hip prosthesis. J. Bone Joint Surg. 1954;36:489-502.

24. Ungethüm M. Technologie der zementlosen Hüftendoprothetik Der Orthopäde. 1987;16:170-84.

25. Warren NP. A short history of total hip replacement. Mosby Year Book. 1994;41-42.

Стаття надійшла до редакції  
16.03.2015





УДК 616.6(092) ЛЮЛЬКО О.В.

**В.П. Стусь**

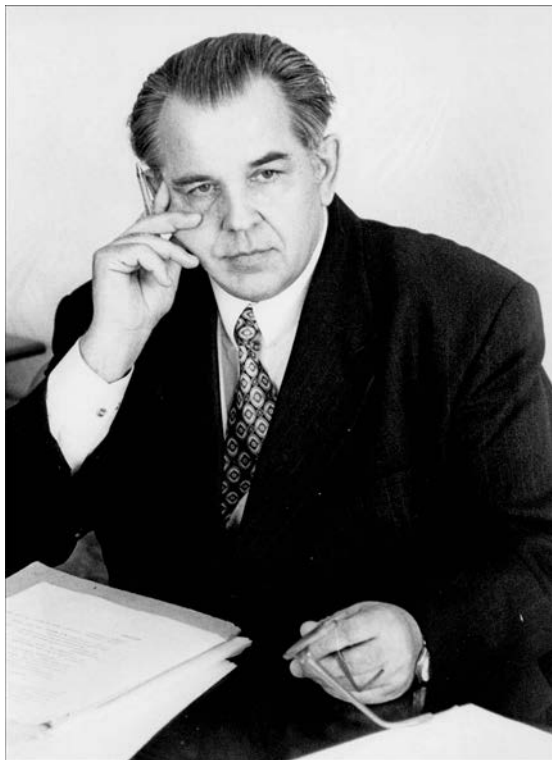
**ДО 80-РІЧЧЯ НАШОГО ВЧИТЕЛЯ –  
ПРОФЕСОРА О.В. ЛЮЛЬКО**

16 квітня 2015 р. виповнилося б 80 років від дня народження видатного вченого, проректора з наукової роботи, завідувача кафедри урології Дніпропетровської державної медичної академії; члена-кореспондента АМН України, лауреата Державної премії УРСР і лауреата Державної премії України, доктора медичних наук, професора Олексія Володимировича Люлька.

О.В. Люлька народився в сім'ї робітників. У 1953 р. закінчив 26-у середню школу у с. Романково Криничанського району Дніпропетровської області. У тому ж році вступив і в 1959 р. закінчив лікувальний факультет Дніпропетровського медичного інституту. У 1959 р. за розподілом був направлений у 2-у лікарню м. Дніпропетровська лікарем-невропатологом. Але через обставини, що склалися, був оформлений лікарем-урологом на один місяць, а вже через місяць став завідувачем урологічного відділення. У підсумку О.В. Люлька все своє життя присвятив урології.

У 1964 р. він захистив кандидатську дисертацію «Лікування розширених вен сім'яного канатика». У 1965 р. він – асистент, а з 1968 р. – доцент кафедри госпітальної хірургії Дніпропетровського медичного інституту.

У 1970 р. О.В. Люлька захистив докторську дисертацію «Гостра непрохідність кишечника». У 1974 р. у Дніпропетровському медичному інституті створена кафедра урології і на посаду завідувача кафедри за конкурсом було обрано Олексія Володимировича Люлька. Цей рік став знаменним для Олексія Володимировича. У цьому ж році йому присвоєно звання професора, а ВАК СРСР визначив генеральний науковий напрямок кафедри – «Сечокам'яна хвороба». З перших днів створення кафедри Олексій Володимирович значну увагу приділяв консолідації



викладацького складу кафедри, підвищенню методичного забезпечення навчального процесу, підвищенню дисципліни та успішності студентів і лікарів-інтернів. У найкоротший термін клініка під його керівництвом стала організаційно-методичним і науковим центром урологічної служби Дніпропетровської області.

О.В. Люлька – видатний вчений, який глибоко вивчав проблеми сечокам'яної хвороби, неспецифічних запальних хвороб сечової і статевих систем, пластичної та відновлюваної урології, дитячої урології, онкоурології, андрології.

У 1983 р. професору О.В. Люлька присуджена Державна премія УРСР за цикл робіт з проблем діагностики та хірургічного лікування аденоми передміхурової залози. Він нагороджений медаллю «Винахідник СРСР». Основні наукові розробки на кафедрі виконувалися на високому рівні, про що свідчать отримані ним 16 авторських свідоцтв та позитивних рішень на винаходи, 21 патент. Розроблено та впроваджено в практику понад 30 методів оперативних втручань, головним чином на органах сечостатевої системи. У 2001 р. професор О.В. Люлька вдруге став лауреатом Державної премії України в галузі науки і техніки за видання першого підручника «Урологія» українською мовою.

Олексій Володимирович Люлька – автор двох наукових відкриттів: «Явище утворення перикапсулярних лімфокапілярів у нирках ссавців» (диплом № А 135 від 11.01.99) та «Властивість каменів нирок як біологічних об'єктів проявляти пружно-в'язко-пластичні деформації» (диплом № А 146 від 17.08.99).

Все своє творче життя Олексій Володимирович плідно займався науковими дослідженнями, підготовкою науково-педагогічних кадрів.

Він опублікував понад 600 наукових праць, серед них – 53 монографії та навчальні посібники.

Основні наукові роботи: «Атлас операций на органах мочеполовой системы» (Москва, Медицина, 1972); «Атлас урогинекологических операций» (Київ, Вища школа, 1981); «Повреждение органов мочеполовой системы» (Київ, Здоров'я, 1981); «Функциональное состояние и патология единственной почки» (Київ, Здоров'я, 1989); «Справочник по онкоурологии» (Київ, Здоров'я, 1989); «Основы практической урологии детского возраста» (Київ, Вища школа, 1984); «Заболевания предстательной железы» (Київ, Здоров'я, 1984); «Рентгено-урологическая диагностика в педиатрии» (Київ, Здоров'я, 1985); «Варикозное расширение вен семенного канатика» (Душанбе, Ифрон, 1985); «Аномалии мочеполовой системы» (Київ, Здоров'я, 1987); «Циститы» (Київ, Здоров'я, 1988); «Пиелонефрит» (Київ, Здоров'я, 1989); «Воспалительные заболевания мочеполовых органов» (Душанбе, Ифрон, 1990); «Атлас – руководство по урологии» (Київ, Вища школа, 1990); «Крипторхизм» (Київ, Здоров'я, 1992); «Основы хирургической андрологии» (Київ, Здоров'я, 1993); «Обструктивная уропатия» (Душанбе, Ифрон, 1993); підручник «Урологія» (Київ, Вища школа, 1993); «Справочник по сексологии, сексопатологии и андрологии» (Київ, Здоров'я, 1994); «Хирургия урогенитальной травмы» (Дніпропетровськ, Пороги, 1994); «Нарушения уродинамики мочевыводящих путей у детей» (Дніпропетровськ, Пороги, 1995); «Неотложная урология и нефрология» (Київ, Здоров'я, 1996); довідник «Симптомы і синдроми в урології та нефрології» (Дніпропетровськ, Пороги, 1996); «Дистанционная литотрипсия» (Дніпропетровськ, АПДКТ, 1997); «Морфогенез мочекаменной болезни» (Дніпропетровськ, Пороги, 1999); друге доповнене видання «Атлас – руководство по урологии» в 3 томах (Дніпропетровськ, Днепро–ВАЛ, 2001); «Некроз почечных сосочков» (Дніпропетровськ, Днепро–ВАЛ, 2002); підручник «Урологія, 2-е видання» (Дніпропетровськ, Дніпро–ВАЛ, 2002); підручник «Урологія, 3-є видання» (Київ, ВСВ «Медицина», 2011).

Професору О.В. Люлько були притаманні високий рівень професійної підготовки та культури, надзвичайно високі ділові якості, творче виконання своїх обов'язків, здатність успішно вирішувати нові проблеми та завдання; величезний досвід практичної роботи; вміння керувати колективом і вміння мислити з урахуванням перспективи; організованість, цілеспрямованість; вміння приймати обґрунтовані

рішення; сміливість, рішучість, розуміння людей.

Професор О.В. Люлько успішно сприяв розвитку наукової думки, створенню і підтримці творчої атмосфери. Ним створена велика наукова школа. Під керівництвом професора О.В. Люлько виконані і захищені 48 кандидатських і 10 докторських дисертацій.

Олексій Володимирович багато оперував і передавав свій досвід при підготовці фахівців-урологів. Висока організованість, відповідальність дозволяли йому завжди доводити справу до логічного завершення. Останнім часом у складі клініки під його керівництвом були створені відділення літотрипсії, ендоскопічної урології, андрології, онкоурології, трансплантології та хронічного гемодіалізу.

Ім'я О.В. Люлько добре відомо не тільки в наукових колах. Він значну увагу приділяв громадській роботі. Понад 30 років О.В. Люлько був головою обласного товариства урологів, а з 1997 року – голова обласної філії Української асоціації урологів. Під його керівництвом проведено 32 науково-практичні конференції з урології, 3 – з андрології та сексопатології. По 19 конференціям опубліковані збірники наукових праць.

О.В. Люлько був віце-президентом Української асоціації урологів, членом Міжнародної асоціації урологів, академіком Міжнародної академії бджільництва, заступником головного редактора журналу «Урологія» та «Медичні перспективи», головним редактором журналу «Новини науки Придніпров'я», членом спеціалізованої вченої ради при Інституті урології та нефрології АМН України.

За значний особистий внесок у розвиток медичної науки, підготовку висококваліфікованих фахівців для охорони здоров'я професор О.В. Люлько у 2000 р. нагороджений відзнакою Президента України – орденом «За заслуги» III ступеня. У 1999 р. він нагороджений срібною медаллю Російської академії природничих наук «За розвиток медицини та охорони здоров'я» та двома пам'ятними медалями (срібною та золотою) «Автор наукового відкриття», присвяченими лауреату Нобелівської премії Петру Леонідовичу Капиці. Наукові досягнення О.В. Люлько відзначені міжнародним біографічним центром (Кембридж): Міжнародна людина року 1997-1998; Міжнародна людина року 1998-1999; Міжнародна людина тисячоліття; заступник генерального директора міжнародного біографічного центру; срібною медаллю «За досягнення 20-го століття», а також американським біографічним

інститутом (АБІ): заступник керівника дослідницької асоціації АБІ; медаль пошани 2 тисячоліття; міжнародний посольський орден.

12 вересня 2013 р., після тривалої і тяжкої хвороби обірвалося життя видатного вченого,

лікаря, педагога. Світла пам'ять про Олексія Володимировича Люлько – талановитого вченого, блискучого хірурга-уролога, педагога, вчителя назавжди залишиться в серцях його учнів та численних пацієнтів.

