

ISSN 1816-031X

VINNYTSIA NATIONAL PYROGOV MEMORIAL  
MEDICAL UNIVERSITY

---

# **BIOMEDICAL AND BIOSOCIAL ANTHROPOLOGY**

---

SCIENTIFIC JOURNAL  
№20 2013

# BIOMEDICAL AND BIOSOCIAL ANTHROPOLOGY

*Official Journal of the International Academy of Integrative Anthropology  
Founded by the International Academy of Integrative Anthropology and Vinnytsia National Pyrogov  
Memorial Medical University in 2003*

Періодичність виходу журналу 2 рази на рік  
№ 20, 2013

*Фахове наукове видання України*

## МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ НАУКИ

згідно переліку наукових фахових видань України, затвердженого Постановою Президії ВАК України від 14.10.2009 №1-05/4  
(Бюлетень Вищої Атестаційної Комісії України №11, 2009 р.)

**Editor-in-chief** – *Moroz V.M. (Vinnytsia)*  
**First assistant editor** – *Aleksina L.A. (Saint-Petersburg)*  
**Assistants editor** – *Kornetov N.A. (Tomsk)*  
– *Nikolaev V.G. (Krasnoyarsk)*  
**Executive secretary** – *Gunas I.V. (Vinnytsia)*  
**Secretary** – *Datsenko G.V. (Vinnytsia)*

### Editorial board:

*Chaikovskiy Yu.B. (Kyiv), Cherkasov V.R. (Kyiv), Halberg F. (Minneapolis), Karimov M.K. (Hudzhand), Kazakov V.N. (Donetsk), Kolesnikov L.L. (Moscow), Kostyuk G.Ya. (Vinnytsia), Koveshnikov V.G. (Luhansk), Lupyri V.M. (Kharkiv), Martirosov E.G. (Moscow), Petrushenko V.V. (Vinnytsia), Protsek O.G. (Vinnytsia), Schedrina A.G. (Novosibirsk), Serheta I.V. (Vinnytsia), Tegako L.I. (Minsk)*

### Editorial council:

*Babanin A.A. (Simferopol), Bobin V.V. (Kharkiv), Dgebuadze M.A. (Tbilisi), Guminskiy Yu.I. (Vinnytsia), Fedonyuk Ya.I. (Ternopil), Kaarma H.T. (Tartu), Koynosov P.G. (Tumen), Mnihovich M.V. (Moscow), Mostovoy Yu.M. (Vinnytsia), Nikityuk D.B. (Moscow), Orlov V.V. (Perm), Pishak V.P. (Chernivtsi), Podkhomutnicov V.M. (Novokuznetsk), Popov V.L. (Saint-Petersburg), Shutz Yu. (Munster), Sokolov V.V. (Rostov-on-Don)*

---

**Адреса редакції та видавця:**  
вул. Пирогова, 56,  
м.Вінниця-18, Україна, 21018  
Тел.: +38 (0432) 439411  
Факс.: +38 (0432) 465530  
E-mail: datsenko@vnmv.vinnica.ua

**Address editors and publisher:**  
Pyrogov Str. 56,  
Vinnytsia, Ukraine - 21018  
Tel.: +38 (0432) 439411  
Fax: +38 (0432) 465530  
E-mail: datsenko@vnmv.vinnica.ua

Технічний редактор Л.О. Клопотівська  
Художній редактор Л.М. Слободянюк  
Технічний редактор О.П. Віштак

---

Здано до набору 15.01.2013 р. Підписано до друку 05.02.2013 р.  
Затверджено Вченою Радою ВНМУ ім. М.І. Пирогова, протокол №6 від 31.01.13 р.  
Формат 84x120 1/16. Друк офсетний. Замовлення № 021. Тираж 600

---

Вінниця. Друкарня ВНМУ, Пирогова, 56

# CONTENT

## ORIGINAL ARTICLES

|  |    |
|--|----|
| <b>Біляков А. М.</b> Визначення тривалості перебігу смертельної травми в ранньому терміні антемортального періоду за вмістом ефірів холестерину в тканині наднирників людини .....   | 6  |
| <b>Булавенко О.В., Герич І.Д., Остап'юк Л.Р., Волошиновський А.С., Мягкота С.В., Вашук В.В.</b> Моделювання змін сироватки крові при різних захворюваннях та лікувальних заходах .....   | 8  |
| <b>Макогончук А.В.</b> Репаративна регенерація кісткової тканини на тлі системного остеопорозу .....   | 14 |
| <b>Климовицький Ф.В.</b> Вплив активних метаболітів вітаміну D на ризик падінь у жінок, які хворіють системним постменопаузальним остеопорозом .....   | 18 |
| <b>Шпак І.В.</b> Клініко-морфологічні передумови антенатального дистресу плода у вагітних, які перенесли грип А/Н1N1 .....   | 21 |
| <b>Дуло О.А., Фурман Ю.М.</b> Порівняльна характеристика аеробної продуктивності дівчат з різним соматотипом, які проживають у гірських та низинних районах Закарпаття .....   | 23 |
| <b>Белік Н.В.</b> Кореляційні зв'язки показників кардіоінтервалографії з антропометричними і соматотипологічними параметрами у практично здорових чоловіків і жінок першого зрілого віку з еукінетичним типом гемодинаміки ..... | 27 |
| <b>Булавенко О.В., Гаврилюк А.О., Король Т.М., Кливак В.В., Масіброда Н.Г.</b> Морфологічні особливості фетоплацентарної недостатності при герпетичній інфекції у вагітних .....   | 31 |
| <b>Родінкова В.В.</b> Закономірності пілкування видів роду <i>alnus</i> у містах лісостепової та степової зон України ....   | 36 |
| <b>Власов В.В., Калиновський С.В.</b> До соматотипів хворих на пупкову грижу .....   | 41 |
| <b>Гаврилюк-Скиба Г.О., Волков К.С., Небесна З.М.</b> Динаміка змін макрометричних та морфометричних показників селезінки після експериментальної термічної травми .....   | 45 |
| <b>Пипа Л.В., Мургіна М.М.</b> Поліморфізм гену TNF- $\alpha$ при локалізованих і генералізованих гнійно-септичних захворюваннях у дітей .....   | 48 |
| <b>Криницька І. Я., Орел Ю. М.</b> Морфометрична характеристика легень у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом .....  | 52 |
| <b>Дуло О.А.</b> Вивчення рівня фізичного здоров'я дівчат гірських районів Закарпаття за метаболічним рівнем аеробного енергозабезпечення .....  | 56 |
| <b>Hunas I. V., Sarafiniuk L. A.</b> Stomach inflammation modeling with use of phlogogenic agents .....  | 58 |
| <b>Сарафинюк Л.А., Кириченко Ю.В., Сухань С.С., Кулібаба С.О.</b> Амплітудні показники електрокардіограми у спортсменів і неспортсменів юнацького віку .....   | 61 |
| <b>Драчук О.П.</b> Дослідження гострої токсичності нових похідних бензімідазолу та кислот циклу кребса .....   | 69 |
| <b>Качула С.О.</b> Біотрансформація індометацину у голодуючих щурів на фоні введення УДФ-глюкози .....   | 71 |
| <b>Олійниченко А.В.</b> Особливості діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, поєднаної з метаболічним синдромом .....   | 74 |
| <b>Цимбалюк В.І., Третяк І.Б., Гацький О.О., Вернигородський С.В.</b> Морфологічні особливості регенерації сідничного нерва у щура в експерименті в умовах комбінованої пластики .....   | 81 |
| <b>Борис Р.М.</b> Субмікроскопічні зміни печінки при експериментальній політравмі та ішемії .....  | 87 |
| <b>Фоміна Н. С.</b> Вивчення антиадгезивних властивостей антисептиків на клінічних штаммах мікроорганізмів ...   | 90 |
| <b>Сергета Д.П.</b> Прогностична оцінка показників фізичного розвитку новонароджених дітей у матерів, що мешкають в умовах міста .....   | 93 |

## CLINICAL ARTICLES

|  |     |
|--|-----|
| <b>Козак Д.В.</b> Особливості функціонального стану печінки в динаміці раннього посттравматичного періоду політравми .....                           | 97  |
| <b>Гур'єв С.О., Танасієнко П.В.</b> Ефективність оперативних втручань при хронічному посттравматичному остеомієліті, як ускладнення політравми ..... | 99  |
| <b>Solyeyko O.V.</b> Risk factors and strategy of primary and secondary prophylaxis of arterial hypertension of railwaymen .....                     | 102 |
| <b>Богомаз О.В., Величко Т.О.</b> Просторово-часові параметри ходьби при частково зміненому вестибулярному потоці .....                              | 107 |
| <b>Коробко О. А.</b> Особливості показників якості життя хворих на бронхіальну астму при використанні різних схем лікування .....                    | 110 |
| <b>Дмитренко С.В.</b> Імунологічні аспекти терапії іхтіозу .....   | 113 |
| <b>Мантак Г.І.</b> Діагностика екг порушень у дітей різного віку при відсутності у них патології серцево-судинної системи в анамнезі .....           | 115 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Масік Н.П.</b> Вітамін- D - дефіцит/недостатність у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень .....   | 118 |
| <b>Лисенко Д.А., Данилюк І.І., Сергєєв С.В.</b> Гендерні та вікові особливості впливу анемії на показники якості життя хворих на хронічні мієлопроліферативні захворювання ..... | 121 |
| <b>Палапа В.В.</b> Стан гідратації тканин у жінок раннього репродуктивного віку з набряковою формою передменструального синдрому (пмс) .....                                     | 124 |
| <b>Барало Р.П.</b> Відхаркуюча терапія при запальних захворюваннях нижніх дихальних шляхів .....   | 128 |
| <b>Gusakova I.V.</b> Davis' interpersonal reactivity index (iri) in diagnostics of empathy .....   | 132 |
| <b>Резніченко Н.Ю.</b> Стан симпато-адреналової та ваго-інсулярної систем у чоловіків зрілого віку, хворих на псоріаз .....  | 135 |
| <b>Лисенко Д.А., Данилюк І.І., Сергєєв С.В.</b> Клональний та реактивний тромбоцитоз: диференційна діагностика та якість життя .....   | 138 |
| <b>Сергєєв С.В.</b> Оптимізація фармакотерапії у хворих на хронічні мієлопроліферативні захворювання з анемічним синдромом .....   | 141 |
| <b>Бабляк С.Д., Лозинський С.Е.</b> Проблеми і особливості діагностики ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів похилого віку з артеріальною гіпертензією .....                 | 144 |
| <b>Бойко А.А.</b> Аутоагресивное поведение у созависимых женщин .....  | 148 |
| <b>Булавенко О.В.</b> Корекція тазового болю у жінок з ендометріозом яєчників .....  | 152 |

## METHODICAL ARTICLES

|  |     |
|--|-----|
| <b>Король Т.М.</b> Вчення про діагноз як важливий розділ біопсійно-секційного курсу для формування клінічного мислення у майбутніх лікарів .....                                 | 156 |
| <b>Шевчук Н.М.</b> Досвід особливостей викладання курсу мікробіології студентам стоматологічного факультету .....  | 159 |
| <b>Лозинська Л.Ф.</b> Методика формування толерантної свідомості у студентів вищих медичних навчальних закладів .....  | 162 |
| <b>Чугу Т.В.</b> Підвищення ефективності викладання розділу "алергічні враження слизової оболонки порожнини рота у дітей" з використанням сучасних педагогічних технологій ..... | 167 |

## SOCIAL ARTICLES

|  |     |
|--|-----|
| <b>Дроненко В.Г.</b> Хоспіс та етичні аспекти евтаназії .....  | 171 |
| <b>Мостова О.П.</b> Фізіолого-гігієнічна оцінка особливостей організації навчальної та позанавчальної діяльності учнів старших класів сучасної школи .....       | 175 |
| <b>Теклюк С.В.</b> Актуальні проблеми медико-соціальної реабілітації пацієнтів із первинним епізодом шизофренії .....  | 180 |
| <b>Вавріневич О.П., Омельчук С.Т., Бардов В.Г., Ліпавська А.О.</b> Гігієнічна оцінка застосування фунгіциду сігнум, в.г. на плодкових і овочевих культурах ..... | 183 |
| <b>Браткова О.Ю.</b> Оцінка режиму дня підлітків як необхідна складова моніторингу стану здоров'я сучасних школярів .....  | 189 |

## REVIEW ARTICLES

|  |     |
|--|-----|
| <b>Семененко С.И.</b> L-карнитин: опыт и перспективы применения в педиатрии .....  | 193 |
| <b>Волощук Н.І.</b> Вплив статі та віку на захворюваність та відповідь на дію лікарських засобів (огляд літератури) .....  | 198 |
| <b>Старжинська О.Л.</b> Поліморфізм генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в кардіології .....  | 204 |
| <b>Свістільнік Т.В.</b> Феномен ексайтотоксичності. Механізми виникнення, значення в розвитку нейронального пошкодження та можливості його корекції при патологіях цнс .....   | 207 |
| <b>Burtyak N.G.</b> The modern clinical aspects in obstetricians training .....  | 215 |
| <b>Масіброда Н.Г.</b> Експериментальні міоми матки .....   | 219 |
| <b>Старовер А.В.</b> Особенности течения беременности и родов при синдроме элерса-данлоса .....  | 223 |
| <b>Мнихович М.В., Гершзон Д., Брикман М., Давидзон Я., Гаврилюк А.А., Фомина Л.В., Гуминский Ю.И., Калинин Р.Е., Вернигородский С.В., Сучков И.А., Мигляс В.Г.</b> Ангиогенез: морфогенетические механизмы, роль межклеточных взаимодействий ..... | 226 |
| <b>Яцина О.І.</b> Оцінка якості життя хворих з ортотопічним артіфіціальним сечовим міхуром (огляд літератури) .....  | 236 |
| <b>Куляс С.М.</b> Сучасний погляд на особливості специфічної діагностики, лікування та профілактики лайм-бореліозу .....   | 245 |

|  |     |
|--|-----|
| Шпонька І.С., Мніхович М.В., Кириленко В.А., Харковенко Р.В. Патогенез ушкодженъ<br>печінки при хронічних вірусних гепатитах В та С..... | 251 |
|--|-----|

## CHRONICLE

|  |     |
|--|-----|
| Гуньо П. М., Гайдуков В. А., Мартынова З. С., Фоменко Л. И. Длительное сохранение<br>бальзамированного тела н.и. пирогова - уникальный научный эксперимент ..... | 257 |
|--|-----|

© Біляков А.М.

УДК: 616 - 001:577.7:612.451

**Біляков А. М.**

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра судової медицини (вул. Оранжерейна, 9, м. Київ, Україна, 03112)

## ВИЗНАЧЕННЯ ТРИВАЛОСТІ ПЕРЕБІГУ СМЕРТЕЛЬНОЇ ТРАВМИ В РАНЬОМУ ТЕРМІНІ АНТЕМОРТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ЗА ВМІСТОМ ЕФІРІВ ХОЛЕСТЕРИНУ В ТКАНИНІ НАДНИРНИКІВ ЛЮДИНИ

**Резюме.** Для встановлення тривалості перебігу смертельної механічної травми у людей, які померли в ранньому терміні антемортального періоду: безпосередньо після травми, за короткий проміжок часу (від декількох до десятків хвилин), через 1-2 години за двохсигмальним відхиленням від середнього значення кількісного вмісту холестерину в тканині наднирників трупів визначали діагностичні критерії. Зважаючи на значні граничні межі коливань вмісту ефірів холестерину в групі контролю від 442 до 1682 мкг/100 мг сухої тканини та верхні межі його вмісту при всіх термінах вмирання, що не перевищують 1555 мкг/100 мг сухої тканини, встановити травматичний генез смерті за вмістом ефірів холестерину неможливо. У випадках, коли травматичний генез смерті не викладає сумнівів, вміст ефірів холестерину в межах від 1258 до 1555 мкг/100 мг сухої тканини вказує, що смерть настала безпосередньо після травмування.

**Ключові слова:** ефіри холестерину, смертельна травма, діагностичні критерії, тривалість перебігу.

### Вступ

На сучасному етапі реформування медичної галузі, зокрема, ланки надання невідкладної медичної допомоги, встановлення своєчасності приїзду бригади швидкої медичної допомоги на місце виклику нерідко є предметом визначення при розгляді скарг від населення. Зокрема, це стосується випадків смертельного травмування людей, коли після приїзду карети швидкої допомоги з затримкою в часі, лікарі констатують смерть потерпілого. В такому разі від визначення тривалості перебігу механічної травми залежить юридична оцінка якості надання медичної допомоги. Крім того, вирішення такого питання також важливе і у кримінальних справах.

На даний час визначення тривалості перебігу смертельної механічної травми можливе за морфологічними змінами, які є проявами нейроендокринних реакцій в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковій системі. Зміни в епіфізі, гіпофізі та наднирникових свідчать про наявну динаміку синтезу ними гормонів [Пащенко, 2004; Пащенко, 2004; Яковцева та ін., 2005].

В стабілізації гомеостазу організму на етапі вмирання значну роль відіграють кортикостероїди, зокрема, гормон стресу - кортизол, джерелом синтезу для яких є естерифікований холестерин [Теодореску-Екзарку, 1980]. На відміну від мембранного холестерину, вміст якого відносно постійний, кількість естерифікованого холестерину змінюється по мірі його використання. Поповнення балансу естерифікованого холестерину, що є джерелом для синтезу стероїдів, відбувається внутрішньоклітинно та каталізується ацетил-КоА при участі холестерин-О-ацетилтрансферази (АХАТ) [Лопухин и др., 1983]. Ця реакція є незворотною, оскільки в результаті гідролізу ацетил-КоА вивільняється значна кількість енергії. Однак для естерифікації та поповнення балансу даного холестерину необхідний вільний холестерин, що може бути синтезований місцево, або ж поступити ззовні.

Тому, зважаючи на стресовий стан організму, який викликаний дією смертельного травматичного фактору

та посилений синтез кортикостероїдів, баланс естерифікованого холестерину може змінюватися в залежності від тривалості перебігу смертельної травми і таким чином стати діагностичним критерієм для визначення тривалості її перебігу.

Метою нашого дослідження було визначення діагностичних критеріїв кількісного вмісту ефірів холестерину в тканині наднирників трупів, враховуючи двохсигмальне відхилення від середнього значення його вмісту для встановлення тривалості перебігу смертельної травми в ранньому терміні антемортального періоду.

### Матеріали та методи

З трупів осіб, які померли від дії різних травматичних факторів, під час проведення судово-медичного дослідження вилучали частини наднирників. В залежності від тривалості перебігу травми їх об'єднували в групи: померлі безпосередньо після травми - 10 осіб, за короткий проміжок часу - 10 осіб, через 1-2 години - 10 осіб.

Групою контролю були особи, смерть яких настала від хронічної та гострої ішемічної хвороби серця - 10 осіб (раптова смерть).

Один грам вологої тканини наднирників висушували при температурі 60 градусів, повторно зважували для визначення вмісту вологи та використовували весь матеріал для подальшого дослідження. Тканину гомогенізували трічі з 2 мл етилацетату, гомогенат зливали в окрему пробірку та обмивали товчачик 1 мл етилацетату. Зібраний надосад етилацетату повністю упарювали в потоці теплого повітря та додавали 5 мл 70% метанолу. В пробірку додавали 5 мл петролейного ефіру, струшували 5 хвилин, центрифугували 3 хв та відділяли ефірну фазу в окрему пробірку. Цей цикл повторювали двічі з аналогічним об'ємом петролейного ефіру. В подальшому в ефірній фазі визначали вміст холестерину. В ефірній фазі визначали її об'єм, відбирали 1 мл, по-

**Таблиця 1.** Кількісний вміст ефірів холестерину в тканині наднирників та діагностичні критерії для визначення тривалості перебігу смертельної механічної травми.

| № | Причина смерті         | Тривалість вмирання                      | n  | Ефіри холестерину мкг/100 мг сухої тканини $\bar{X} \pm x$ | p  | $\bar{X} \pm 2\sigma$ |
|---|------------------------|--|----|--|--|-----------------------|
| 1 | Ішемічна хвороба серця | Раптова (швидкоплинна смерть) (контроль) | 10 | 1062±97  | $p1-p2 > 0,05$<br>$0,1 < p1-p3 > 0,05$<br>$p1-p4 < 0,05$ | 442-1682              |
| 2 | Травма                 | Безпосередньо після травми               | 10 | 1107±71  | $p2-p3 < 0,05$<br>$p2-p4 < 0,001$                        | 659-1555              |
| 3 | Травма                 | За короткий проміжок часу після травми   | 10 | 900±57   | $0,1 < p3-p4 > 0,05$                                     | 542-1258              |
| 4 | Травма                 | 1-2 години після травми                  | 10 | 773±34   |  | 373-1173              |

**Примітка:** p - вірогідність різниці кількісного вмісту між групами дослідження.

вмісту упарювали в потоці теплого повітря, розчиняли в 0,2 мл петролейного ефіру та кількісно переносили на хроматографічну пластину Sorbifil. Хроматографування проводили в системі петролейний-диетиловий ефір (4:1) зі стандартом холестерину у кількості 2,65 мкг. Проявлення проводили розчином оцтовокислої міді на розведеній ортофосфорній кислоті.

Після проявлення хроматограму сканували, а кількісний вміст визначали за допомогою розробленої нами програми та запатентованого способу (Патент на корисну модель №54582, 10.11.2010 р.), при якому програмно автоматично визначається площа плями досліджуваної речовини на хроматограмі після її сканування в порівнянні з площею плями стандарту [Біляков, 2012]. Зважаючи на численну різноманітність ефірів холестерину, їх кількісний вміст визначали відносно стандарту холестерину.

Таким чином, загалом було проведено 40 досліджень, з яких 30 для визначення вмісту ефірів холестерину при насильницькій смерті та 10 у померлих від ішемічної хвороби серця. За двохсигмальним відхиленням від середнього значення його вмісту в тканині наднирників трупів були визначені діагностичні критерії для встановлення тривалості перебігу смертельної механічної травми

### Результати. Обговорення

Результати визначення вмісту ефірів холестерину в тканині наднирників у осіб, які померли внаслідок травми в різні проміжки часу та діагностичні критерії для визначення тривалості її перебігу представлено в таблиці 1.

Аналіз результатів показав, що в порівнянні з групою контролю вміст ефірів холестерину відрізнявся у тих, хто вмер через 1-2 години ( $p < 0,05$ ) після травми та мав тенденцію до достовірності різниці у тих, хто помер через десятки хвилин ( $0,1 < p > 0,05$ ). Його вміст у осіб, які померли безпосередньо після травмування

статистично не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) з вмістом у групі контролю.

Зважаючи на значну величину похибки середнього значення вмісту ефірів холестерину в групі контролю, ми отримали великий діапазон граничних меж коливань в даній групі від 442 до 1682 мкг/100 мг сухої тканини. В усіх групах померлих внаслідок дії травматичного фактору, верхня межа кількісного вмісту не перевищила 1682 мкг/100 мг сухої тканини. Тобто за вмістом ефірів холестерину встановити травматичний генез смерті неможливо. У випадках, коли травматичний генез смерті не викладає сумнівів, вміст ефірів холестерину в межах від 1258 до 1555 вказує, що смерть настала безпосередньо після травмування.

Зниження вмісту ефірів холестерину в залежності від тривалості вмирання можна пояснити підвищенням синтезу стероїдів у відповідь на травмування. Однак, внаслідок значних коливань кількісного вмісту ефірів холестерину в групі контролю, великий діапазон діагностично значимих граничних меж, не дозволяє використати його вміст як діагностичний критерій встановлення травматичного генезу смерті.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. За результатами дослідження кількісного вмісту ефірів холестерину в тканині наднирників у осіб, які померли в різні проміжки часу після травмування було з'ясовано, що значні граничні межі коливань вмісту ефірів холестерину в групі контролю від 442 до 1682 мкг/100 мг сухої тканини та верхні границі його вмісту при всіх термінах вмирання, що не перевищують 1555 мкг/100 мг сухої тканини, не дозволяють за вмістом ефірів холестерину встановити травматичний генез смерті. У випадках, коли травматичний генез смерті не викладає сумнівів, вміст ефірів холестерину в межах від 1258 до 1555 вказує, що смерть настала безпосередньо після травмування.

### Список літератури

- Біляков А.М. Програмна обробка результатів тонкошарової хроматографії. Науки, освіти і практики" / А.М. Біляков // Алушта, 2012. - С. 92-94.
- Матеріали всеукраїнської конференції "Актуальні питання судово-медичної динаміка участія гипофиза, эпифиза и надпочечников в организации стресс-реакции при смертельной травме / [Яковцева А.Ф., Губина-Вакулик Г.И., Марковський В.Д., Сорокина И.В.] // Патологія. - 2005,

- Т.2. - № 3. - С. 35.  
Пашенко Ю.В. Морфофункциональные критерии продолжительности жизни пострадавшего после механической травмы / Ю.В. Пашенко // Мат. III конференції Харківської обласної клінічної лікарні "Роль сучасних методів діагностики в лікуванні та реабілітації хворих" - Харків, 2004. - С. 50-51.
- № 6. - С. 96-99.  
Теодореску І.-Екзарку. Шок / Теодореску І.-Екзарку // Бухарест, 1980. - С. 177-181.
- Пашенко Ю.В. Морфофункциональные эндокринологические критерии определения давности механической травмы у погибших / Ю.В. Пашенко // Врачебная практика. - 2004. - Холестериноз / [Лопухин Ю.М., Ачкаров А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М.] // Москва, 1983. - С. 150-152.

**Биляков А.Н.**

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ТЕЧЕНИЯ СМЕРТЕЛЬНОЙ ТРАВМЫ В РАННЕМ СТРОКЕ АНТЕМОРТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ПО СОДЕРЖАНИЮ ЭФИРОВ ХОЛЕСТЕРИНА В ТКАНИ НАДПОЧЕЧНИКОВ ЧЕЛОВЕКА

**Резюме.** Для установления длительности течения смертельной механической травмы у людей, которые умерли в раннем строке антемортального периода: непосредственно после травмы, через короткий промежуток времени (от нескольких до десятков минут), через 1-2 часа по двухсигмальному отклонению от среднего значения количественного содержания холестерина в ткани надпочечников трупов определяли диагностические критерии. Учитывая значительные предельные колебания содержания эфиров холестерина в группе контроля от 442 до 1682 мкг/100 мг сухой ткани и верхние границы его содержания при всех строках умирания, которые не превышали 1555 мкг/100 мг сухой ткани, установить травматический генез смерти по содержанию эфиров холестерина невозможно. В случаях, когда травматический генез смерти не вызывает сомнения, содержание эфиров холестерина в пределах от 1258 до 1555 мкг/100 мг сухой ткани указывает, что смерть наступила непосредственно после травмирования.

**Ключевые слова:** эфиры холестерина, смертельная травма, диагностические критерии, длительность течения.

**Bilyakov A.M.**

#### MEASURING THE DURATION OF A LETHAL TRAUMA AT EARLY STAGES OF ANTEMORTEM PERIOD BASED ON CHOLESTEROL ESTERS CONTENT IN HUMAN ADRENAL TISSUE

**Summary.** Diagnostic criteria were established for measuring the duration of a lethal mechanical trauma of humans that died at an early stage of antemortem period: immediately after an injury, within a short period of time (from several to some tens minutes) or 1-2 hours later with two-sigma deviation from mean cholesterol content in adrenal tissues of corpses. Due to significant fluctuation of cholesterol ester content in control group from 442 to 1682 mcg/100 mg of dry tissue and the fact, that upper limits of its content do not exceed 1555 mcg/100 mg of dry tissue, it is impossible to establish the traumatic death genesis based on the content of cholesterol esters. If the traumatic death genesis is evident without doubts, the content of cholesterol esters in the 1258 to 1555 mcg/100 mg of dry tissue shows that death occurred immediately after the injury.

**Key words:** cholesterol esters, lethal trauma, diagnostic criteria, duration of a trauma.

Стаття надійшла до редакції 4.09.2012р.

© Булавенко О.В., Герич І.Д., Остап'юк Л.Р., Волошиновський А.С., Мягкота С.В., Ващук В.В.

УДК: 616.94-085-089-073.56:616.15-07

**Булавенко О.В.<sup>1</sup>, Герич І.Д.<sup>2</sup>, Остап'юк Л.Р.<sup>1</sup>, Волошиновський А.С.<sup>3</sup>, Мягкота С.В.<sup>4</sup>, Ващук В.В.<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра акушерства та гінекології № 2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018); <sup>2</sup>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра факультетської хірургії (вул. Некрасова, 4, м. Львів, Україна, 79010); <sup>3</sup>Львівський національний університет ім. Івана Франка, кафедра експериментальної фізики (вул. Кирила і Мефодія, 8, м. Львів, Україна, 79005); <sup>4</sup>Львівський національний аграрний університет кафедра фізики та інженерної механіки (вул. Володимира Великого, 1, м. Дубляни, Жовківський район, Львівська обл., Україна, 80381); <sup>5</sup>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького кафедра загальної хірургії (вул. Миколайчука, 9, м. Львів, Україна, 79059).

## МОДЕЛЮВАННЯ ЗМІН СИРОВАТКИ КРОВІ ПРИ РІЗНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ТА ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДАХ

**Резюме.** В роботі проведено розведення сироватки крові дистильованою водою, 20% донорським альбуміном, цукровим бульйоном, центрифугованою і нецентрифугованою бактерійною культурою *in vitro*. Вивчено зміни спектрально-флуоресцентних параметрів (СФ) цих розведень сироватки крові з метою обґрунтування констатованих *in vivo* СФ-феноменів змін при різних захворюваннях та лікувальних заходах. Обґрунтовано створення "спектрально-флуоресцентної моделі сепсису *in vitro*" і вивчено її кореляцію зі змінами СФ параметрів сироватки крові у хворих на сепсис *in vivo*.

**Ключові слова:** розведення сироватки крові, моделі захворювань *in vitro*, сепсис.

### Вступ

У даний час накопичено достатню кількість інформації [Гиттер, Хейльмейер, 1966; Передерий, Хмелевський, 1993; Губський, 2000; Цынко, 2002; Лифшиц, Сидельникова, 2003] про особливості поведінки біохімічних показників крові при різних захворюваннях, в

тому числі і в динаміці, яка дозволяє з'ясувати чисельні механізми складних процесів життєдіяльності організму людини як у нормі, так і при різних патологічних станах. Отримані результати є дуже цінними для діагностики захворювань. На основі цих результатів для



значної кількості біохімічних показників вимальовується об'єктивна інформація про стан процесів метаболізму в цілому організмі та в окремих його органах.

Але, на жаль, більшість сучасних лабораторних, мікробіологічних та інструментальних методів дослідження є репрезентативними на фоні вже маніфестуючих ознак патологічних процесів. А тому надзвичайно важливим є застосування методу, який характеризується високою чутливістю і можливістю проведення надійної діагностики ще на доклінічному етапі і придатний для встановлення прогностичної оцінки перебігу захворювання. Впродовж останніх десятиліть серед наукових медичних працівників відзначається зростання інтересу до фізичних методів дослідження. Особливе місце серед них займає метод флуоресцентної спектроскопії (МФС) [Лакович, 1986]. Метод дозволяє вивчати флуоресцентні характеристики біологічних об'єктів як у нормі, так і при різних захворюваннях. Тому ми вирішили *in vitro* відтворити типові зміни, які відбуваються в сироватці крові (СК) при різних патологічних станах (гіпо-і гіперпротеїнемії, гіперглікемії та септичних процесах в організмі).

**Мета роботи** - вивчення можливостей покращення якості діагностики і надання медичної допомоги хворим за допомогою МФС шляхом створення "моделей захворювань *in vitro*", які б віддзеркалювали можливі зміни СК при різних захворюваннях та лікувальних заходах і дозволили з'ясувати вплив різного характеру її розведень на зміни спектрально-флуоресцентних параметрів з метою розпрацювання і впровадження в практику даного методу для діагностики *in vivo*.

### Матеріали та методи

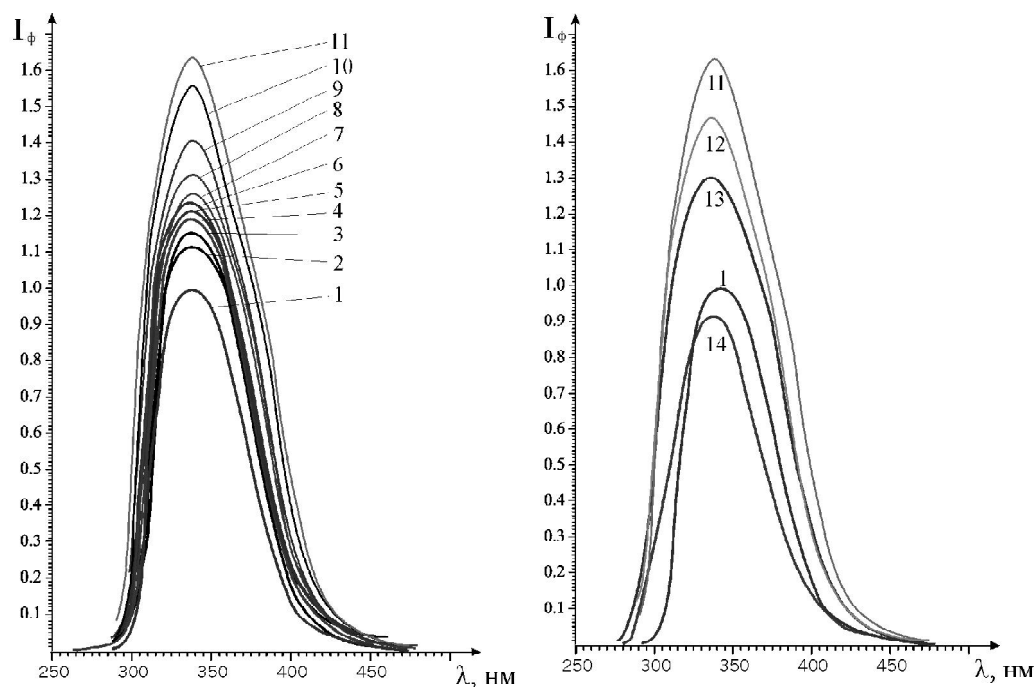
Експериментальною базою дослідження була лабораторія люмінесценції кафедри експериментальної фізики (КЕФ) Львівського національного університету (ЛНУ) імені Івана Франка. МФС дослідили приготувані стандартні розчини шляхом розведення в різних пропорціях СК донорів дистильованою водою (ДВ), 20% - донорським альбуміном, цукровим бульйоном (ЦБ), центрифугованою і нецентрифугованою бактерійною культурою (6-ти денний посів на цукровий бульйон *St. aureus*). Люмінесцентні дослідження біологічних рідин проводили з використанням спектрально-флуоресцентного комплексу, до складу якого входили світлосильні монохроматори МДР-2 та МДР-12. Джерелом збуджуючого світла застосовували дейтерієву лампу ДДС-400 з неперервним спектром випромінювання в області  $\lambda = 200-420$  нм. Необхідну ділянку збуджуючого світла виділяли за допомогою монохроматора МДР-12, положення ґратки якого змінювали кроковим двигуном. СФ досліджували при збудженні зразків СК світлом з довжиною хвилі 280 і 250 нм. Результати експерименту виводили в графічній і цифровій формі та опрацьовували графічно та статистично.

### Результати. Обговорення

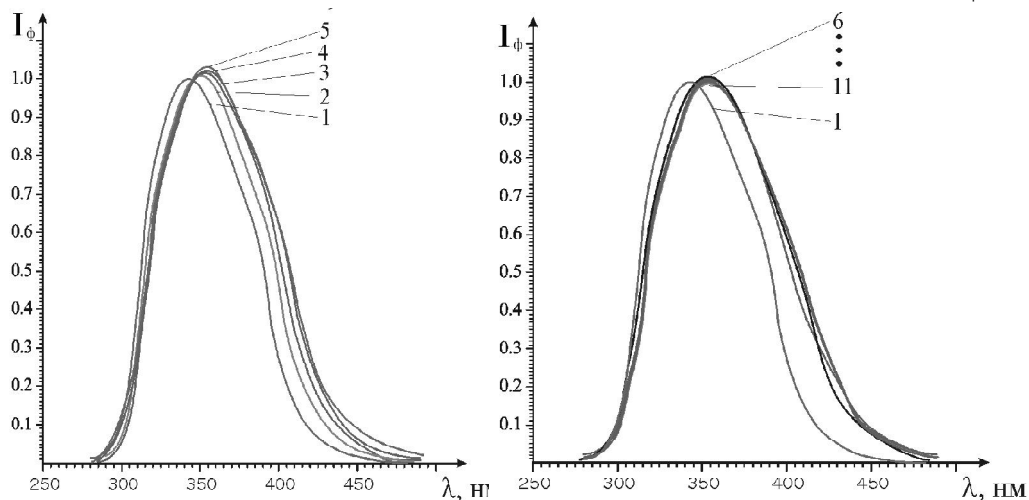
Першим етапом проведення низки експериментів, які відповідають запропонованій серії "моделей захворювання *in vitro*", було приготування водних розчинів СК. Відомо, що флуоресценція СК зумовлена альбумінами [Лакович, 1986]. Вочевидь, при розведенні СК ДВ виникає штучно створена гіпопротеїнемія і гіпоальбумінемія, яка *in vivo* є характерною в акушерській практиці при вагітності і лактації та при деяких патологічних станах. Так, у вагітних зростає об'єм циркулюючої крові (ОЦК), водночас, кількість білка в ній залишається незмінною. Відносна гіпопротеїнемія відзначається при фізіологічній гідремії (підвищення вмісту води в крові після прийому значної кількості рідини). Абсолютна гіпопротеїнемія виникає при білковій недостатності, яка супроводжується порушенням синтезу білка в тканинах, при посиленому розпаді тканинних білків, при втраті білка організмом внаслідок кровотеч або альбумінурії. Гіпопротеїнемія відзначається при аліментарному білковому голодуванні внаслідок обмеженого прийому їжі у пацієнтів із захворюваннями органів травної системи, при порушенні травлення білків і всмоктування амінокислот. Зниження рівня білків крові виникає при захворюваннях печінки внаслідок порушення процесів синтезу білка в цьому органі. Найвищий ступінь гіпопротеїнемії є характерним для хронічних захворювань нирок із нефротичним синдромом, коли рівень загального білка у плазмі знижується до 30-40 г/л, в основному за рахунок альбумінів. Гіпопротеїнемія може виникати при виснажливих інфекційних захворюваннях, злякисних пухлинах, голодних набряках, при вагітності і лактації, гострих і хронічних крововтратах, серцевій недостатності, набряках, ексудатах, тиреотоксикозі, за наявності значних опіків, під впливом прийому глюкокортикоїдів та при різних лікувальних заходах (щоденна інфузійна терапія у великому об'ємі). [Передерий, Хмелевський, 1993]. Слід відзначити, що при різних захворюваннях змінюється рівень лише певних фракцій білків плазми крові [Гиттер, Хейльмейер, 1966]. Так, гіпоальбумінемія відзначається при аліментарній білковій недостатності, інфекційних захворюваннях, злякисних пухлинах, захворюваннях печінки, хронічних захворюваннях нирок з нефротичним синдромом, серцевій недостатності, вагітності, у новонароджених (анальбумінемія спадкового походження). Для вивчення характерних змін СФ СК при наведених патологіях, пояснення, інтерпретації та логічного обґрунтування отриманих результатів, ми штучно створили стандартні розчини розведення СК ДВ, в яких виникала гіпопротеїнемія і гіпоальбумінемія СК.

Готували 15 стандартних водних розчинів СК різної концентрації: 1 - СК, 2 - 90% СК, 3 - 80% СК, 4 - 70% СК, 5 - 60% СК, 6 - 50% СК, 7 - 40% СК, 8 - 30% СК, 9 - 20% СК, 10 - 10% СК, 11 - 5% СК, 12 - 2,5% СК, 13 - 1,25% СК, 14 - 0,625% СК, 15 - ДВ.

При збудженні розчинів СК світлом з довжиною



**Рис. 1.** Вплив розведення дистильованою водою на спектри флуоресценції сироватки крові донора (1 - СК, 2 - 90% СК, 3 - 80% СК, 4 - 70% СК, 5 - 60% СК, 6 - 50% СК, 7 - 40% СК, 8 - 30% СК, 9 - 20% СК, 10 - 10% СК, 11 - 5% СК, 12 - 2,5% СК, 13 - 1,25% СК, 14 - 0,625% СК, 15 - ДВ:  $I_{\phi} = 0$ ).

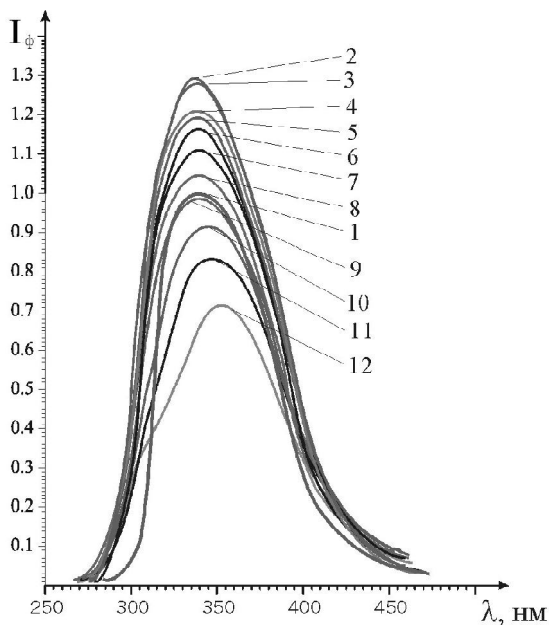


**Рис. 2.** Вплив розведення 20%-ним донорським альбуміном на спектри флуоресценції сироватки крові донора (1 - СК, 2 - 90% СК, 3 - 80% СК, 4 - 70% СК, 5 - 60% СК, 6 - 50% СК, 7 - 40% СК, 8 - 30% СК, 9 - 20% СК, 10 - 10% СК, 11 - 20% донорський альбумін).

хвиль 250 нм і 280 нм отримали важливу інформацію про зміни їх СФ відповідно до концентрації розчину СК. Реєстрували СФ у діапазоні  $300 \text{ нм} < \lambda < 450 \text{ нм}$ . Назагал, інтенсивність флуоресценції була максимальною при збудженні СК світлом з  $\lambda = 280 \text{ нм}$ , що відповідає спектральній області свічення білка альбуміну, і значно нижчою при  $\lambda \leq 250 \text{ нм}$  і  $\lambda > 300 \text{ нм}$ . Результати дослідження СФ розведень СК ДВ наведені на рис. 1. Так, при розведенні СК ДВ положення смуг флуоресценції ( $\lambda_{\text{max}}$ ) не змінюється. Водночас, виявлена чітка залежність інтенсивності флуоресценції  $I_{\phi}$  від концен-

траційного співвідношення СК і ДВ у досліджених розчинах [Герич та ін., 2004]. Зафіксували поступове зростання  $I_{\phi}$ , яке досягло максимуму при  $x \leq x_0$  ( $x_0$  - концентрація білкової компоненти в розчині), що відповідає  $C \approx 2,5\%$  СК. Величина  $I_{\phi}$  зумовлена впливом ефекту концентраційного гасіння на флуоресцентні характеристики СК. Таким чином, при зменшенні вмісту СК в розчинах відбувається поступове зменшення в ньому числа молекул альбуміну і, відповідно, послаблюється концентраційне гасіння СФ СК, яке пов'язане з ефектами взаємодії між молекулами білків. При  $x = x_0$  внесок в СФ СК зумовлюється сумарним вмістом залишкових (вільних) молекул альбуміну. Наступне зменшення концентрації білка ( $x < x_0$ ), яке відповідає подальшому зменшенню вмісту СК в ДВ призводить до різкого зниження  $I_{\phi}$  СК аж до повного її загасання. Випадок, коли  $I_{\phi}$  пропорційна концентрації СК в розчині, відповідає умові, коли оптична густина розчину  $D \approx 0,1$  [Герич та ін., 2004].

Таким чином, вивчення концентраційної залежності  $I_{\phi}$  водних розчинів СК дало можливість змодельювати вплив інфузійної терапії на організм людини. Зміни СФ при розведенні СК ДВ мають специфічний характер і формують підґрунтя для напрацювання флуоресцентного методу з метою діагностики різних захворювань, які супроводжуються гіпопротеїнемією і гіпоальбумінемією [Передерий, Хмелевский, 1993] та при різних лікувальних заходах (вивчення впливу інфузійної терапії



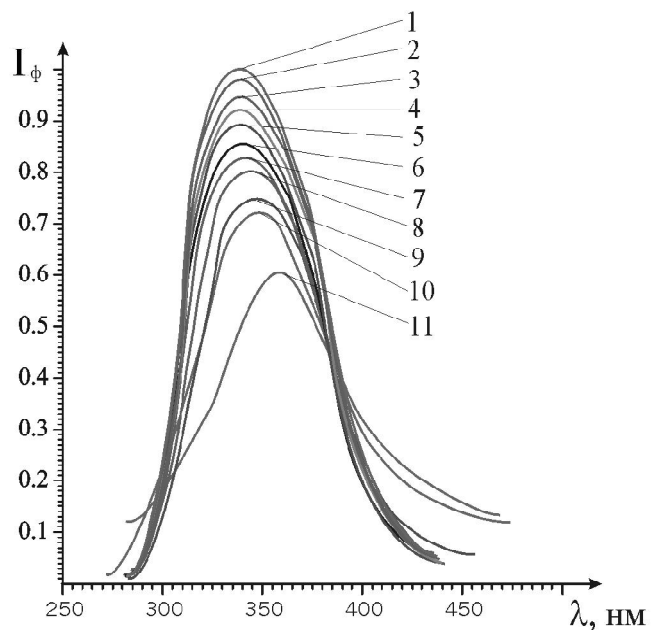
**Рис. 3.** Вплив розведення цукровим бульйоном на спектри флуоресценції сироватки крові донора (1 - СК, 2 - 90% СК, 3 - 80% СК, 4 - 70% СК, 5 - 60% СК, 6 - 50% СК, 7 - 40% СК, 8 - 30% СК, 9 - 20% СК, 10 - 10% СК, 11 - 5% СК, 12 - ЦБ).

на організм людини).

Наступним етапом у серії досліджень "моделей захворювання *in vitro*" вивчали СФ розчинів СК у 20%-ному донорському альбуміні. Проведення даного експерименту є важливим з двох точок зору.

По-перше, оскільки флуоресценція СК зумовлена свіченням альбуміну, ми вважали за необхідне провести порівняльне дослідження спектрально-флуоресцентних характеристик СК і 20% донорського альбуміну і вияснити можливість використання при проведенні досліджень спектрально-флуоресцентних характеристик СК хворих як еталону 20% донорського альбуміну. Це дозволяє зменшити кількість осіб контрольної групи. По-друге, розведення СК 20% донорським альбуміном, ймовірно, може спричинити появу гіперпротеїнемії. Відносна гіперпротеїнемія виникає за рахунок втрати води організмом: при профузній діарейі, холері, нецукровому діабеті, опіках, перегріванні, багаторазовому блюванні, зневодненні організму при стенозі стравоходу і пілоростенозі, при обмеженні прийому рідини. Абсолютна гіперпротеїнемія є характерною для гепатиту в стадії одужування, при паразитарних захворюваннях - малярії, токсоплазмозі, вісцеральному лейшманіозі, при мієломній хворобі (за рахунок появи патологічних білків - парапротеїнів). У зазначених випадках гіперпротеїнемія виникає внаслідок підвищення рівня глобулінів у плазмі крові. Підвищення фракції гамма-глобулінів нерідко відзначається в початковій стадії пневмонії та при хронічних інфекціях [Передерий, Хмельський, 1993].

Ми приготували і дослідили МФС 11 стандартних



**Рис. 4.** Вплив розведення нецентрифугованими посівами на спектри флуоресценції сироватки крові донора (1 - СК, 2 - 90% СК, 3 - 80% СК, 4 - 70% СК, 5 - 60% СК, 6 - 50% СК, 7 - 40% СК, 8 - 30% СК, 9 - 20% СК, 10 - 10% СК, 11 - НЦП).

розчинів розведень СК 20%-ним донорським альбуміном у наступних пропорціях: 1 - СК, 2 - 90% СК, 3 - 80% СК, 4 - 70% СК, 5 - 60% СК, 6 - 50% СК, 7 - 40% СК, 8 - 30% СК, 9 - 20% СК, 10 - 10% СК, 11 - 20%-ний донорський альбумін. Графічне зображення результатів дослідження СФ розведень СК донорів 20% донорським альбуміном наведено на рис. 2.

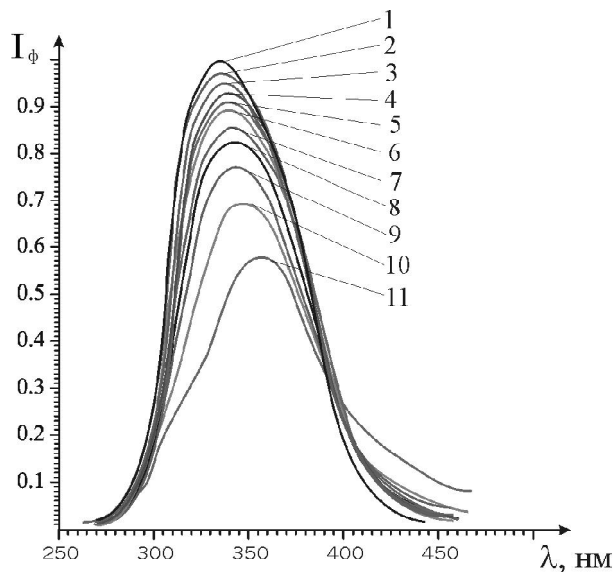
На відміну від попереднього дослідження розведень СК ДВ (див. рис. 1)  $I_{\phi}$  у цьому випадку практично не змінюється, однак має місце поступовий довгохвильовий зсув смуги флуоресценції розчину; спектральне положення смуги флуоресценції  $\lambda_{\max}$  за наявності в розчині 90 % СК досягає максимуму, залишаючись постійною величиною при подальшому зменшенні СК в розчині.

Розведення СК 20%-ним донорським альбуміном призводить у випадках 1-5 до незначного зсуву  $\lambda_{\max}$  ( $338 \text{ нм} < \lambda_{\max} < 348 \text{ нм}$ ) і зростання інтенсивності; у випадках же 7-11  $\lambda_{\max}$  та  $I_{\phi}$  практично не змінюються. Отримані результати фактично відповідають спектральним характеристикам 20% розчину донорського альбуміну.

Слід відзначити, що при розведенні 20% донорського альбуміну ДВ виникають закономірності поведінки СФ подібні до таких, як при дослідженні СФ розведень СК ДВ.

Таким чином, спектрально-флуоресцентні характеристики 20% донорського альбуміну є близькими до характеристик СК.

В наступній серії експериментів дослідили СФ розведення СК ЦБ. Дослідження є актуальним з огляду на



**Рис. 5.** Вплив розведення центрифугованими посівами на спектри флуоресценції сироватки крові донора (1 - СК, 2 - 90% СК, 3 - 80% СК, 4 - 70% СК, 5 - 60% СК, 6 - 50% СК, 7 - 40% СК, 8 - 30% СК, 9 - 20% СК, 10 - 10% СК, 11 - ЦП).

значну кількість хворих на цукровий діабет у всьому світі. Це захворювання є дуже небезпечним у зв'язку з можливістю виникнення ускладнень: мікро- та макроангіопатій, часто ускладнюється гнійно-запальними і септичними процесами в організмі. Одну з основних причин цього явища слід шукати, скоріше всього, в структурі і зв'язуючій здатності молекули альбуміну. Молекули альбуміну не є однаковими, і лише приблизно 28 % із них здатні зв'язувати низку органічних лігандів. Чинниками, які призводять до того, що молекули альбуміну є різними - довголанцюгова жирна кислота (ЖК), яка зв'язується в III і IV центрах молекули альбуміну, і наявність вільної SH- групи в положенні 34 [Добрецов, 1998; Грызунов, Добрецов, 1998]. Певний внесок у гетерогенність молекул альбуміну здійснює глікозилювання. Приблизно 6 % молекул альбуміну в СК здорових донорів є глікозильованими. Водночас, у хворих на цукровий діабет з огляду на наявність гіперглікемії у глікозильованому стані перебуває 9-12 % молекул альбуміну [Добрецов, 1998; Грызунов, Добрецов, 1998]. У більшості випадків залишок цукру приєднаний до аміногрупи, яка відіграє важливе місце у зв'язуванні органічних аніонів. Ймовірно, це впливає на властивості зв'язуючого центру альбуміну.

Таким чином, наведена вище інформація дає змогу припустити, що у хворих на цукровий діабет у зв'язку з підвищеним вмістом глікозильованого альбуміну в СК зменшується кількість вільних аміногруп, оскільки до них приєднуються залишки цукру. Ймовірно це призводить до зниження здатності альбуміну до зв'язування органічних аніонів. Тому, можливо, у хворих на цукровий діабет створюються умови до виникнення тривалих гнійно-септичних процесів в організмі. Логічною є

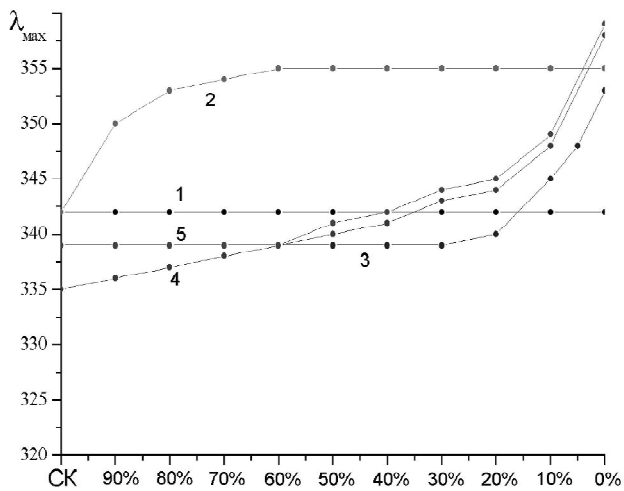
гіпотеза, що "перевантажений цукровими залишками" альбумін не здатний повністю зв'язувати та елімінувати токсичні продукти з організму, що і призводить до виникнення ендогенної інтоксикації. З огляду на зазначене важливим є ґрунтовно вивчити та осмислити зміни спектрально-флуоресцентних характеристик СК при розведенні її ЦБ. Аналіз змін, ймовірно, дозволить прогнозувати перебіг гнійно-септичних процесів у хворих на цукровий діабет, вибрати оптимальну лікувальну тактику і скоротити терміни лікування пацієнтів.

Для проведення дослідження спектрально-флуоресцентних характеристик розведень СК ЦБ готували 12 стандартних розчинів СК з ЦБ. Спектри флуоресценції розведень СК ЦБ наведено на рис.3. Дослідженнями доведено, що з підвищенням концентрації ЦБ в розчині до 12 %  $I_{\phi}$  зростає на 25 %. Феномен, скоріше всього, зумовлений зменшенням концентраційного гасіння СФ СК, який у свою чергу дотичний до ефектів взаємодії між молекулами білків. При подальшому зростанні в розчині концентрації ЦБ  $I_{\phi}$  поступово зменшується і набуває характеристик, притаманних для ЦБ. Тобто, спочатку інтенсивність СФ СК повільно зростає, відтак - повільно спадає і набуває характеристик, притаманних для речовини-розчинника. Положення смуги флуоресценції практично не змінюється і, лише починаючи з 75 % вмісту ЦБ в розчині, відзначається її поступовий монотонний довгохвильовий зсув. Таким чином, ми відзначили, що МФС дає можливість виявити залежність спектрально-флуоресцентних характеристик, а саме  $I_{\phi}$  і положення смуги флуоресценції від вмісту ЦБ в СК.

Таким чином, нами з'ясовано вплив розведень СК ДВ, 20%-ним донорським альбуміном і ЦБ *in vitro* на характер поведінки її спектрально-флуоресцентних параметрів. Цілковито можливо, вони віддзеркалюють характеристики СК, типові для захворювань, які супроводжуються гіпопротеїнемією і гіпоальбумінемією або гіперпротеїнемією і гіперглікемією, відповідно. Результати дослідження свідчать про високу чутливість МФС, яка виявляється в чітко вираженій зміні СФ СК при будь-якій, навіть мінімальній, зміні її компонентів. Отримані зміни мають специфічний характер і залежать від концентрації різного типу розведень речовин в СК.

Наступним етапом досліджень було вивчення спектрально-флуоресцентних характеристик розведень СК нецентрифугованими (НЦП) та центрифугованими (ЦП) посівами бактерійної культури (6-денний посів на цукровий бульйон *St. aureus*) з метою створення моделі сепсису *in vitro*. Адже проблема сепсису є однією із найактуальніших у сучасній медичній практиці. Слід відзначити, що незадовільні результати лікування сепсису на сучасному етапі безпосередньо пов'язані з відсутністю надійних методик його експрес-діагностики [Герич та ін., 2003; Герич та ін., 2009]. Ефективне ж лікування сепсису є можливим лише (!) за умови ранньої діагностики.

Незважаючи на значну кількість досліджень, засто-

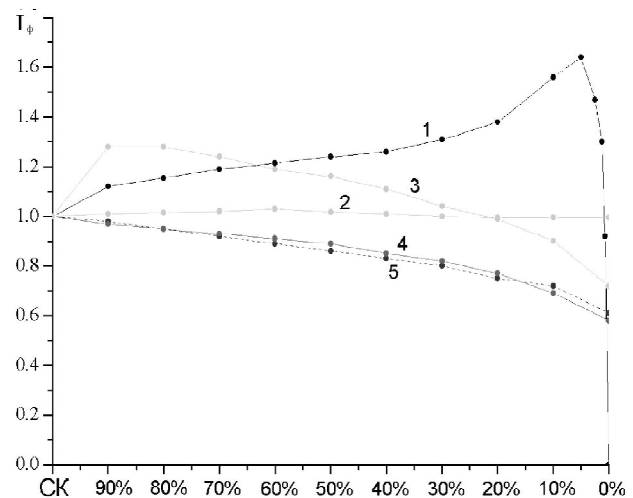


**Рис. 6.** Вплив розведення дистильованою водою (1), цукровим бульйоном (3), альбумінами (2) та посівами (центрифугованими-4, нецентрифугованими-5) на спектральне положення максимуму  $\lambda_{\max}$  смуги флуоресценції.

сування новітніх методів діагностики і лікування, частота сепсису у світі не зменшується. Це зумовлює значну зацікавленість вчених в пошуку і розпрацюванні нових методів діагностики і лікування сепсису.

Основну увагу ми зосередили на виявленні спектрально-флуоресцентних ознак патогномічної для сепсису патологічної констеляції сироватка крові + бактерія - феномену бактеріємії. Для переконання у правильності наших стверджень, ми створили флуоресцентно-спектральну модель сепсису *in vitro* шляхом розведення СК НЦП і ЦП бактерій [Герич та ін., 2004]. Виготовили 11 стандартних розчинів СК НЦП бактерій: 1 - СК, 2 - 90% СК, 3 - 80% СК, 4 - 70% СК, 5 - 60% СК, 6 - 50% СК, 7 - 40% СК, 8 - 30% СК, 9 - 20% СК, 10 - 10% СК, 11 - НЦП. Об'ємні співвідношення СК і ЦП були такими ж, як і пропорції СК та НЦП. Збудження цих розчинів проводили світлом з довжиною хвилі 280 нм. Результати дослідження СФ розведень СК НЦП та ЦП бактерій наведені на рис. 4, 5, відповідно.

Результати дослідження СФ в обох випадках якісно відрізняються від результатів досліджень СФ розведень СК ДВ, ЦБ і 20%-ним донорським альбуміном. При розведенні СК НЦП та ЦП бактерій  $I_{\phi}$  поступово зменшується зі збільшенням вмісту бактерійної культури в розчині. Водночас, відзначається довгохвильовий зсув смуг флуоресценції ( $\lambda_{\max}$ ) розведень, пропорційний до зростання питомої маси бактерійної культури в СК. Слід зазначити, що виявлений ефект змін спектрально-флуоресцентних характеристик розведень СК НЦП та ЦП бактерій зумовлений впливом бактерій та продуктів їх метаболізму на флуоресцентні характеристики СК, а саме зв'язування з молекулами альбуміну [Гаврилов и др., 1998]. Альбумін має високу здатність до комплексоутворення. Тому *in vivo* при важкій ендогенній інтоксикації, властивій гнійно-запальним процесам, в



**Рис. 7.** Вплив розведення дистильованою водою (1), цукровим бульйоном (3), альбумінами (2) та посівами (центрифугованими-4, нецентрифугованими-5) на інтенсивність флуоресценції сироватки крові.

організмі виникають умови для утворення форм альбуміну зі зміненими фізико-хімічними характеристиками. "Перевантажений токсичними продуктами" альбумін не може повноцінно виконувати свою детоксикаційну функцію [Гаврилов и др., 1998; Грызунов, Добрецов, 1998]. За рахунок цього утворюються два різновиди молекул альбуміну (зв'язані і незв'язані з токсичними продуктами метаболізму). Тому важливим є визначення не тільки кількості альбуміну в СК, але і його функціональної активності [Грызунов, Добрецов, 1994; Грызунов, Добрецов, 1998].

Доведено, що починаючи з 10 % вмісту бактерійної культури в СК (пропорції, яка є відповідною до клінічної моделі сепсису) відзначається типовий для сепсису *in vivo* феномен - зсув на 7-10 нм у довгохвильову область. Слід зазначити, що зміни СФ СК при розведенні СК НЦП та ЦП бактерій мають специфічний характер і формують підґрунтя для напрацювання флуоресцентного методу для ранньої діагностики сепсису шляхом вивчення спектрально-флуоресцентної моделі сепсису *in vivo*. Незважаючи на агресивне хірургічне лікування, застосування в терапевтичних програмах найновіших методик лікування та новітніх ефективних медикаментів, у 40 % хворих перебіг захворювання ускладнюється септичним шоком, а загальна летальність коливається в критичних межах - 43-95 % [Angus, 2001; Герич та ін., 2009].

Післяпологові гнійно-септичні ускладнення поруч з кровотечами, пізніми гестозами вагітних та екстрагенітальною патологією є основними причинами сепсису і материнської смертності. На перший погляд парадоксальним виглядає той факт, що на фоні покращення якості надання медичної допомоги, зростає частота післяпологових гнійно-септичних ускладнень. Поступово розширюються показання до оперативних

втручань при пологах і зростає кількості вагітностей у жінок з екстрагенітальною патологією, в тому числі важких її форм. Тому слід зазначити, що в найближчій перспективі не очікується зменшення частоти післяпологових гнійно-септичних ускладнень, а розпрацювання нового методу ранньої діагностики сепсису *in vivo* на основі вивчення спектрально-флуоресцентної моделі сепсису *in vitro* є науково-обґрунтованим і перспективним напрямком в сучасній медичній практиці [Angus, 2001; Герич та ін., 2013].

Таким чином, застосована "модель захворювань *in vitro*", яка дає можливість відтворити зміни СК при різних захворюваннях та лікувальних заходах. На рис.6, 7 наведено результати залежностей  $\lambda_{\max}$  та ІФ, відповідно, від вмісту СК в різного типу розведеннях СК. Слід зазначити, що запропоновані експерименти *in vitro* демонструють можливі зміни СФ СК при різних захворюваннях і різних лікувальних заходах (розведення СК ДВ - при гіпопротеїнемії, гіпоальбумінемії, розведен-

ня СК 20% альбуміном - при гіперпротеїнемії, ЦБ - при гіперглікемії).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проведено за допомогою методу флуоресцентної спектроскопії дослідження моделей сироватки крові при захворюваннях *in vitro*, які допоможуть глибше зрозуміти подібні зміни у різних групах хворих.

2. Розведення сироватки крові бактерійною культурою (центрифугованою і нецентрифугованою), починаючи з 10 % вмісту центрифугованих або не центрифугованих посівів бактерій в сироватці крові дає можливість відтворити пропорції, які відповідають клінічній моделі сепсису.

Метод флуоресцентної спектроскопії можна рекомендувати для подальшого опрацювання і впровадження у клінічну практику для ранньої діагностики захворювань, в тому числі сепсису різної етіології.

**Булавенко О.В., Герич І.Д., Остапюк Л.Р., Волошинівський А.С., Мягкота С.В., Ващук В.В.**

### МОДЕЛИРОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЯХ

**Резюме.** В работе проведено разведение сыворотки крови дистиллированной водой, 20% донорским альбумином, сахарным бульоном, центрифугированные и нецентрифугированные бактериальной культурой *in vitro*. Изучены изменения спектрально-флуоресцентных параметров (СФ) этих разведений сыворотки крови с целью обоснования констатировано *in vivo* СФ-явления изменений при различных заболеваниях и лечебных мероприятиях. Обосновано создание "спектрально-флуоресцентной модели сепсиса *in vitro*" и изучено ее корреляцию с изменениями СФ параметров сыворотки крови у больных сепсисом *in vivo*.

**Ключевые слова:** разведение сыворотки крови, модели заболеваний *in vitro*, сепсис.

**Bulavenko O.V., Gerych I.D., Ostapyuk L.R., Voloshinovskii A.S., Myagkota S.V., Vashchuk V.V.**

### MODELLING CHANGES IN BLOOD SERUM AT DIFFERENT DISEASES AND THERAPEUTIC MEASURES

**Summary.** We made the blood serum solutions with distilled water, 20% donor albumin, sugar broth, centrifuged and noncentrifuged bacterial culture *in vitro*. We studied changes of spectral-fluorescent (SF) characteristics for the aim of substantiation of constated *in vivo* SF-phenomenon changes of blood serum solutions while diseases or therapeutic measures took place. We substantiated the creation of "in vitro spectral-fluorescent model of sepsis" and studied it's correlation with changes of SF characteristics of blood serum in patients with sepsis *in vivo*.

**Key words:** blood serum solutions, *in vitro* models of diseases, sepsis.

Стаття надійшла до редакції 7.09.2012 р.

© Макогончук А.В.

УДК: 616.71-007.234:616-003.93

**Макогончук А.В.**

Кафедра травматології та ортопедії з курсом медицини катастроф Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## РЕПАРАТИВНА РЕГЕНЕРАЦІЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НА ТЛІ СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗУ

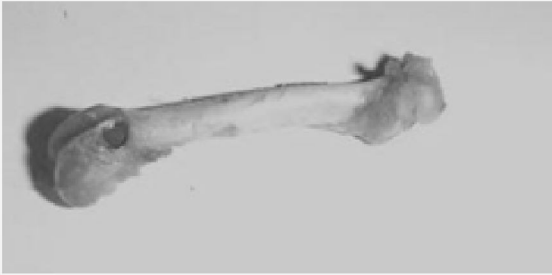
**Резюме.** Встановлено, що наявність системного остеопорозу у експериментальних тварин не впливає на перебіг репаративного процесу на ранній та середній стадіях утворення мозолу, однак спричиняє достовірне зниження якісних та кількісних показників регенерації на стадіях формування та мінералізації остеїду в порівнянні з тваринами контрольної групи.

**Ключові слова:** регенерація кісткової тканини, оваріоектомія, остеопороз.

### Вступ

Остеопороз - захворювання, що характеризується низькою кістковою масою, змінами мікроархітектоники кістки, підвищеною її ламкістю та збільшенням ризику

виникнення переломів [Richard, Wasnich, 1996]. Розповсюдженість остеопорозу в США складає більше 10 млн. чоловік, а вартість лікування остеопорозу та його



**Рис. 1.** Техніка виконання дірчастого перелому стегнової кістки.

наслідків складає щорічно близько 13,5 млрд. доларів [A report of the US Surgeon General, 2004]. У світі близько 200 млн. чоловік отримують остеопоротичні переломи [Dreinhofer, 2005]. Остеопороз - переважно візкальне захворювання. Згідно демографічних прогнозів, до 2025 року частка людей похилого віку зростає на 69% серед жінок та на 89% серед чоловіків, що спричинить зростання кількості переломів шийки стегнової кістки до 1,8 млн на рік [Gullberg et al., 1997]. Остеопороз не тільки спричиняє виникнення низькоенергетичних переломів, але й може впливати на перебіг загоєння переломів у випадку високоенергетичної травми. Лікування переломів і в одному, і в другому випадках є досить складною справою, враховуючи низьку кісткову масу в зоні перелому та ризик нестабільності фіксаторів. Так, кількість випадків незроєння та нестабільності металоконструкцій при метаепіфізарних переломах довгих трубчастих кісток на тлі системного остеопорозу складає 10%, а частота пов'язаних з цим повторних оперативних втручань сягає 23% [Sterck et al., 1998; Syed et al., 2004]. Зниження інтенсивності регенераторних процесів деякі дослідники пов'язують лише з віком [Silver, Einhorn, 1995]. Порушення формування повноцінної кісткової мозолі в похилому віці продемонстровані в поодиноких експериментальних дослідженнях [Ekeland et al., 1982], проте дані про вплив безпосередньо остеопорозу на регенерацію переломів кісток нечисленні та суперечливі [Lill et al., 2000]. Враховуючи це, проблема репаративної регенерації переломів кісток на тлі системного остеопорозу набуває надзвичайної актуальності. А відтак *метою* нашого дослідження стало вивчення репаративної регенерації кісткової тканини на моделі перелому стегнової кістки в експерименті залежно від структурно-функціонального стану скелету.

### Матеріали та методи

Експериментальне дослідження проведено на 40 статевозрілих самицях щурів породи "Vistar" віком 6 міс. Дослідження проводилося на базі відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ "Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України" (керівник відділу - професор Поворознюк В.В.). Щурі ут-

римувались в стандартних умовах віварію при природному освітленні, на стандартному раціоні харчування при вільному доступі до їжі (стандартний гранульований комбікорм-концентрат) та води. Експеримент на щурах проводили відповідно до правил Європейської конвенції щодо гуманного відношення до тварин. Оперативні втручання виконувалися під інгаляційним ефірним наркозом.

Тварини були розподілені на 2 групи по 20 осіб у кожній. Щурам I групи було виконано двобічну оваріоектомію (OV). Щурам II групи оваріоектомію не виконували. Після проведення оваріоектомії за тваринами спостерігали впродовж 4 місяців, необхідних для розвитку моделі постменопаузального остеопорозу у тварин основної (I) групи. Після цього тваринам обох груп виконували моделювання дірчастого перелому дистального метаепіфізу стегнової кістки задньої кінцівки шляхом перфорації шилом (рис. 1). Додаткової зовнішньої фіксації травмованої кінцівки не виконували.

З метою дослідження зміни щільності кісткової тканини та верифікації розвитку остеопорозу у всіх групах досліджуваних тварин до початку експерименту та через 4 місяці з моменту виконання оваріоектомії проводилося визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) з використанням програми "Експериментальні тварини" на двоенергетичному рентгенівському денситометрі "Prodigy" (GEMedicalsystems, Lunar, model 8743, 2005).

Динаміку МЩКТ обчислювали за формулою:

$$\text{МЩКТ} (\%) = \left( \frac{\text{МЩКТ}}{\text{МЩКТ початк.}} \right) \times 100\%,$$

де МЩКТ - різниця абсолютних показників мінеральної щільності кісткової тканини до та через 4 міс після оваріоектомії.

Динаміку МНКТ обчислювали за формулою:

$$\text{МНКТ} (\%) = \left( \frac{\text{МНКТ}}{\text{МНКТ початк.}} \right) \times 100\%,$$

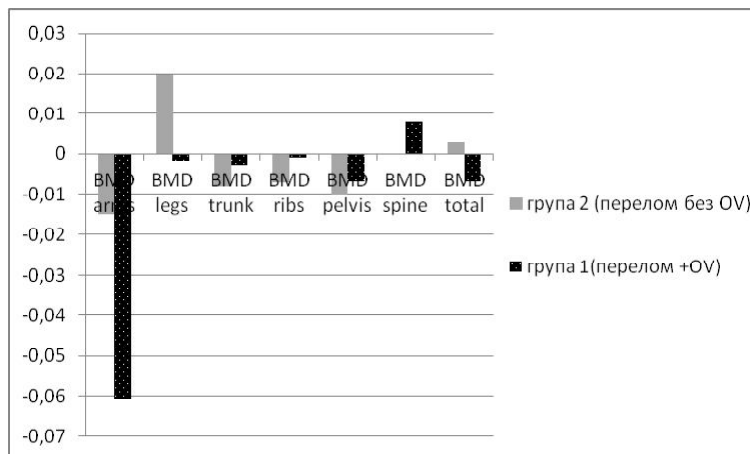
де МНКТ - різниця абсолютних показників мінеральної насиченості кісткової тканини до та через 4 міс після оваріоектомії.

Тварин виводили з експерименту на 10 та 30 добу після перелому шляхом передозування ефіру.

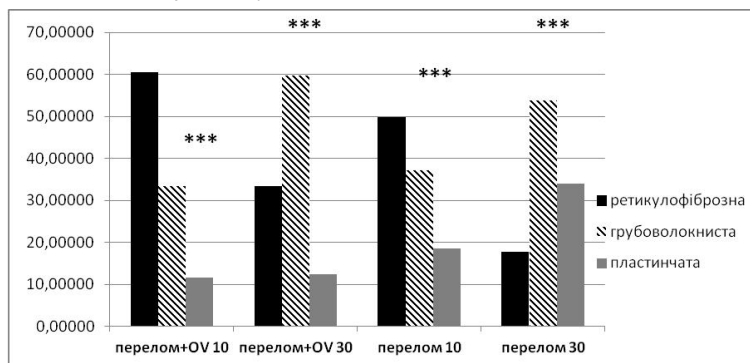
Для гістологічного дослідження брали ділянки кістки з проксимальних епіфізів великогомілкової кістки і середини діяфізів стегнових кісток, отриманий матеріал фіксували в 10% водному розчині нейтрального формаліну, декальцинацію проводили 5% розчином мурашиної кислоти, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації і заливали в целлоїдин.

Патоморфологічне дослідження здійснювали комплексом гістологічних, гістохімічних, а також морфометричних методик, адекватних меті дослідження. Готували гістологічні зрізи товщиною 10-12 мкм, які фарбували гематоксилін-еозинном.

Мікроморфометричне дослідження діяфіза і проксимального епіфіза великогомілкової кісток проводили за допомогою окулярного гвинтового мікрометра МОВ-1-15х ГОСТ 7865-56 і окулярної вимірювальної сітки



**Рис. 2.** Динаміка показників МЦКТ на рівні всього скелету окремих його ділянок у тварин з моделлю постменопаузального остеопорозу (для всіх показників  $p < 0,05$ ).



**Рис. 3.** Динаміка якісних показників регенерату стегнової кістки у піддослідних тварин на 10 та 30 добу з моменту перелому ( $p < 0,001$ ).

мікроскопа МБИ-3. Калібрування вимірювальних приладів виконували за допомогою міліметрового відрізка ГОСТ 07513-552.

При гістоморфометрії оцінювали такі параметри: ширина трабекул, за допомогою 100-точкової вимірювальної сітки визначали об'ємне співвідношення клітинних елементів і міжклітинної речовини в губчастій, компактній кістковій тканині та в зоні регенерату.

Визначення біомеханічних властивостей регенерату проводилося за допомогою мікротвердомера ПМТ-3.

Мікротвердість вимірювалася в  $\text{кг}/\text{мм}^2$  та вираховувалася за формулою:

$$H = \frac{1854P}{C^2},$$

де  $H$  - число твердості в  $\text{кг}/\text{мм}^2$ ,

$P$  - навантаження в грамах,

$C$  - діагональ відбитку в мікрометрах.

Навантаження складало 20 грамів, збільшення - 497 раз. Від отриманих значень в одній точці береться середнє значення, яке і використовується в подальших розрахунках Лузин, Астраханцев, 2005 .

Гістоморфометричні та біомеханічні дослідження проводилися на кафедрі нормальної анатомії Луганського державного медичного університету під керівниц-

твом професора Лузіна В.І.

Статистичний аналіз проводили з визначенням параметричних (критерій Ст'юдента, однофакторний дисперсійний аналіз Anova) та непараметричних критеріїв (кореляційний аналіз за Спірменом). При аналізі використовували пакети програм "MicrosoftExcel" та "Statistika 6,0".

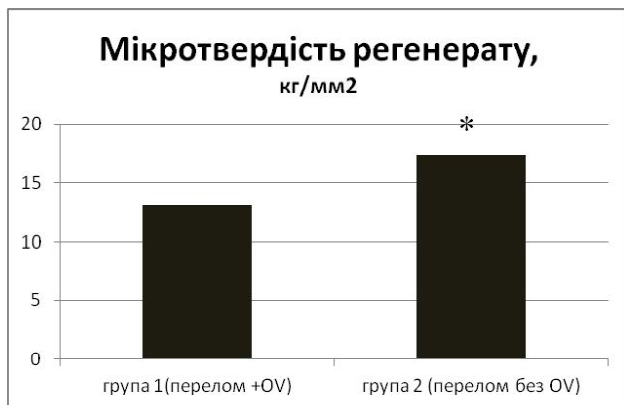
### Результати. Обговорення

Загоєння переломів є найдивовижнішим з усіх репаративних процесів в організмі, оскільки призводить до фактичного відновлення пошкодженої тканини. Зв'язок між метаболічним захворюванням кісток і загоєнням переломів залежить від ролі скелету в якості метаболічного ресурсу Giannoudis et al., 2007 . Тому системне зменшення цього ресурсу повинно гіпотетично впливати і на регенерацію. Найбільш наглядною моделлю експериментального остеопорозу є оваріоектомовані щури Egermann, Schneider, 2005; Pape et al., 2006 . Згідно даних двоенергетичної рентгенівської денситометрії, через 4 місяці після двобічної оваріоектомії у тварин основної групи спостерігалось вірогідне зниження мінеральної щільності кісткової тканини практично в усіх ділянках скелету в порівнянні з представниками контрольної групи (рис. 2), що дозволило нам вивчати репаративні процеси на тлі достовірно встановленого остеопорозу.

На 10 добу після перелому в регенераті переважала ретикулофіброзна тканина з помірним вмістом грубоволокнистої кістки та невеликою кількістю пластинчастої. При цьому суттєвих відмінностей в якості регенерату між тваринами основної та контрольної груп не спостерігалось. Біомеханічне дослідження регенерату в дані строки також не виявило достовірної відмінності між тваринами з та без оваріоектомії. В цьому плані отримані нами результати не співпадають з даними Wang et al. та Qiao et al., які показали зниження мінеральної щільності кісткової мозолі в середньому періоді регенерації переломів у оваріоектомованих щурів [Wang et al, 2005; Qiao et al., 2005].

Ключову роль у формуванні повноцінного регенерату грає пластинчаста кісткова тканина, з якої складається кісткова мозоль у довгих трубчастих кістках, аж до перебудови її у компактну кістку. Якщо ця пластинчаста кістка є естрогенчутливою, тому логічно припустити, що оваріоектомія погіршить процеси репарації кістки після перелому. Однак, прямі експериментальні докази даного припущення нечисленні та суперечливі [Meuer et al., 2001]. На 30 добу після перелому ми спостерігали вірогідне зростання частки пластинчастої кістки в регенераті у представників контрольної групи (рис. 3) та достовірно кращі біомеханічні властивості кісткової





**Рис. 4.** Динаміка кількісних показників регенерату стегнової кістки у піддослідних тварин ( $p < 0,05$ ).

мозолі у тварин без овариоектомії (рис. 4).

Отримані нами дані суперечать роботам деяких дослідників, в яких заперечується вплив остеопорозу, спричиненого овариоектомією Melhus et al., 2007 та трива-

лою іммобілізацією [Garland, 1988] на перебіг процесів репаративної регенерації довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, наявність системного остеопорозу у експериментальних тварин не впливає на перебіг репаративного процесу на ранній та середній стадіях утворення мозолі, проте спричиняє вірогідне зниження показників мікротвердості регенерату, а також погіршенні його якості, що виражалось у переважанні в його складі ретикулофіброзної та грубоволокнистої кісткової тканини на стадіях формування та мінералізації остеоїду в порівнянні з тваринами контрольної групи.

Перспективними напрямками дослідження є подальше вивчення клітинних та гуморальних механізмів впливу остеопенії та остеопорозу на репаративні процеси в місці перелому.

### Список літератури

- Лузин В.И. Методика определения микротвердости минерализованных тканей зубочелюстного сегмента нижней челюсти в эксперименте / В.И. Лузин, Д.А. Астраханцев // Украинський морфологічний альманах. - 2005. - Т. 3, № 3. - С. 42-44.
- Distal femoral fractures: longterm outcome following stabilisation with the LISS / Syed A.A., Agarwal M., Giannoudis P.V. [et al.] // Injury. - 2004. - № 35. - P. 599-607.
- Dreinhofer K.E. Multinational survey of osteoporotic fracture management / K.E. Dreinhofer. - Osteoporos Int. - 2005. - № 16. - Suppl 2. - P. 44-53.
- Effects of ovariectomy on fracture healing in female rats / [Qiao L., Xu K.H., Liu H.W., Liu H.Q.] Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. - 2005. - № 36. - P. 108-111.
- Egermann M.J. Animal models for fracture treatment in osteoporosis / M.J. Egermann, G.E. Schneider. - Osteoporos Int. - 2005. - № 16. - P. 129-138.
- Ekeland A. Influence of age on mechanical properties of healing fractures and intact bones in rats / A. Ekeland, L.B. Engesaeter, N. Langeland // Acta Orthop Scand. - 1982. - № 53. - P. 527-534.
- Experimental background-review of animal studies. Injury, Int. / Pape H.C., Hildebrand F., Krettek C. [et al.] // J. Care Injured 2006. - № 37. - P. 25-38.
- Experimental osteoporosis induced by ovariectomy and vitamin D deficiency does not markedly affect fracture healing in rats / Melhus G., Solberg L.B., Dimmen S., Madsen J.E. [et al.] // Acta Orthopaedica. - 2007. - Т. 78, № 3. - P. 393 - 403.
- Fracture healing in osteoporotic fractures: Is it really different? A basic science perspective / [Giannoudis P., Tzioupis C., Almalki T., Buckley R.] // Injury, Int. J. Care Injured. 2007. - № 38. - P. 90-99.
- Garland D. Clinical observations on fractures and heterotopic ossification in the spinal cord and traumatic brain injured populations / D. Garland // Clin Orthop. - 1988. - № 233. - P. 86-101.
- Gullberg B. Worldwide projections for hip fracture / B. Gullberg, O. Johnell, J.A. Kanis // Osteoporos Int. - 1997. - P. 407-413.
- Lill C.A. Sheep model for fracture treatment in osteoporotic bone: A pilot study about different induction regimens / C.A. Lill, A.K. Fluegel, E. Schneider // J. Orthop. Trauma. - 2000. - № 14. - P. 559-566.
- Meyer R.A. Jr. Age and ovariectomy impair both the normalization of mechanical properties and the accretion of mineral by the fracture callus in rats / R.A. Jr. Meyer, P.J. Tsahakis, D.F. Martin // J. Orthop. Res. - 2001. - 19. - P. 428-435.
- Osteoporosis influences the middle and late periods of fracture healing in a rat osteoporotic model / Wang J.W., Li W., Xu S.W. [et al.] // Chin. J. Traumatol. - 2005. - № 8. - P. 111-116.
- Response of normal and osteoporotic human bone cells to mechanical stress in vitro / [Sterck J.G., Klein-Nulend J., Lips P., Burger E.H.] // Am J. Physiol. - 1998. - № 274. - P. 1113-1120.
- Richard D. Epidemiology of osteoporosis. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism / D. Richard, M.D. Wasnich. - New York: Lippincott-Raven. - 1996. - P. 249-251.
- Silver J.J. Osteoporosis and aging: Current update / J.J. Silver, T.A. Einhorn // Clin Orthop. - 1995. - 316. - P. 10-20.
- U.S. Department of Health and Human Services. Bone Health and Osteoporosis. A report of the US Surgeon General, Rockville MD. - 2004.

**Макогончук А.В.**

### РЕПАРАТИВНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ НА ФОНЕ СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗА

**Резюме.** Установлено, что наличие системного остеопороза у экспериментальных животных не влияет на течение репаративного процесса на ранней и средней стадиях образования мозоли, однако вызывает достоверное снижение качественных и количественных показателей регенерата на стадиях формирования и минерализации остеоида по сравнению с животными контрольной группы.

**Ключевые слова:** регенерация костной ткани, овариоэктомия, остеопороз.

**Makogonchuk AV**

### REPARATIVE REGENERATION OF BONE TISSUE IN OSTEOPOROSIS

**Summary.** It was found that the presence of osteoporosis in experimental animals does not affect the course of regeneration

processes in the early and middle stages of callus formation, but causes the likely reduction of quality and quantitative indicators of regenerate compared to the animals of the control group.

**Key words:** fracture healing, ovariectomy, osteoporosis.

Стаття надійшла до редакції 5.09.2012 р.

© Климовицький Ф.В.

УДК: 616.71-007.23-001.5-08

**Климовицький Ф.В.**

Науково-дослідний інститут травматології та ортопедії Донецького національного медичного університету імені М. Горького (вул. Артема, 106, м. Донецьк, Україна, 83048); ДУ "Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України" (вул. Вишгородська, 67, м. Київ, Україна, 04114)

## ВПЛИВ АКТИВНИХ МЕТАБОЛІТІВ ВІТАМІНУ D НА РИЗИК ПАДІНЬ У ЖІНОК, ЯКІ ХВОРІЮТЬ СИСТЕМНИМ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИМ ОСТЕОПОРОЗОМ

**Резюме.** У статті наведено результати лікування постменопаузального остеопорозу препаратом альфакальцидол. Зазначена терапія приводить до достовірного зниження рівня інтактного паратгормону, знижує ризик падінь та веде до покращення стану мінеральної щільності кісткової тканини.

**Ключові слова:** системний постменопаузальний остеопороз, альфакальцидол, інтактний паратгормон, ризик падінь, мінеральна щільність кісткової тканини.

### Вступ

За останні роки у науковій літературі зросла кількість публікацій щодо впливу дефіциту вітаміну D (ДВД) на стан кісткової тканини [Поворозюк та ін., 2011; Поворюк, Балацкая, 2012; Gallagher et al., 2001]. Відомо, що ДВД веде до порушення кальцієвого гомеостазу та збільшення рівня інтактного паратгормону, який має негативний вплив на структуру кісткової тканини [Garber, 1983; Hintzpetet et al., 2008]. ДВД у людей літнього та старечого віку, а також у жінок постменопаузального періоду може ініціювати розвиток остеопорозу [Gillespie et al., 2003].

Окрім цього, доведено, що тривалий ДВД викликає м'язову слабкість, саркопенію та збільшує ризик падінь [Lips, 2001; Han et al., 2002; Macintosh et al., 2006; Lips, 2011]. Також у таких пацієнтів виникає міопатія, атрофія міофібрил другого типу, яка корелює із зниженням сили м'язів та порушенням ходи [Mitnick et al., 2001]. Даний факт є важливим, оскільки саме міофібрили другого типу є найпершими структурними компонентами м'язів, які реагують на падіння [Isaia et al., 2003]. Окрім того, гіперпаратиреоз впливає на прозапальні цитокіни, які також викликають атрофію м'язів, особливо у людей літнього віку [Visser et al., 2003; Takahashi, 2012]. Зокрема, доведено, що іПТГ стимулює секрецію ІЛ-6, який сприяє атрофії м'язів та стимулює кісткову резорбцію [Takahashi, 2012].

Тому метою роботи було дослідити вплив активних метаболітів вітаміну D (альфакальцидолу) на ризик падінь та мінеральну щільність кісткової тканини у жінок із постменопаузальним остеопорозом.

### Матеріали та методи

Було обстежено 20 жінок із діагнозом системний постменопаузальний остеопороз. Середній вік пацієнтів склав (61,0 [60,0; 67,0]) рік. В усіх хворих було зареєстровано дефіцит вітаміну D - середній рівень 25(OH)D

(37,16 [24,9; 45,1]) нмоль/л.

Критеріями включення у дослідження були: жінки в постменопаузальному періоді старші 50 років без тяжкої супутньої патології; мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) нижче мінус 2,5 стандартних відхилень на рівні поперекового відділу хребта та/або стегнової кістки без остеопоротичних переломів, або МЩКТ нижче мінус 2,0 стандартних відхилень та наявність остеопоротичних переломів (тіла хребців, шийка стегнової кістки, дистальний відділ передпліччя); відсутність прийому остеотропних препаратів за три місяці до початку та протягом всього курсу дослідження.

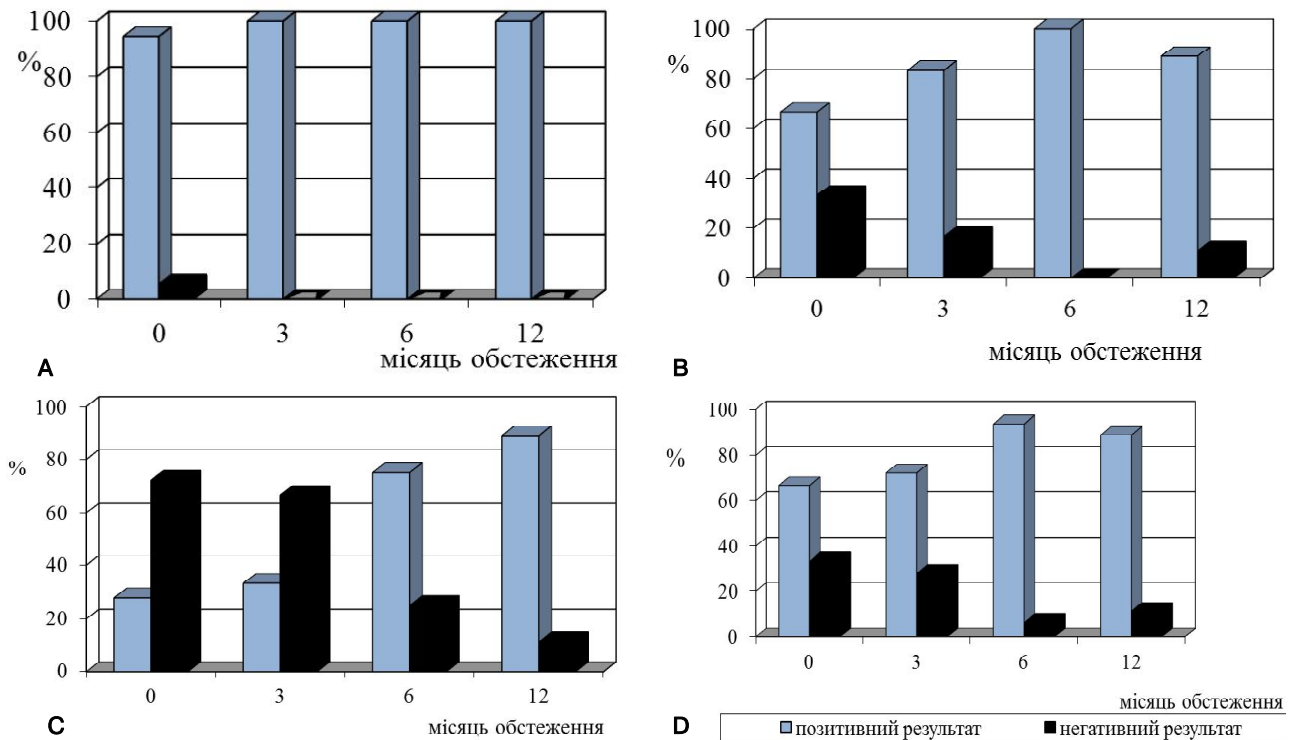
Спостереження тривало 12 місяців. Препарат альфакальцидол призначався у дозі 1 мкг на добу протягом 1 року. Пацієнти відвідували центр на 3, 6 та 12 місяці спостереження. Результати порівнювалися із вихідними даними виміряними до розпочатого лікування.

Усім жінкам проводили дослідження МЩКТ за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії апаратом "Prodigy" (GE Medical systems, Lunar). Сканування проводилися на рівні поперекового відділу хребта, всього скелета, проксимального відділу стегнової кістки та кісток передпліччя.

Дослідження рівня 25(OH) вітаміну D та інтактного паратгормону (іПТГ) проводили за допомогою хемілюмінісцентного методу на імуноферментному аналізаторі Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) тест системами cobas.

Ризик падінь оцінювали за тестами: "встати-сісти", "дві ступні разом", "півступні вперед", в положенні "танDEM", "8 кроковим", 3 метровим та 4 метровим тестами.

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакету програм "Statistika 6.0". Результати представлено у вигляді медіани (Me) і міжквартильного розмаху [LQ-



**Рис. 1.** Результати виконання тестів на ризик падіння: "дві ступні разом" (А), "пів-ступні вперед" (В), в положенні "тандем" (С), "8-ми кроковий" тест (D).

UQ]. Порівняння даних до та після лікування проводили за критерієм Вілкоксона. Нульова гіпотеза відкидалася при рівні  $p < 0,05$  для кожного з використаних тестів.

### Результати. Обговорення

До розпочатої лікування у 6 пацієнок (30%) було діагностовано вторинний гіперпаратиреоз. Через три та шість місяців терапії альфакальцидолом вторинний гіперпаратиреоз зберігався у 4 (20%) пацієнок із системним остеопорозом, а через 12 місяців - у всіх обстежених рівень іПТГ знаходився у межах норми. Терапія альфакальцидолом вела до достовірного зниження рівня іПТГ, із (49,42 [35,16; 65,87]) до (38,85 [21,91; 54,98]) пг/мл ( $p < 0,05$ ).

За результатами виконання тестів на ризик падіння до розпочатої терапії встановлено, що 1 пацієнтка (5%) не могла виконати тест "дві ноги разом", 5 (25%) жінок не виконали тест "пів-ноги вперед". 35% обстежених не могли провести "8 кроковий" тест. Більшість (75%) хворих до отриманої терапії не могли виконати тест в положенні "тандем" (рис. 1). На тлі терапії альфакальцидолом якість виконання тестів покращилася. Так, всі хворі на 12 місяці терапії виконували тест "дві ступні разом" та лише 2 жінки не змогли виконати тести "півступні вперед", в положенні "тандем" та "8 кроковий" тест (рис. 1).

Тривалість виконання тестів "встати-сісти", 3 та 4 метрового тестів до початку терапії була вищою у порівнянні із нормативними показниками. Так, тест "встати-сісти" пацієнтка виконували в середньому за 14 с, при нормі 10 с. 4 метровий тест виконували за 5 с, при нормі

**Таблиця 1.** Тривалість виконання тестів на ризик падіння пацієнтками із системним постменопаузальним остеопорозом, які приймали альфакальцидол.

| Тест              | До початку терапії | Через 12 місяців  |
|-------------------|--------------------|-------------------|
| "Встати-сісти", с | 14,0 [11,0; 17,0]  | 12,0 [10,0; 13,0] |
| 3-х метровий, с   | 10,0 [7,0; 13,0]   | 7,0 [7,0; 10,0]   |
| 4-х метровий, с   | 5,0 [5,0; 7,0]     | 4,0 [3,0; 4,0]    |

**Таблиця 2.** Динаміка показників мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнок із системним постменопаузальним остеопорозом на тлі прийому альфакальцидолу.

| МЩКТ  | До лікування         | Через 12 місяців     |
|---|----------------------|----------------------|
| Поперекового відділу хребта, мг/см <sup>2</sup>             | 0,896 [0,856; 0,937] | 0,910 [0,883; 0,937] |
| Проксимального відділу стегнової кістки, мг/см <sup>2</sup> | 0,794 [0,730; 0,827] | 0,835 [0,780; 0,906] |
| Кістки передпліччя, мг/см <sup>2</sup>                      | 0,526 [0,464; 0,562] | 0,547 [0,479; 0,561] |
| Весь скелет, мг/см <sup>2</sup>                             | 0,991 [0,983; 1,056] | 1,018 [0,983; 1,056] |

4 с. Трьохметровий тест хворі виконували за 10 с, що відповідає нормі тривалості виконання даного тесту.

На тлі проведеної терапії тривалість виконання 4 та 3 метрового тестів відповідала нормі (табл. 1).

Згідно даних таблиці 2 встановлено, що через 12 місяців від початку прийому альфакальцидолу МЩКТ мала тенденцію до підвищення ( $p > 0,05$ ). Так, МЩКТ на

рівні поперекового відділу хребта зросла на 1,5%, на рівні проксимального відділу стегнової кістки збільшилася на 5,2%, на рівні кісток передпліччя на 4,0%, а на рівні всього скелета на 2,7%.

Під час терапії альфакальцидолом не спостерігалося жодного побічного явища.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Терапія альфакальцидолом приводить до достовір-

ірного зниження рівня інтактного паратгормону, знижує ризик падінь та веде до покращення стану мінеральної щільності кісткової тканини.

Альфакальцидол (Альфа Д3 Тева) є ефективним та безпечним препаратом при лікуванні системного постменопаузального остеопорозу.

Результати роботи обґрунтовують доцільність введення активних метаболітів вітаміну D в алгоритм лікування системного постменопаузального остеопорозу на тлі дефіциту вітаміну D.

### Список літератури

- Поворознюк В. В. Дефіцит и недостаточность витамина D, вторичный гиперпаратиреоз, показатели минеральной плотности костной ткани у жителей Украины разного возраста / В. В. Поворознюк, Н. И. Балацкая // Остеопороз - важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века : научно-практическая конференция, 23-25 сентября 2012 г.: материалы конф. - Санкт-Петербург, 2012. - С. 41-44.
- Рівень 25 (ОН) вітаміну D у дорослого населення різних регіонів України / [Поворознюк В. В., Балацька Н. І., Климовицький Ф. В. та ін.] // Проблеми остеології. - 2011. - Т. 14, № 4. - С. 3-8.
- Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss / [Gallagher J. C., Fowler S. E., Detter J. R., Sherman S. S.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2001. - Vol. 86, № 8. - P. 3618-3628.
- Garber A. J. Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat / A. J. Garber // J. Clin. Invest. - 1983. - Vol. 71, № 6. - P. 1806-1821.
- Hintzpeter B. Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany / B. Hintzpeter, C. Scheidt-Nave, M. J. Muller // J. Nutr. - 2008. - Vol. 138. - P. 1482-1490.
- Interventions for preventing falls in elderly people / L. D. Gillespie, W. J. Gillespie, M. C. Robertson [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. - 2003. - Vol. 4. - P. CD000340.
- Lips P. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis / P. Lips, N. M. van Schoor // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. - 2011. - Vol. 25. - P. 585-591.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications / P. Lips // Endocr. Rev. - 2001. - Vol. 22, № 4. - P. 477-501.
- MacIntosh B. R. Skeletal muscle: form and function / B. R. MacIntosh, P. F. Gardner, A. J. McComas. - 2nd ed. - Champaign : Human Kinetics, 2006. - 422 p.
- Nonassociation of interleukin-1 receptor antagonist genotypes with bone mineral density, bone turnover status, and estrogen responsiveness in Korean postmenopausal women / K. O. Han, J. T. Choi, I. G. Moon [et al.] // Bone. - 2002. - Vol. 31, № 5. - P. 612-615.
- Parathyroid hormone induces hepatic production of bioactive interleukin-6 and its soluble receptor / M. A. Mitnick, A. Grey, U. Masiukiewicz [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. - 2001. - Vol. 280, № 3. - P. 405-412.
- Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors / G. Isaia, R. Giorgino, G. B. Rini [et al.] // Osteoporos Int. - 2003. - Vol. 14, № 7. - P. 577-582.
- Takahashi N. Mechanism of inhibitory action of Eldecalcitol, an active vitamin D analog, on bone resorption in vivo [Електронний ресурс] / N. Takahashi // Steroid J. Biochem Mol Biol. - 2012. Режим доступу до інф. S0960-0760(12)00243-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.11.010.
- Visser M. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam / M. Visser, D. J. Deeg, P. Lips // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2003. - Vol. 88, № 12. - P. 5766-5772.

**Климовицький Ф. В.**

### ВЛИЯНИЕ АКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ВИТАМИНА D НА РИСК ПАДЕНИЙ ЖЕНЩИН, КОТОРЫЕ БОЛЕЮТ СИСТЕМНЫМ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

**Резюме.** В статье приведены результаты лечения системного постменопаузального остеопороза препаратом альфакальцидол. Указанная терапия приводит к достоверному снижению уровня интактного паратгормона, снижает риск падений и ведет к улучшению состояния минеральной плотности костной ткани.

**Ключевые слова:** системный постменопаузальный остеопороз, альфакальцидол, интактный паратгормон, риск падений, минеральная плотность костной ткани.

**Klimovitskiy F. V.**

### INFLUENCE OF THE METABOLITES OF VITAMINS D ON THE RISK OF THE FALL OF THE WOMEN, WHO ARE ILL WITH SYSTEMATIC POSTMENOPAUSE OSTEOPOROSIS

**Summary.** In the article the results of the treatment of the postmenopause osteoporosis with the preparation alphacalcidol are given. The set therapy leads to the reliable decline of the level of the intact parathyroid hormone, declines the risk of the falling down and leads to the better state of the mineral density of the bone tissue.

**Key words:** systematic postmenopause osteoporosis, parathyroid hormone, risk of fall, mineral density of the bone tissue.

Стаття надійшла до редакції 28.08.2012 р.

© Шпак І.В.

УДК: 618.53-06:616.921.5:616.45-001. 1/3

Шпак І.В.

Одеський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології №1 (Валіховський пров., 2, м. Одеса, Україна, 65082)

## КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ АНТЕНАТАЛЬНОГО ДИСТРЕСУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ГРИП А/Н1Н1

**Резюме.** Визначені можливі патогенетичні механізми виникнення гіпоксії плода у 110 жінок, які перенесли грип А/Н1Н1, на основі проведеного аналізу вагітності по триместрах, при пологах, в післяродовому періоді, оцінений стан плода. Загроза переривання вагітності мала місце в 36,7% випадках, гестоз - в 37,3%, прееклампсія - в 60,9%, багатоводдя - в 47,3%, маловоддя - в 50,9%, синдром затримки росту плода - в 27,5%, внутрішньоутробне інфікування - в 54,5%, плацентарна дисфункція - 88,2%, передчасні пологи - в 26,4%, антенатальний дистрес плода - в 88,2%. У плацентах при грипі А/Н1Н1 розвиваються фіброз у ворсинках і хоральній пластинці, відкладається гіалін, товщають стінки судин, відбуваються порушення гемодинаміки, з'являються ділянки гіперплазії. Це характерні зміни, які характеризують плацентарну дисфункцію.

**Ключові слова:** клінічні передумови, антенатальний дистрес плода, вагітні, грип А/Н1Н1.

### Вступ

Гостра патологія дихальних шляхів у вагітних спостерігається в практиці кожного акушера-гінеколога й терапевта. Грип - найчастіше інфекційне захворювання у вагітних. Під час епідемії хворіє 30-40% населення. Сучасній медицині став відомий новий пандемічний грип, викликаний вірусом А/Н1Н1-Каліфорнія. Основними прогнозними групами ризику є вагітні жінки [Лазоришинець та ін., 2010].

Шляхи передавання вірусу грипу - повітряно-крапельний і трансплацентарний. Внаслідок інфікування, в епітелії плацентарного і позаплацентарного амніону з'являються збільшені у розмірах клітини, які мають у собі антиген вірусу і цитоплазматичні фуксинофільні включення. Їхні ядра крупні, світлі, цитоплазма слабо ацидофільна або зерниста. Виявляють дистрофічні зміни епітелію, амніону і поширений ацидофільний некроз [Венцівський та ін., 2007].

Вірус грипу може тривалий час зберігатися в плаценті, навіть після зникнення клініки хвороби, що може за певних умов призвести до розвитку внутрішньоутробного процесу. Якщо жінка хворіє на початку вагітності, то в її дитини можуть спостерігатися прояви ембріопатії [Карамаєв та ін., 2010]. Грипозна інфекція на пізніх строках вагітності є причиною фетопатій. При грипозних фетопатіях у плода вражена переважно легенева тканина з розвитком геморагічної пневмонії, яка нагадує грипозну пневмонію дорослих. Смертність новонароджених з уродженим грипом варіює від 20 до 40%. Для діагнозу вродженої пневмонії важливим моментом є наявність грипу у матері, особливо в останні тижні і дні вагітності [Banfiid et al., 2008].

Грип, викликаний вірусом А/Н1Н1-Каліфорнія, несприятливо впливає на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, організм плода. У жінок, які перенесли грип А/Н1Н1, збільшується частота народження дітей з внутрішньоутробним інфікуванням, фетопатіями, перинатальною захворюваністю й смертністю [Шехтман, Положенкова, 2005]. Для пацієнток, які перенесли грип А/Н1Н1, характерний розвиток слаб-

кості пологової діяльності (у 20% випадків), частота оперативного розродження в них становить 28%, патологічна крововтрата при пологах - понад 17%. Немовлята від матерів, які перенесли грип А/Н1Н1, нерідко народжуються у стані асфіксії (до 32,4% випадків) [Венцівський та ін., 2007].

Згідно з даними деяких дослідників, грип, викликаний вірусом А/Н1Н1-Каліфорнія, поєднується з прееклампсією, що є значною загрозою для здоров'я матері, плода і новонародженого [Шехтман, 1999; Венцівський та ін., 2007; Карамаєв та ін., 2010].

Виходячи з вище сказаного, мета дослідження полягала у визначенні можливих патогенетичних механізмів виникнення гіпоксії плода у жінок, які перенесли грип А/Н1Н1.

### Матеріали та методи

Проведено аналіз вагітності за триместрами гестації, при пологах, у післяпологовому періоді. Оцінено стан плода у 110 жінок, які перенесли грип А/Н1Н1, (основна група) та 30 практично здорових вагітних (контрольна група) віком від 16 до 39 років. Всіх вагітних обстежували згідно Протоколу № 417 МОЗ України. Пацієнтки проходили обстеження і лікування в умовах акушерського стаціонару, жіночих консультацій.

Вивчали показники гормональної функції фетоплацентарного комплексу, згортальної системи крові, полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на РНК вірусу грипу - найбільш сучасного і точного методу діагностики грипу, рівнів специфічних імуноглобулінів до перинатальних інфекцій, біохімічних показників крові, бактеріологічне, бактеріоскопічне дослідження сечі, піхового вмісту, ультразвукового дослідження.

У всіх обстежуваних в динаміці спостереження визначали показники гемограми і системи гемостазу, білкового, ліпідного, вуглеводного обмінів, функції печінки, визначення ступеня чистоти піхви.

Посліди досліджували за методикою А.П. Мілованова, А.І. Брусиловського, К.П. Калашнікової. Виділені

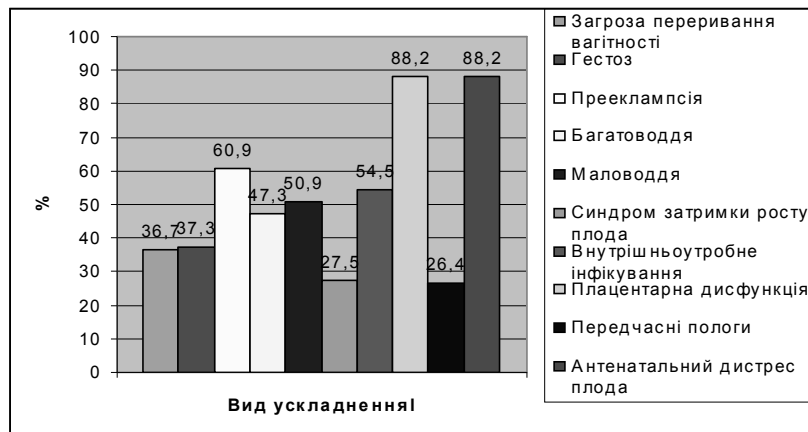


Рис. 1. Ускладнення перебігу вагітності у жінок, які перенесли грип А/Н1N1.

шматочки тканини плаценти забарвлювали гематоксиліном і еозином, колагенові волокна - за Ван Гізеном, фібрин - за Шуфудіновим, глюкостроїди - реактивом Шиффа, аргірофільні волокна - за Футом.

### Результати. Обговорення

Перебіг вагітності у жінок, які перенесли грип А/Н1N1, був ускладнений порівняно з таким у контролі (рис. 1).

Так, загроза переривання вагітності у різні терміни мала місце в кожному третьому (36,7%) випадку. Ранній гестоз був у 37,3% спостережень. Розвиток преєклампсії спостерігався у 60,9% вагітних з другого триместру. Патологія кількості навколоплідних вод була у 98,2% вагітних. Багатоводдя верифіковано у 52(47,3%), маловоддя - у 56(50,9%) випадках. Синдром затримки росту плода (ЗРП) був у 27,5% вагітних. Внутрішньоутробне інфікування було у 54,5% спостережень. Плацентарна дисфункція підтверджена у 97(88,2%) вагітних клініко-лабораторно-інструментальними даними та при дослідженні послідів морфогістологічними методами. Передчасні пологи були у 26,4% жінок. Антенатальний дистрес плода підтверджений у 88,2% спостережень за даними клінічної симптоматики, лабораторної діагностики, даних ультразвукового та кардіотокографічного досліджень.

Пологи у жінок основної групи ускладнювалися передчасним вилиттям навколоплідних вод, слабкістю пологової діяльності, дефектом відділення посліду, акушерськими кровотечами, інтранатальним дистресом плода.

Ускладнення післяпологового періоду в основній групі включали субінволюцію матки, гематометру, лохиометру, інфільтрацію швів промежини.

Ранній неонатальний період життя новонароджених був ускладнений симптомами порушення адаптаційних реакцій.

При мікроскопічному дослідженні ворсинок периферичних відділів плацент плодів жінок основної групи спостерігали високий вміст фіброblastів з великими соковитими ядрами, включеннями гіалінових утво-

рень, велика кількість фіброзних волокон. Трофобласти клітин густо розташовані, ядра їх світлі, соковиті. Місцями формуються виступи з декількох трофобластів, розташованих в 3-4 ряди. Синцитій місцями формує вирости, які містять велику кількість ядер, що утворюють щільний конгломерат. У хоральній пластині периферичних відділів плаценти спостерігаються включення гіаліну, грубі фіброзні волокна, невелика кількість фіброblastів з великими, округлими, соковитими ядрами. Зустрічаються скупчення гістіоцитів навколо судин. Частина судин з фіброзованими стінками.

Ворсини центральних відділів плаценти характеризуються вакуолізацією клітин мезенхіми частини ворсинок, численними цитотрофобластами з соковитими, овальними, великими ядрами. Судини частково фіброзовані. Цитотрофобласт у багатьох ворсинках потовщений, клітини розташовані кількома шарами. Ядра їхні світлі, соковиті. В хоріоні центральних відділів плаценти визначаються грубі фіброзні волокна, включення гіаліну, судини тонкостінні, частина їх застійно повнокровна. Цитотрофобласт багатощаровий на окремих ділянках. Синцитій формує місцями випинання, які містять конгломерати з густих овальних ядер. Дослідження ділянок гіперплазії показало, що зміни в них аналогічні описаним в центральних відділах плаценти, але носять дифузний, різко виражений характер.

Отже, у породілей, які перенесли грип А/Н1N1, цей процес супроводжується розвитком процесів фіброзу в ворсинках і хоральній пластинці, появою відкладань гіаліну, потовщенням стінок судин, порушенням гемодинаміки (застійне повнокрів'я). У трофобласті і в синцитію з'явилися ділянки гіперплазії.

Значною мірою (в 65,5% випадків) такі прояви бувають у вагітних, які перенесли грип А/Н1N1 в II-III триместрах гестації. Особливістю морфологічної картини була наявність в елементах плаценти скупчення гістіоцитів і формування гістіоцитарних муфт навколо судин, що характеризує гістологічну картину плацентарної дисфункції з вакуолізацією частини фіброblastів (35,6%) з проявом порушень енергозабезпечення в зв'язку з розвитком фіброзних процесів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. З точки зору сучасних теорій гіпоксії в тканинах матково-плацентарного комплексу вагітних, які перенесли грип А/Н1N1, розвиток плацентарної дисфункції розглядається як стан дисфункції ендотелію, який супроводжується вазоконстрикцією, схильністю до оклюзії судин, що сприяє виникненню циркуляторних розладів, є причиною гіпоксичних станів плода і новонародженого.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з клініко-генетичним аналізом причинно-наслідкових процесів ужінок, які перенесли грип А/Н1N1, для організму матері і дитини.

### Список літератури

- Аналіз летальних випадків серед дітей від грипу А/Н1N1 (CALIFORNIA 2009) в Україні / С.О. Карамаєв, В.Г. Майданник, Р.О. Моїсєєнко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2010. - Т. 72, № 3. - С. 16-20.
- Гостра респіраторна вірусна інфекція у вагітних: епідеміологія, патогенез, особливості клінічного перебігу, сучасні методи діагностики і лікування / В.В. Лазоришинець, І.В. Шпак, В.В. Камінський [та ін.] // Здоров'є женщины. - 2010. - № 3(49). - С. 97-101.
- Інфекції та вагітність: практ. посібник / [Венцівський Б.М., Заболотна А.В., Зелінський О.О., Сенчук А.Я]. - ОКФА, Одеса, 2007. - 362 с.
- Шехтман М.М. Острые респираторные заболевания у беременных / М.М. Шехтман, Л.А. Положенкова // Гинекология. - 2005. - Т.7, № 2. - С. 34-37.
- Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. - М.: Триада, 1999. - 816 с.
- Maternal acute respiratory infectious diseases during pregnancy and birth outcomes / F. Banfiidy, N. Acs, E.H. Puho [et al.] // Eur. J. Epidemiol. - 2008. - Vol. 23, № 1. - P. 29-35.

**Шпак И.В.**

### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ АНТЕНАТАЛЬНОГО ДИСТРЕССА ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ ГРИПП А/Н1N1

**Резюме.** Определены возможные патогенетические механизмы возникновения гипоксии плода у 110 женщин, которые перенесли грипп А/Н1N1, на основе проведенного анализа беременности по триместрам, при родах, в послеродовом периоде, оценено состояние плода. Угроза прерывания беременности имела место в 36,7% случаях, гестоз - в 37,3%, преэклампсия - в 60,9%, многоводие - в 47,3%, маловодие - в 50,9%, синдром задержки роста плода - в 27,5%, внутриутробное инфицирование - в 54,5%, плацентная дисфункция - 88,2%, преждевременные роды - в 26,4%, антенатальный дистресс плода - в 88,2%. В плацентах при гриппе А/Н1N1 развиваются фиброз в ворсинках и хоральной пластинке, откладывается гиалин, утолщаются стенки сосудов, происходят нарушения гемодинамики, появляются участки гиперплазии. Это характерные изменения, которые характеризуют плацентную дисфункцию.

**Ключевые слова:** клинические предпосылки, антенатальный дистресс плода, беременные, грипп А/Н1N1.

**Schpak I.V.**

### CLINICAL-MORPHOLOGIC PRE-CONDITIONS OF ANTENATAL DISTRESS FETUS AT PREGNANT WICH CARRIED INFLUENZA A /H1N1

**Summary.** The possible nosotropic mechanisms of origin of hypoxi of fetus are certain for 110 women wich caried Influenza A (H1N1) on the basis of the conducted analysis of pregnancy on trimesters, at births, in a down-lying, the state of fetus. The threat of breaking pregnancy took a place in 36,7% cases, gestosis - in 37,3%, preeclampcia - in 60,9%, hydramnion - in 47,3%, little amniotic liquid - in 50,9%, syndrome of delay of growth of fetus - in 27,5%, intrabelly infecting - in 54,5%, placenta disfunction - 88,2%, premature births - in 26,4%, antenatal distress fetus - in 88,2%. In placentas at a Influenza A (H1N1) develop fibrosis in hairs and chorale plate, gialin is put aside, the walls of vessels are thickened, there are violations of hemodinamic, the areas of hyperplasia appear. It is characteristic changes which characterize placenta disfunction.

**Key words:** clinical pre-condition, antenatal distress of fetus, pregnant, Influenza A (H1N1).

Стаття надійшла до редакції 7.09.2012 р.

© Дуло О.А., Фурман Ю.М.

УДК: 612-071-053.7(477.87)

**Дуло О.А., Фурман Ю.М.**

ДВНЗ "Ужгородський національний університет" кафедра фізичної реабілітації (м. Ужгород, вул. Підгірна, 46 Закарпатська обл., Україна, 88000); Науково-дослідний центр Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

### ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АЕРОБНОЇ ПРОДУКТИВНОСТІ ДІВЧАТ З РІЗНИМ СОМАТОТИПОМ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ У ГІРСЬКИХ ТА НИЗИННИХ РАЙОНАХ ЗАКАРПАТТЯ

**Резюме.** Досліджувалися аеробна продуктивність організму дівчат, які проживають у гірських та низинних районах Закарпаття. Встановлено, що фізична працездатність та аеробна продуктивність залежить від соматотипу. Незалежно від району проживання у дівчат усіх досліджуваних соматотипних груп фізичне здоров'я значно перевищує "безпечний рівень".

**Ключові слова:** аеробна продуктивність, соматотип, гірський та низинний райони Закарпаття.

### Вступ

У серії робіт вітчизняних та іноземних вчених переконливо доведено, що складові фізичного здоров'я зумовлені соматотипічною приналежністю. З огля-

ду на те, що людині притаманна велика розбіжність морфологічних та фізіологічних ознак, пов'язаних із типом конституції, суттєву роль в адаптації організму,

яка характеризує рівень фізичного здоров'я, відіграють індивідуальні соматотипологічні особливості [Макарова, 2003; Андрійчук, 2009].

Фізичне здоров'я людини визначається спадковістю. Однак суттєву роль при цьому відіграє тривалий вплив екзогенних чинників [Сарафинюк, 2009]. З огляду на це національні та популяційні відмінності морфофункціональних показників стимулюють науковців до пошуку відносних стандартів для жителів окремих регіонів [Шапаренко, 1994; Гунас та ін., 2010]. В Україні існують території з екологічними особливостями, які визначають гормональний статус мешканців цих регіонів, соматометричні параметри, окремі компоненти соматотипу, компонентний склад маси тіла, функціональний стан [Андрійчук, 2009]. Одним з таких регіонів є Закарпаття.

Тому, для здійснення об'єктивного аналізу стану фізичного здоров'я осіб різного віку і статі необхідно чітко визначити, які значення й межі фізіологічних коливань показників аеробної продуктивності організму залежно від соматотипу, притаманні здоровому населенню Закарпатської області.

*Мета* даної роботи полягала у визначенні фізичного здоров'я дівчат гірських та низинних районів Закарпатської області залежно від соматотипу.

### Матеріали та методи

Проведено порівняльний аналіз рівня фізичного здоров'я у дівчат постпубертатного періоду онтогенезу віком від 16 до 20 років. Дівчат з гірських районів Закарпатської області було 118 (53,6%), з низинних районів - 102 (46,4%) осіб. Рівень фізичного здоров'я оцінювали за показниками аеробної продуктивності, а саме вимірювали фізичну працездатність ( $PWC_{170}$ ), максимальне споживання кисню ( $VO_{2max}$ ) за методикою, запропонованою В.Л. Карпманом зі співавт. (1974), використовуючи метод велоергометрії. Для оцінки рівня аеробної продуктивності використовували оціночну шкалу Я.П. Пярната [1983]. Соматотип визначали за методом Хіт-Картера, який вважається універсальним, тому рекомендується для обстежень людей різної расової приналежності, різної статі, широкого вікового діапазону (від 14 до 70 років), а також забезпечує трьохкомпонентну (жирового, м'язового та кісткового компоненту) антропометричну оцінку. За допомогою даного методу можна кількісно оцінити перевагу: ендоморфії, або відносного ожиріння; мезоморфії, або відносного розвитку скелетно-м'язової системи; екторморфії, або відносної лінійності (втягнутість тіла). Кожен компонент визначався в незмінній послідовності: ендоморфія - мезоморфія - екторморфія, які виражаються числовими значеннями (антропометричними похідними) з точністю до однієї десятої. За методом Хіт-Картера соматотип визначається графічним способом, або ж алгоритмом. Оскільки за алгоритмом вираховувати соматотип зручніше, нами був застосований саме цей спосіб.

### Результати. Обговорення

Результати досліджень фізичної працездатності за абсолютною величиною  $PWC_{170}$  виявили суттєву перевагу на 45% цього показника у дівчат низинних районів Закарпатської області порівняно з дівчатами гірських районів (табл. 1). Відносний показник фізичної працездатності також достовірно виявився на 27% вищим у дівчат низинних районів ( $p < 0,01$ ).

Аналіз результатів досліджень аеробної продуктивності за абсолютною величиною показника максимального споживання кисню свідчить про його вірогідну перевагу у представниць низинних районів на 19% порівняно з дівчатами гірських районів. Рівень аеробної продуктивності за відносною величиною максимального споживання кисню у дівчат як низинних так і гірських районів за Я.П. Пярнатом відповідає "відмінному". Для оцінки аеробної продуктивності останнім часом застосовують поняття "безпечний рівень здоров'я", яке оцінюють за відносним показником  $VO_{2max}$ . Для жінок "безпечний рівень здоров'я" знаходиться на рівні  $35,0 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$  [Апанасенко, 1999]. Як видно з табл. 1, середні значення відносного показника максимального споживання кисню у дівчат низинних та гірських районів значно перевищують "безпечний рівень здоров'я".

Спочатку в усіх досліджуваних за методом Хіт-Картера визначили соматотип і умовно розподілили їх на п'ять груп: з екторморфним соматотипом, ендоморфним соматотипом, ендомезоморфним соматотипом, мезоекторморфним соматотипом, зі збалансованим соматотипом. Найбільшу кількість дівчат виявлено зі збалансованим соматотипом (41,2%), а найменшу з ендоморфним соматотипом (5,9%).

Серед дівчат низинних районів зустрічаються переважно особи зі збалансованим (34,7%) та ендомезоморфним соматотипами (32,2%), а менша кількість дівчат з мезоекторморфним (9,3%) та екторморфним соматотипами (10,2%).

Результати досліджень фізичної працездатності за абсолютною величиною  $PWC_{170}$  виявили суттєву перевагу цього показника у дівчат гірських районів ендомезоморфного соматотипу, порівняно з представницями інших соматотипів. Так значення абсолютного показника  $PWC_{170}$  у представниць ендомезоморфного соматотипу у середньому становить  $764,3 \times 25,23 \text{ кгм} \cdot \text{хв}^{-1}$ , що на 17,1% перевищує значення представниць зі збалансованим соматотипом, яке становить  $652,76 \times 28,4 \text{ кгм} \cdot \text{хв}^{-1}$  ( $p < 0,05$ ). Середня величина  $PWC_{170}$  абс. представниць ендомезоморфного соматотипу в 2,5 рази перевищує середнє значення представниць екторморфного соматотипу, яке становить  $304,6 \times 14,4 \text{ кгм} \cdot \text{хв}^{-1}$  ( $p < 0,01$ ). Виявлено також суттєву перевагу значення абсолютного показника  $PWC_{170}$  представниць ендомезоморфного соматотипу над середнім значенням представниць мезоекторморфного соматотипу  $328,0 \times 12,97 \text{ кгм} \cdot \text{хв}^{-1}$  і над значенням представниць ендоморфного соматотипу (на 10,6%), яке становить  $691,3 \times 24,7$



**Таблиця 1.** Фізична працездатність ( $PWC_{170}$ ) і аеробна продуктивність організму дівчат гірських та низинних районів Закарпаття.

| Показники                                      | Середнє значення ( $M \pm m$ ) |                           | p     |
|--|--------------------------------|---------------------------|-------|
|  | низинний район<br>(n=118)      | гірський район<br>(n=102) |       |
| $PWC_{170}$ , $кг \cdot хв^{-1}$               | 780,87 ± 53,1                  | 538,7 ± 39,8              | <0,01 |
|  | кратність змін 1,45            |                           |       |
| $PWC_{170}$ , $кг \cdot хв^{-1} \cdot кг^{-1}$ | 13,04 ± 0,46                   | 10,3 ± 0,52               | <0,01 |
|  | кратність змін 1,27            |                           |       |
| $VO_2$ , $мл \cdot хв^{-1}$                    | 2567,49 ± 90,27                | 2155,83 ± 59,66           | <0,01 |
|  | кратність змін 1,19            |                           |       |
| $VO_2$ , $мл \cdot хв^{-1} \cdot кг^{-1}$      | 42,9 ± 0,58                    | 41,7 ± 0,46               | >0,05 |
| Маса тіла, $кг$                                | 59,9 ± 1,8                     | 51,8 ± 2,6                | <0,05 |
|  | кратність змін 1,16            |                           |       |

$кг \cdot хв^{-1}$  ( $p < 0,05$ ). Середні значення  $PWC_{170}$  абс. представниць ендоморфного та збалансованого соматотипів між собою вірогідно не відрізняються. Так само середні значення  $PWC_{170}$  абс. представниць мезоектоморфного та ектоморфного соматотипів вірогідно не відрізняються.

Дослідження фізичної працездатності за відносною величиною  $PWC_{170}$  засвідчило вірогідно нижчий рівень даного показника у представниць ектоморфного соматотипу порівняно зі значеннями представниць інших соматотипних груп. У представниць ендомезоморфного соматотипу середнє значення  $PWC_{170}$  відн. ( $13,79 \times 0,75 \text{ } кг \cdot хв^{-1} \cdot кг^{-1}$ ) вірогідно не перевищує середню величину дівчат ендоморфного соматотипу ( $11,9 \times 1,2 \text{ } кг \cdot хв^{-1} \cdot кг^{-1}$ ) ( $p < 0,05$ ), разом з тим, перевищуючи значення дівчат збалансованого соматотипу ( $11,6 \times 0,74 \text{ } кг \cdot хв^{-1} \cdot кг^{-1}$ ) на 18,9%. Середнє значення  $PWC_{170}$  відн. у представниць ендомезоморфного соматотипу, яке становить  $13,79 \times 0,75 \text{ } кг \cdot хв^{-1} \cdot кг^{-1}$ , перевищує значення представниць мезоектоморфного соматотипу ( $9,7 \times 0,59 \text{ } кг \cdot хв^{-1} \cdot кг^{-1}$ ) на 42,2% ( $p < 0,001$ ), представниць ектоморфного соматотипу ( $6,8 \times 0,81 \text{ } кг \cdot хв^{-1} \cdot кг^{-1}$ ) в 2,03 рази. У представниць ендоморфного та ендомезоморфного соматотипів середні значення  $PWC_{170}$  відн. не мають між собою вірогідної відмінності ( $p > 0,05$ ).

Результати досліджень фізичної працездатності за абсолютною величиною  $PWC_{170}$  у дівчат низинних районів виявили суттєву перевагу цього показника також у дівчат ендомезоморфного соматотипу, порівняно з представницями інших соматотипів.

Так значення абсолютного показника  $PWC_{170}$  у представниць ендомезоморфного соматотипу у середньому становить  $876,52 \times 39,71 \text{ } кг \cdot хв^{-1}$ , що на 20,0% переважає значення представниць з ендоморфним соматотипом, яке становить  $729,6 \times 28,2 \text{ } кг \cdot хв^{-1}$  ( $p < 0,05$ ). Середня величина  $PWC_{170}$  абс. представниць ендомезоморфного соматотипу в 2,3 рази перевищує середнє значення представниць ектоморфного соматотипу, яке становить  $381,1 \times 17,3 \text{ } кг \cdot хв^{-1}$  ( $p < 0,01$ ). Виявлено та-

кож суттєву перевагу в 1,8 рази значення абсолютного показника  $PWC_{170}$  представниць ендомезоморфного соматотипу над середнім значенням представниць мезоектоморфного соматотипу  $483,4 \times 20,6 \text{ } кг \cdot хв^{-1}$  і над значенням представниць збалансованого соматотипу (на 45,1%), яке становить  $604,24 \times 26,88 \text{ } кг \cdot хв^{-1}$  ( $p < 0,05$ ). Середні значення  $PWC_{170}$  абс. представниць ендоморфного та збалансованого соматотипів також між собою вірогідно відрізняються (на 20,7%). Середні значення  $PWC_{170}$  абс. представниць мезоектоморфного та ектоморфного соматотипів вірогідно відрізняються на 26,8% ( $p < 0,05$ ).

Дослідження фізичної працездатності за відносною величиною  $PWC_{170}$  засвідчило вірогідно нижчий рівень даного показника у представниць ектоморфного соматотипу порівняно зі значеннями представниць інших соматотипних груп. У представниць ендомезоморфного соматотипу середнє значення  $PWC_{170}$  відн. ( $13,4 \times 0,72 \text{ } кг \cdot хв^{-1} \cdot кг^{-1}$ ) перевищує середню величину дівчат ендоморфного соматотипу ( $11,4 \times 0,63 \text{ } кг \cdot хв^{-1} \cdot кг^{-1}$ ) на 17,5% ( $p < 0,05$ ), збалансованого соматотипу ( $10,79 \times 0,52 \text{ } кг \cdot хв^{-1} \cdot кг^{-1}$ ) на 24,2%. Середнє значення  $PWC_{170}$  відн. у представниць ендомезоморфного соматотипу, яке становить  $13,4 \times 0,72 \times 0,75 \text{ } кг \cdot хв^{-1} \cdot кг^{-1}$ , перевищує значення представниць мезоектоморфного соматотипу ( $9,6 \times 0,58 \text{ } кг \cdot хв^{-1} \cdot кг^{-1}$ ) на 39,4% ( $p < 0,001$ ), представниць ектоморфного соматотипу ( $7,9 \times 0,8 \text{ } кг \cdot хв^{-1} \cdot кг^{-1}$ ) на 69,6%.

Аналіз результатів досліджень аеробної продуктивності за абсолютною величиною показника максимального споживання кисню у дівчат гірських та низинних районів свідчить про його вірогідну перевагу у представниць ендомезоморфного соматотипу над значеннями представниць інших соматотипних груп. Так встановлено, що середнє значення абсолютного показника максимального споживання кисню представниць ендомезоморфного соматотипу гірських районів становить  $2539,3 \times 82,7 \text{ } мл \cdot хв^{-1}$ , яке на 5,1% більше, ніж у представниць ендоморфного соматотипу ( $p < 0,05$ ), у яких величина даного показника становить  $2415,2 \times 60,4 \text{ } мл \cdot хв^{-1}$ ; на 8,1% більше, ніж у представниць збалансованого соматотипу ( $p < 0,05$ ), середнє значення яких становить  $2349,7 \times 58,25 \text{ } мл \cdot хв^{-1}$ ; та на 44,4 % переважає значення представниць ектоморфного соматотипу ( $p < 0,001$ ), яке становить  $1757,8 \times 41,2 \text{ } мл \cdot хв^{-1}$ . Середні величини показника  $Vo_{2 \text{ max абс.}}$  дівчат гірських районів з мезоектоморфним соматотипом та перевагою ектоморфії між собою вірогідно не відрізняються ( $p > 0,05$ ).

Середнє значення абсолютного показника максимального споживання кисню представниць ендомезоморфного соматотипу низинних районів становить  $2730,5 \times 76,61 \text{ } мл \cdot хв^{-1}$ , що на 10,1% більше, ніж у представниць ендоморфного соматотипу ( $p < 0,05$ ), у яких величина даного показника становить  $2480,3 \times 63,6 \text{ } мл \cdot хв^{-1}$ ; на 20,5% більше, ніж у представниць збалансованого соматотипу ( $p < 0,05$ ), середнє значення яких

становить 2266,8 x 65,65 мл·хв<sup>-1</sup>; та на 32,4 % переважає значення представниць мезоекторморфного соматотипу ( $p < 0,001$ ), яке становить 2061,8 x 56,3 мл·хв<sup>-1</sup> і на 44,6% переважає значення представниць екторморфного соматотипу, яке становить 1887,9 x 41,0 мл·хв<sup>-1</sup>.

Особливості прояву аеробної продуктивності у представниць гірських та низинних районів різних соматотипів виявлено також при визначенні відносної величини максимального споживання кисню. Звертає на себе увагу те, що середні значення відносного показника максимального споживання кисню відповідають відмінному рівню аеробної продуктивності у всіх соматотипних групах. Найнижчі середні значення  $VO_{2 \text{ max}}$  спостерігаються у представниць гірських районів мезоекторморфного 38,1 x 2,11 мл·хв<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup> та екторморфного 39,3 x 1,97 мл·хв<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup> соматотипів і між собою вірогідно не відрізняються ( $p > 0,05$ ). Найвище середнє значення  $VO_{2 \text{ max}}$  мають представниці гірських районів ендомезоморфного соматотипу 45,2 x 1,93 мл·хв<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>. Середні величини показника  $VO_2 \text{ max}$  відн. дівчат гірських районів з ендоморфним, ендомезоморфним та збалансованим соматотипом між собою вірогідно не відрізняються ( $p > 0,05$ ).

При аналізі середніх значень максимального споживання кисню у представниць низинних районів найнижчі значення спостерігаються у дівчат з ендоморфним соматотипом 38,2 x 1,63 мл·хв<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup> та екторморфним соматотипом 39,2 x 1,7 мл·хв<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>, а найвищі у дівчат низинних районів з ендомезоморфним соматотипом 41,8 x 1,81 мл·хв<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>. Середні величини показника  $VO_{2 \text{ max}}$

відн. дівчат низинних районів з різними соматотипами між собою вірогідно не відрізняються ( $p > 0,05$ ).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати досліджень свідчать про те, що показники фізичної працездатності та аеробної продуктивності організму статистично значуще відрізняються у дівчат гірських та низинних районів 16-20 років з різним соматотипом.

2. Значення абсолютних показників фізичної працездатності та максимального споживання кисню виявилися вищими у дівчат низинних районів з ендомезоморфним соматотипом.

3. Величина відносного показника фізичної працездатності вірогідно нижча у дівчат з перевагою екторморфії порівняно зі значеннями цього показника у представниць інших соматотипів.

4. Особливості аеробної продуктивності у дівчат з різними соматотипами характеризуються тим, що величина відносного показника максимального споживання кисню у представниць ендомезоморфного, ендоморфного та збалансованого соматотипів більша, ніж у представниць екторморфного та мезоекторморфного соматотипів. Середні значення показника  $VO_2 \text{ max}$  відн. в усіх досліджених соматотипних групах значно перевищують "безпечний рівень здоров'я".

Перспективним в нашій роботі є подальше визначення фізичного здоров'я населення інших областей залежно від соматотипу.

### Список літератури

- Андрійчук В.М. Порівняльна характеристика соматометричних параметрів тіла чоловіків першого зрілого періоду мешканців різних природно-географічних зон України / В.М. Андрійчук // *Biomedical and biosocial anthropology*. - Вінниця, 2009. - № 3. - С. 111 - 114.
- Апанасенко Г.Л. Проблемы управления здоровьем человека / Г.Л. Апанасенко // *Наука в олимпийском спорте: специальный выпуск*. - 1999. - С. 56 - 60.
- Гунас І.В. Взаємозв'язки сонографічних параметрів нирок із антропо-соматометричними показниками здорових міських юнаків та дівчат Поділля з екторморфним соматотипом / І.В. Гунас, Ю.Г. Шевчук, Д.Б. Болюх // *Вісник морфології*. - 2010. - № 2. - С. 437 - 441.
- Карпман В.Л. Исследование физической работоспособности у спортсменов / В.Л. Карпман, З.Б. Белоцерковский, И.А. Гудков. - Москва: Физкультура и спорт, 1974. - 94 с.
- Макарова Г.А. Спортивная медицина: учебник / Г.А. Макарова. - М.: Советский спорт, 2003. - 480 с.
- Пярнат Я.П. Возрастно-половые стандарты (10-15 лет) аэробной способности человека: автореф. дис. на соискание науч. степени докт. мед. наук: спец. 03.00.13 "Физиология человека и животного" / Я.П. Пярнат. - М., 1983. - 44 с.
- Сарафинюк Л.А. Особливості взаємозв'язків реографічних показників центральної гемодинаміки з конституційними характеристиками в юнаків із мезоморфним та екторморфним соматотипами / Л.А. Сарафинюк // *Вісник морфології*. - 2009. - Т. 15, № 2. - С. 377-380.
- Шапаренко П.Ф. Динамика развития общих размеров тела / П.Ф. Шапаренко // *Принцип пропорциональности в соматогенезе*. - Вінниця, 1994. - С. 29 - 36.

*Дуло Е.А., Фурман Ю.М.*

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЭРОБНОЙ ПРОДУКТИВНОСТИ ДЕВУШЕК С РАЗЛИЧНЫМ СОМАТОТИПОМ, КОТОРЫЕ ПРОЖИВАЮТ В ГОРНЫХ И НИЗМЕННЫХ РАЙОНАХ ЗАКАРПАТЬЯ

**Резюме.** Проведено исследование аэробной продуктивности организма девушек, которые проживают в горных и низменных районах Закарпатья. Установлено, что физическая работоспособность и аэробная продуктивность зависят от соматотипа. Независимо от района проживания у девушек всех исследованных соматотипных групп физическое здоровье значительно превышает "безопасный уровень".

**Ключевые слова:** аэробная продуктивность, соматотип, горный и низменный районы Закарпатья.

*Dulo O.A., Furman Yu. M.*

### COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF AEROBIC PRODUCTIVITY OF FEMALES WITH DIFFERENT SOMATIC TYPES WHICH LIVE IN THE MOUNTAIN AND LOW-LAYING AREA DISTRICTS OF TRANS-CARPATIA

*Summary. It is conducted the research of aerobic productivity of organism of females which live in the mountain and low-laying area districts of Transcarpathia. Was set up the physical capacity and aerobic productivity depend on somatic types. Regardless of district of residence for girls all somatic types the level of physical health exceeds a "safe level" considerably.*

*Key words: aerobic productivity, somatic type, mountain and low-laying area districts of Transcarpathia.*

Стаття надійшла до редакції 29.08.2012 р.

© Белік Н.В.

УДК: 616.12-008.3-079.96:572.037:616-071.3

**Белік Н.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## **КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ ПОКАЗНИКІВ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЇ З АНТРОПОМЕТРИЧНИМИ І СОМАТОТИПОЛОГІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ЧОЛОВІКІВ І ЖІНОК ПЕРШОГО ЗРІЛОГО ВІКУ З ЕУКІНЕТИЧНИМ ТИПОМ ГЕМОДИНАМІКИ**

**Резюме.** При вивченні кореляційних зв'язків показників кардіоінтервалографії (КІГ) з антропометричними і соматотипологічними параметрами у практично здорових чоловіків і жінок Поділля першого зрілого віку з еукінетичним типом гемодинаміки визначено, що у чоловіків серед антропометричних ознак, з якими показники КІГ корелюють найчастіше - обхват голови, ширина дистального епіфіза правого передпліччя, міжостьова відстань таза й товщина шкірно-жирової складки на грудях. У жінок показники КІГ найчастіше корелюють з сагітальною дугою і найбільшою шириною голови, шириною дистального епіфіза правої гомілки, шириною плечей, міжвертлюговою відстанню таза, товщиною шкірно-жирової складки на задній поверхні плеча.

**Ключові слова:** кардіоінтервалографія, еукінетичний тип гемодинаміки, антропо-соматотипологічні показники, кореляційний аналіз.

### **Вступ**

Згідно концепції Р.М. Баєвського особливості адаптаційних реакцій організму можна оцінити за допомогою аналізу показників кардіоінтервалографії (КІГ), які є високоінформативним методом оцінки адаптаційних можливостей організму [Баєвский, Иванов, 2001].

Методика КІГ дозволяє отримати непряму, але досить об'єктивну інформацію щодо ступеня активності вегетативних механізмів регуляції серцево-судинної системи (зокрема, їх симпато-адреналової ланки) та неспецифічної реактивності цих механізмів у процесі формування адаптаційних реакцій; проводити діагностику значної кількості захворювань, прогнозувати перебіг цих захворювань, проводити диференційований вибір відповідних лікарських препаратів, контролювати ефективність лікування [Воробйов, Сорокін, 2006; Reyners et al., 2002]. В Україні цей метод активно використовується для оцінки вегетативних порушень у здорових людей у стані емоційного стресу та при серцево-судинній патології різного ступеня важкості [Коваленко та ін., 2006].

До теперішнього часу, незважаючи на значну кількість робіт стосовно фізіологічної і клінічної інтерпретації показників КІГ, у світі не проводилися великомасштабні популяційні дослідження, які необхідні для встановлення стандартів норми варіабельності серцевого ритму для різних вікових і статевих категорій практично здорових людей.

Ряд вчених вважає, що діапазон норми залежить не тільки і не стільки від віку обстежуваного, скільки від конституціональних особливостей, рівня його тренува-

ності [Михайлов, 2002; Коваленко, 2006]. Через це, у теперішній час в медицині все більшого значення набуває індивідуально-типологічний підхід у вивченні різних показників організму здорових і хворих людей з урахуванням їх конституціональних особливостей. Крім антропо-соматотипологічних параметрів показником конституційної неоднорідності здорових людей є тип гемодинаміки.

Враховуючи вищевикладене, доцільним було б вивчення зв'язків показників КІГ з антропометричними і соматотипологічними параметрами у практично здорових чоловіків і жінок Поділля з різними типами гемодинаміки.

*Метою* нашого дослідження було вивчення кореляційних зв'язків показників КІГ з антропометричними і соматотипологічними параметрами у практично здорових чоловіків і жінок Поділля першого зрілого віку з еукінетичним типом гемодинаміки.

### **Матеріали та методи**

Результати антропометричних досліджень за методикою Бунака [1941], визначення компонентів соматотипу за методикою J. Carter і V. Heath [1990], компонентного складу маси тіла за методиками J. Matiegka [1921] й Американського інституту харчування [Heymfield, 1982], показники КІГ (визначені разом з типом гемодинаміки за допомогою комп'ютерного реовазографічного діагностичного комплексу [Зелінський та ін., 2000] 36 здорових міських чоловіків і 65 жінок Поділля першого зрілого віку з еукінетичним типом гемодинаміки взяті

з банку даних матеріалів загально-університетської тематики "Розробка нормативних критеріїв здоров'я різних вікових та статевих груп населення на основі вивчення антропогенетичних та фізіологічних характеристик організму з метою визначення маркерів мультифакторіальних захворювань".

Реовазографічні та кардіоінтервалографічні дослідження проводились з використанням кардіологічного комп'ютерного діагностичного комплексу у приміщенні з температурою повітря 20-22°C в положенні пацієнта лежачи на спині після обов'язкової 10-15-хвилинної адаптації до навколишніх умов [Зелінський та ін., 2000]. Тетраполярну грудну реограму реєстрували протягом 15 секунд синхронно з фонокардіограмою і електрокардіограмою перед реєстрацією ритмограми для визначення типу гемодинаміки. Ритмограма реєструвалась у другому стандартному відведенні протягом 5 хвилин з наступною комп'ютерною обробкою. Аналіз отриманих даних проводили за допомогою комп'ютерної програми кардіологічного діагностичного комплексу [Московко та ін., 2000].

Визначали наступні показники ВСП: 1) *статистичні показники ВСП* - стандартне відхилення нормальних R-R інтервалів (SDNN, мс); квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар нормальних R-R інтервалів (RMSSD, мс); відсоток кількості пар послідовних нормальних R-R інтервалів, що відрізняються більш ніж на 50 мс від загальної кількості послідовних пар інтервалів (PNN50, %); 2) *показники варіаційної пульсометрії (ВП)* - середнє значення R-R інтервалу (NNM, мс); моду (Mo, мс) - значення R-R інтервалу, що найбільш часто зустрічається (відповідає максимуму гістограми); амплітуда моди (AMo, %) - кількість R-R інтервалів, що відповідають моді; мінімальний R-R інтервал (Min, мс) (аномальні R-R інтервали виключають); максимальний R-R інтервал (Max, мс) (аномальні R-R інтервали виключають); варіаційний розмах (VAR, мс) - вираховують як різницю між Max і Min; 3) *показники вегетативного гомеостазу (ВГ) за методом Баєвського* - індекс напруги регуляторних систем (IN); індекс вегетативної рівноваги (IVR); вегетативний показник ритму (VPR); 4) *спектральні показники ВСП* - сумарна потужність запису в усіх діапазонах (FO, мс<sup>2</sup>); потужність в діапазоні дуже низьких частот (VLF, мс<sup>2</sup>); потужність в діапазоні низьких частот (LF, мс<sup>2</sup>); потужність в діапазоні високих частот (HF, мс<sup>2</sup>).

Кореляційний аналіз залежності показників КІГ від антропометричних і соматотипологічних параметрів у чоловіків і жінок першого зрілого віку з еукінетичним типом гемодинаміки проводився з використанням стандартного пакету "STATISTICA 6.1" (належить НДЦ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № ВХХР901Е246022FA).

### Результати. Обговорення

Встановлено, що у практично здорових **чоловіків** першого зрілого віку з еукінетичним типом гемодинаміки *статистичні показники варіабельності серцевого ритму* мають з антропометричними показниками пооди-

нокі статистично значущі кореляційні зв'язки. Зокрема, стандартне відхилення нормальних R-R інтервалів із середньою силою достовірно прямо корелює лише з міжосьовою відстанню таза ( $r=0,33$ ). Квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар нормальних R-R інтервалів статистично значуще не корелює з жодним антропо-соматотипологічним параметром. Відсоток кількості пар послідовних нормальних R-R інтервалів, що відрізняються більш ніж на 50 мс від загальної кількості послідовних пар інтервалів має достовірні середньої сили обернені кореляційні зв'язки з обхватом голови, передньо-заднім розміром грудної клітки та обхватом стопи ( $r$  від  $-0,34$  до  $-0,43$ ). Для *показників варіаційної пульсометрії* визначено, що мода інтервалу R-R має достовірні обернені середньої сили кореляційні зв'язки з обхватом і сагітальною дугою голови ( $r=-0,47$  і  $r=-0,36$  відповідно); амплітуда моди статистично значуще прямо із середньою силою корелює з шириною дистального епіфіза правого передпліччя ( $r=0,34$ ) та має достовірні обернені середньої сили кореляції з міжосьовою відстанню таза та товщиною шкірно-жирової складки на грудях ( $r=-0,34$  і  $r=-0,39$  відповідно); середнє значення R-R інтервалу із середньою силою статистично значуще обернено корелює з обхватом, сагітальною дугою голови та передньо-заднім розміром грудної клітки ( $r$  від  $-0,33$  до  $-0,45$ ); тривалість мінімального R-R інтервалу має статистично значущий прямий середньої сили зв'язок з шириною дистального епіфіза правого передпліччя ( $r=0,41$ ) та достовірні обернені середньої сили кореляційні зв'язки з обхватом голови, товщиною шкірно-жирової складки на грудях і ендоморфним компонентом соматотипу ( $r$  від  $-0,33$  до  $-0,39$ ); тривалість максимального R-R інтервалу із середньою силою статистично значуще обернено корелює з обхватом голови і передньо-заднім розміром грудної клітки ( $r=-0,42$  в обох випадках). *Показники вегетативного гомеостазу* у практично здорових чоловіків першого зрілого віку з еукінетичним типом гемодинаміки мають з антропометричними розмірами наступні достовірні кореляції: індекс вегетативної рівноваги має статистично значущий прямий середньої сили кореляційний зв'язок з шириною дистального епіфіза правого передпліччя ( $r=0,56$ ) та достовірний обернений середньої сили зв'язок з товщиною шкірно-жирової складки на грудях ( $r=-0,33$ ); індекс напруги вегетативних систем із середньою силою достовірно обернено корелює лише з міжосьовою відстанню таза ( $r=-0,33$ ); вегетативний показник ритму із середньою силою статистично значуще прямо корелює з висотою пальцевої антропометричної точки й шириною дистального епіфіза правого передпліччя ( $r=0,33$  і  $r=0,43$  відповідно) та має достовірні обернені середньої сили кореляційні зв'язки з шириною обличчя й висотою плечової антропометричної точки ( $r=-0,34$  в обох випадках). Серед *спектральних показників ВСП* тільки сумарна потужність запису в усіх діапазонах із середньою силою статистично значуще прямо коре-

лює з шириною обличчя й міжостьовою відстанню таза ( $r=0,36$  в обох випадках), інші спектральні показники ВСР достовірно не корелюють з жодним антропо-соматотипологічним параметром.

У практично здорових **жінок** першого зрілого віку з еукінетичним типом гемодинаміки визначено, що більшість показників варіабельності серцевого ритму мають більшу кількість кореляцій з антропо-соматотипологічними ознаками, ніж у чоловіків. Зокрема, *для статистичних показників ВСР* стандартне відхилення нормальних R-R інтервалів має з антропометричними показниками такі достовірні кореляційні зв'язки: прямий середньої сили - з сагітальною дугою голови ( $r=0,35$ ), обернений середньої сили - з обхватом стопи ( $r=-0,33$ ), прямий слабкий - з товщиною шкірно-жирової складки на задній поверхні плеча ( $r=0,23$ ), обернені слабкі - з найбільшою шириною голови, шириною плечей, міжвертлюговою відстанню таза й м'язовою масою тіла, визначеною за AIX ( $r$  від  $-0,24$  до  $-0,29$ ); відсоток кількості пар послідовних нормальних R-R інтервалів, що відрізняються більш ніж на 50 мс від загальної кількості послідовних пар інтервалів із середньою силою достовірно корелює з найбільшою шириною голови й товщиною шкірно-жирової складки на передній поверхні плеча ( $r=-0,34$  і  $r=0,33$  відповідно) та має статистично значущі прямі слабкі кореляційні зв'язки з шириною дистального епіфіза правої гомілки, ендоморфним компонентом соматотипу, товщиною шкірно-жирових складок, вимірних на передній поверхні плеча, передпліччі, стегні ( $r$  від  $0,24$  до  $0,29$ ); корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар нормальних R-R інтервалів із середньою силою достовірно корелює з найбільшою шириною й сагітальною дугою голови ( $r=-0,34$  і  $r=0,32$  відповідно) та має статистично значущі обернені слабкі кореляційні зв'язки з обхватом стопи і міжвертлюговою відстанню таза ( $r=-0,25$  в обох випадках).

*Показники варіаційної пульсометрії* у жінок першого зрілого віку з еукінетичним типом гемодинаміки мають з антропо-соматотипологічними параметрами наступні достовірні кореляції:

- середня тривалість інтервалу R-R із середньою силою достовірно обернено корелює з найбільшою шириною голови ( $r=-0,38$ ) та має статистично значущі слабкі кореляції з шириною плечей, міжвертлюговою відстанню таза ( $r=-0,26$  і  $r=-0,24$  відповідно) й сагітальною дугою голови ( $r=0,23$ );

- мода R-R інтервалу має статистично значущі слабкі кореляції з трьома кефалометричними показниками: пряму - з сагітальною дугою голови ( $r=0,23$ ), обернені - з обхватом і найбільшою шириною голови ( $r=-0,23$  і  $r=-0,27$  відповідно);

- амплітуда моди із середньою силою достовірно обернено корелює з висотою пальцевої антропометричної точки й шириною дистального епіфіза правої гомілки ( $r=-0,30$  і  $r=-0,31$  відповідно) та має статистично значущі слабкі кореляційні зв'язки з найбільшою ши-

риною голови ( $r=0,23$ ), товщиною шкірно-жирових складок на задній поверхні плеча й передпліччі ( $r=-0,24$  в обох випадках);

- максимальна тривалість інтервалу R-R із середньою силою достовірно обернено корелює з найбільшою шириною голови ( $r=-0,34$ ) та має статистично значущі слабкі кореляції з шириною плечей, міжвертлюговою відстанню таза ( $r=-0,26$  і  $r=-0,24$  відповідно) й сагітальною дугою голови ( $r=0,25$ );

- мінімальна тривалість інтервалу R-R має статистично значущий обернений середньої сили кореляційний зв'язок з найбільшою шириною голови ( $r=-0,31$ ).

Всі *показники вегетативного гомеостазу* жінок першого зрілого віку з еукінетичним типом гемодинаміки мають статистично значущі прямі слабкі кореляційні зв'язки з обхватом стопи ( $r$  від  $0,26$  до  $0,29$ ) й достовірні обернені слабкі кореляції з шириною дистального епіфіза правої гомілки ( $r$  від  $-0,25$  до  $-0,26$ ). Крім цього, індекс напруги вегетативних систем має статистично значущий прямий слабкий кореляційний зв'язок з найбільшою шириною голови ( $r=0,28$ ), а вегетативний показник ритму - достовірні слабкі кореляції з сагітальною дугою й найбільшою шириною голови ( $r=-0,24$  і  $r=0,29$  відповідно).

Для *спектральних показників ВСР* у жінок першого зрілого віку з еукінетичним типом гемодинаміки визначено, що сумарна потужність запису в усіх діапазонах, потужності запису в діапазонах низьких і високих частот мають достовірні прямі середньої сили кореляційні зв'язки з сагітальною дугою голови ( $r$  від  $0,30$  до  $0,37$ ) та статистично значущі обернені слабкі кореляції з найбільшою шириною голови ( $r$  від  $-0,25$  до  $-0,29$ ). Крім цього, сумарна потужність запису в усіх діапазонах має статистично значущі слабкі кореляційні зв'язки з обхватом стопи, шириною плечей, міжвертлюговою відстанню таза ( $r$  від  $-0,24$  до  $-0,28$ ) та товщиною шкірно-жирової складки на задній поверхні плеча ( $r=0,23$ ). Потужність в діапазоні низьких частот статистично значуще достовірно із середньою силою прямо корелює з висотою пальцевої антропометричної точки ( $r=0,36$ ) та має достовірні слабкі обернені кореляційні зв'язки з обхватами стопи і стегон, шириною плечей, міжвертлюговою відстанню таза, шириною дистального епіфіза правої стегна ( $r$  від  $-0,23$  до  $-0,29$ ). Потужність в діапазоні високих частот має середньої сили прямі достовірні кореляції з товщиною шкірно-жирових складок на задній поверхні плеча й передпліччі ( $r=0,28$  і  $r=0,24$  відповідно).

Таким чином, у чоловіків першого зрілого віку з еукінетичним типом гемодинаміки визначені певні достовірні кореляційні зв'язки показників варіабельності серцевого ритму з антропо-соматотипологічними параметрами. Серед антропо-соматотипологічних ознак, з якими у чоловіків показники КІГ корелюють найчастіше - обхват голови, ширина дистального епіфіза правого передпліччя, міжостьова відстань таза й товщина шкірно-жирової складки на грудях.

У жінок першого зрілого віку з еукінетичним типом гемодинаміки більшість показників КІГ мають численніші кореляції з антропо-соматотипологічними ознаками, ніж у чоловіків. У осіб жіночої статі показники КІГ найчастіше корелюють з сагітальною дугою і найбільшою шириною голови, шириною дистального епіфіза правої гомілки, шириною плечей, міжвертлюговою відстанню таза, товщиною шкірно-жирової складки на задній поверхні плеча.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У практично здорових чоловіків першого зрілого віку з еукінетичним типом гемодинаміки визначені певні достовірні кореляційні зв'язки показників КІГ з антропометричними параметрами. Серед антропометричних ознак, з якими у чоловіків показники КІГ корелюють найчастіше - обхват голови, ширина дистального епі-

фіза правої передпліччя, міжостьова відстань таза й товщина шкірно-жирової складки на грудях.

2. У практично здорових жінок першого зрілого віку з еукінетичним типом гемодинаміки більшість показників КІГ мають численніші кореляції з антропо-соматотипологічними ознаками, ніж у чоловіків. У осіб жіночої статі показники КІГ найчастіше корелюють з сагітальною дугою і найбільшою шириною голови, шириною дистального епіфіза правої гомілки, шириною плечей, міжвертлюговою відстанню таза, товщиною шкірно-жирової складки на задній поверхні плеча.

Результати аналізу кореляційних зв'язків показників КІГ із антропометричними і соматотипологічними параметрами практично здорових чоловіків і жінок першого зрілого віку з еукінетичним типом гемодинаміки дозволять в подальших дослідженнях більш коректно оцінити адаптаційні можливості дорослого організму як в нормі, так і при різних захворюваннях.

### Список літератури

- Баевский Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможность теоретического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2001. - № 3. - С. 108-127.
- Бунак В.В. Антропометрия. Практический курс / В.В. Бунак. - М.: Учпедгиз, 1941. - 367 с.
- Воробйов К.П. Залежність характеристик варіабельності ритму серця при розсіяному склерозі від віку, статевій приналежності і тяжкості стану / К.П. Воробйов, Ю.М. Сорокін // Український медичний часопис. - 2006. - № 2. - С. 89-94.
- Коваленко В.Н. Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В.Н. Коваленко, Е.Г. Насукай, Е.В. Дмитриченко // Украинский кардиологический журнал. - 2006. - № 3. - С. 68-72.
- Коваленко С.О. Індивідуальні особливості хвильової структури серцевого ритму при дозованому фізичному навантаженні / С.О. Коваленко // Спортивна медицина. - 2006. - № 1. - С. 3-9.
- Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. - Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002. - 290 с.
- Портативний багатофункціональний прилад діагностики судинного русла кровоносної системи / Б.О. Зелінський, С.М. Злепко, М.П. Костенко, Б.М. Ковальчук // Вимірювальна та обчислювальна техніка в технологічних процесах. - 2000. - № 1. - С. 125-132.
- Стандартизація методики комп'ютерної варіаційної пульсометрії з метою оцінки стану вегетативної регуляції / С.П. Московко, В.М. Йолтухівський, Г.С. Московко, М.П. Костенко // Вісник Вінницького державного медичного університету. - 2000. - № 1. - С. 238-239.
- Шінкарук-Диковицька М.М. Особливості зв'язків між конституційними параметрами і показниками кардіоінтервалографії у підлітків з різними типами гемодинаміки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.М. Шінкарук-Диковицька. - Вінниця, 2008. - 25 с.
- Carter J.L. Somatotyping - development and applications / J.L. Carter, B.H. Heath. - Cambridge University Press, 1990. - 504 p.
- Heart rate variability as a predictor of mortality in patients with AA and AL amyloidosis / A.K.L. Reyners, B.P.C. Hazenberg, W.D. Reitsma and A.J. Smit // European Heart Journal. - 2002. - № 23. - P. 157-161.
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use / Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Cardiology and Electrophysiology // Circulation. - 1996. - Vol. 93, № 5. - P. 1043-1065.
- Heymsfield S.B. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area / S.B. Heymsfield // Am. J. Clin. Nutr. - 1982. - Vol. 36, № 4. - P. 680-690.
- Matiegka J. The testing of physical efficiency / J. Matiegka // Amer. J. Phys. Anthropol. - 1921. - Vol. 2, № 3. - P. 25-38.

**Белик Н.В.**

### КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАФИИ С АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ И СОМАТОТИПОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПЕРВОГО ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА С ЭУКИНЕТИЧЕСКИМ ТИПОМ ГЕМОДИНАМИКИ

**Резюме.** При изучении корреляционных связей показателей кардиоинтервалографии (КИГ) с антропометрическими и соматотипологическими параметрами у практически здоровых мужчин и женщин Подолья первого зрелого возраста с эукинетическим типом гемодинамики установлено, что у мужчин среди антропометрических признаков, с которыми показатели КИГ коррелируют чаще других - обхват головы, ширина дистального эпифиза правої предплечья, толщина кожно-жирової складки на груди. У женщин показатели КИГ чаще коррелируют с сагітальной дугой и наибольшей шириной головы, шириной дистального эпифиза правої голени, акромиальным размером, толщиной кожно-жирової складки на задней поверхности плеча.

**Ключевые слова:** кардиоинтервалография, эукинетический тип гемодинамики, антропо-соматотипологические показатели, корреляционный анализ.

*Belik N.V.*

**CORRELATIONS OF THE CARDIOINTERVALOGRAPHY INDICES WITH THE ANTHROPOMETRIC AND SOMATOTYPOLICAL PARAMETERS IN MEN AND WOMEN OF THE FIRST MATURE AGE WITH THE EUKINETIC TYPE OF HEMODYNAMICS**

**Summary.** *After the investigation of the correlations of the cardiointervalography (CIG) indices with the anthropometric and somatotypological parameters in practically healthy men and women (inhabitants of the Podillya region) of the first mature age with the eukinetik type of hemodynamics it has been revealed that in the men among the anthropo-somatotypological signs with which the CIG indices correlate more often are the head girth, right forearm distal epiphysis width, pelvis interspinal distance and thickness of the skin-fat fold on the chest. In the women the CIG indices more often correlate with the sagittal arc and maximal head width, right shin distal epiphysis width, shoulders width, intertrochanteric pelvic distance, thickness of the skin-fat fold on the shoulder back surface.*

**Key words:** *cardiointervalography, eukinetik type of hemodynamics, anthropo-somatotypological indices, correlation analysis.*

*Стаття надійшла до редакції 27.08.2012 р.*

© Булавенко О.В., Гаврилюк А.О., Король Т.М., Кливак В.В., Масіброда Н.Г.

УДК: 618.36:616.523:572.7

**Булавенко О.В., Гаврилюк А.О., Король Т.М., Кливак В.В., Масіброда Н.Г.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ГЕРПЕТИЧНІЙ ІНФЕКЦІЇ У ВАГІТНИХ**

**Резюме.** *На основі літературних даних та результатів власних досліджень було проведено аналіз особливостей перебігу і наслідків вагітностей у жінок з герпетичною інфекцією, стан їх плодів і новонароджених у співставленні з функціональним станом фетоплацентарного комплексу і морфологічними особливостями посліду.*

**Ключові слова:** *плацента, герпетична інфекція, плацентарна недостатність, перинатальна патологія, компенсаторно-приспосувальні процеси.*

**Вступ**

Фетоплацентарна недостатність (ФПН) як наслідок герпетичної інфекції у вагітних є однією з провідних причин, які суттєво впливають на рівень перинатальної патології. Це клінічний синдром, що представляє собою результат складної полікаузальної реакції плода і плаценти на різні патологічні стани материнського організму [Аржанова та ін., 2000]. Клінічно він проявляється у вигляді гострої або хронічної гіпоксії з затримкою розвитку плода [Малевиц, Шостак, 2007]. Наслідками перинатальної гіпоксії можуть бути різні патологічні стани у дітей: кардіопатії, вади серця, аномалії розвитку кістково-м'язової системи, пренатальна енцефалопатія та інші [Кудашов и др., 1990; Савельєва и др., 1991].

Клінічними проявами ФПН є затримка розвитку плода (ЗРП) і його гіпоксія. Частота ЗРП коливається в різних країнах від 0,5 до 40,5 відсотків. В структурі перинатальної захворюваності і смертності гіпоксичні стани плода складають 21-45 відсотків від загальної кількості пологів [Глуховец, Глуховец, 2002; Артымук и др., 2009].

Перинатальна та неонатальна захворюваність і смертність у доношених дітей з затримкою розвитку плода в 4-10 разів перевищує подібні показники у новонароджених з нормальною масою тіла. Серед мертвонароджених в 20-65% випадків діагностується ЗРП [Долгушина, 2009].

У 50% відсотків дітей, які вижили реєструються важкі гострі та хронічні захворювання. У віддаленому майбутньому в них розвиваються порушення коагуляції, цукровий діабет, атеросклероз, ішемічна хвороба серця і артеріальна гіпертензія, atopічний дерматит і брон-

хіальна астма [Федорова, Калашникова 1986; Анохин 1999; Малевиц, Шостак 2007].

**Мета** дослідження: встановити патоморфологічні особливості послідів при герпетичній інфекції з розвитком фетоплацентарної недостатності у вагітних жінок.

**Матеріали та методи**

Було проаналізовано 2 групи спостереження: 30 випадків - вагітності з фізіологічним перебігом та пологами (як контрольна група) та 45 випадків - вагітності з герпетичною інфекцією у жінок. Було проведено морфологічне дослідження послідів, та клінічний аналіз перебігу вагітностей, пологів та перинатального періоду.

Морфологічне дослідження послідів було проведено за методикою А.П. Мілованова і А.І. Брусиловського. Для мікроскопічного дослідження з плаценти вирізали по 2 шматочки розміром 1,5 x 0,8 см з центральної, парацентральної та периферичної частин так, щоб в одному з двох обов'язково була хоріональна та базальна пластинка, шар ворсинчастого хоріона та материнська поверхня. Фіксацію проводили в 10% розчині нейтрального забуференого формаліну, зневоднювали в батареї спиртів висхідної концентрації, заливали в парафін при температурі 64 градуси С з подальшим приготуванням на мікротомі серійних зрізів завтовшки 5-7 мкм. Після депарафінізації зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином.

На основі літературних даних були виділені наступні фактори ризику розвитку ФПН: низький соціально-еко-

номічний статус, недоступність медичної допомоги, психоемоційне перевантаження, шкідливі фактори на виробництві, хронічні інтоксикації (куріння, алкоголь, наркотики), приймання деяких медикаментів, рентгенологічні дослідження та фізіотерапія в першому триместрі вагітності, акушерський ускладнений анамнез, особливості перебігу вагітності, генетичні та конституціональні особливості вагітних, соматичні та інфекційні захворювання у жінок [Беккер, 1975; Аскарова, 2009; Дубчак и др. 2009].

На сучасному етапі найпоширенішою вірусною інфекцією є герпес. Значна поширеність латентних форм ДНК-вірусних інфекцій, особливо вірусів простого герпесу і цитомегалії, досягає 90-100% в групі жінок репродуктивного віку. Лише у 5% інфікованих є типові симптоми хвороби, а у 90% - протікає без клінічних ознак. Досить значним є поширення генітального герпесу (ГГ). Порівняно з вісімдесяти роками до кінця ХХ століття кількість зареєстрованих випадків ГГ зросла в США на 13-40%, у країнах Європи - на 7-16 %. Найбільша захворюваність була в Африці - 30-40 % [Кудашов и др., 1990; Хаитов, Пинегин, 2000].

Оскільки у 20-30 % пацієнтів ГГ протягом перших 2-3 років розвивається рецидив, загальна кількість таких хворих постійно зростає, тому визначити справжню цифру неможливо [Анохін, 1999; Хаитов, Пинегин, 2000].

Проведено аналіз частоти виявлення вірусу простого герпесу і його асоціації з іншими вірусами. За даними імунологічної лабораторії можна відмітити динамічне збільшення в 3 рази частоти моноінфекцій у вагітних жінок з 15,6% до 47,8% [Хаитов, Пинегин, 2000].

На сьогоднішній день при обстеженні вагітних жінок цитомегаловірус виявляють у 13-91% випадків, ентеровірус Коксаки В - у 2-74%, герпес-вірус 2 типу - у 7-47%. Частота зараження плода при цьому складає від 5 до 70%, залежно від характеру збудника, терміну вагітності, напруженості гуморального та клітинного імунітету та інших факторів [Малевиц, Шостак 2007; Долгушина, 2009]. Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) продовж останніх років займають 1-3 місце в структурі причин смертності новонароджених, оскільки питома вага їх складає від 2 до 65%, а також їм належить суттєва роль у патогенезі багатьох патологічних станів [Климова и др., 1999; Аскарова, 2009].

Залежно від терміну гестації, розрізняють: інфекційні бластопатії, ембріопатії, ранні фетопатії, пізні фетопатії. Інтенсивна тератогенна дія збудника проявляється на ранніх етапах онтогенезу. Інфікування в цей період призводить до загибелі плода, або формування вроджених вад центральної нервової системи серцево-судинної: мікроцефалія, мікрогірія, гідроцефалія, дефекти міжшлуночнової та міжпередсердної перегородки серця, фіброеластоз, вади розвитку клапанів аорти, легеневої артерії, а також нирок, легенів та інших органів [Медведев и др., 2009].

За умови зараження в пізній фетальний період у

клінічній картині інфекційного захворювання у плода домінують симптоми класичного системного запалення, обумовлені вираженою проліферацією та ексудацією. Це може призвести до виникнення гепатитів, енцефалітів, тромбоцитопенії, пневмонією, тривалою кон'югаційною та некон'югаційною жовтяницею, фіброзно-склеротичними деформаціями органів. У разі інфікування під час пологів характер захворювання визначається преморбідним фоном новонародженого (зрілість, доношеність, супутні захворювання тощо).

Наявність герпетичної інфекції у вагітних жінок чітко пов'язана з розвитком ФПН та ускладнень зі сторони плаценти, плодових оболонок та плоду, що в подальшому призводить до захворювань новонароджених. ФПН при цьому може розвиватись у гострій та хронічній формі. В патогенезі гострої плацентарної недостатності значну роль відіграло гостре порушення децидуальної перфузії інтоксикаційного генезу, яке призводило до циркуляторних порушень плаценти [Глуховец, Глуховец, 2002].

При гістологічному дослідженні послідів у вагітних жінок з герпетичною інфекцією відмічалися дистрофічні та деструктивні зміни стінок спіральних артерій децидуальної оболонки, які призводили до їх підвищеної ламкості. Виникали гематоми, які руйнували базальну пластинку і поширювалися на міжворсинчастий простір, а також повнокрів'я судин стовбурових, проміжних та термінальних ворсин хоріона (рис. 1).

Зміни, які виникали при гострій недостатності, залежали від ступеня зрілості плаценти. В зрілих ворсинах, як правило, виникали порушення гемодинаміки, в міжворсинчастому просторі - крововиливи і інфаркти. При незрілому хоріоні гіперплазія капілярів була відсутньою, просвіти були вузькими, іноді спадалися. Вогнищево були наявними явища проліферації ендотелію (рис. 2).

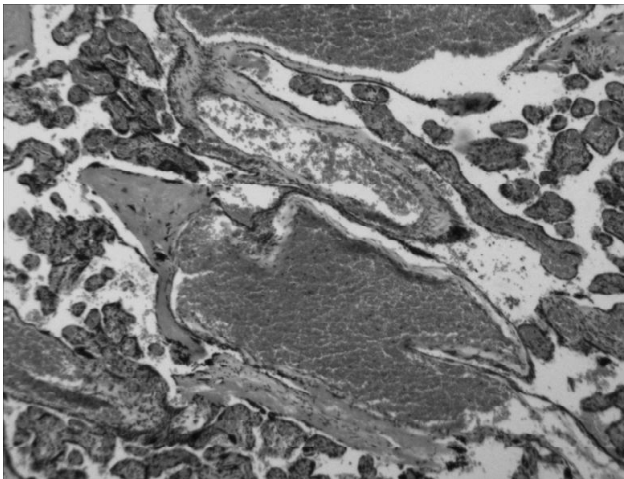
У вагітних з герпетичною інфекцією виникали порушення материнського кровопостачання в міжворсинчастому просторі в результаті змін в спіральних артеріях (гіперплазія внутрішнього і середнього шарів, фібриноїдний некроз, тромбози, атеросклеротичні зміни і спазм) (рис. 3).

Одночасно відмічалися різко виражене розширення і кровонаповнення капілярів кінцевих ворсин, які призводили до перерозподілу і розриву капілярів. Геморагічні інфаркти плаценти переходили в стадію білого інфаркту (вогнища некрозу). Білі некрози представляли собою псевдоінфаркти. Це склерозовані, переважно стовбурові ворсини, які були склеєні між собою великою кількістю фібрину (рис. 4).

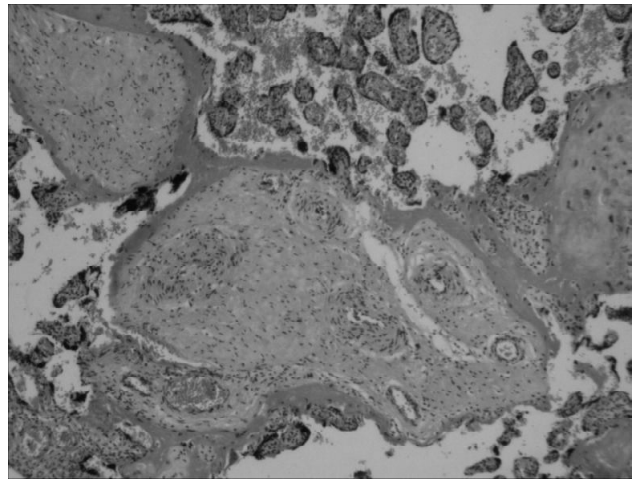
При гострій плацентарній недостатності утворювалися інтраплацентарні тромби, які не містили елементів ворсин хоріона і склалися з еритроцитів і ниток фібрину.

Поступово виникали зміни в вигляді спазму мікросудин базального відділу децидуальної оболонки, підвищення в'язкості крові зі стазом, агрегацією і лізисом

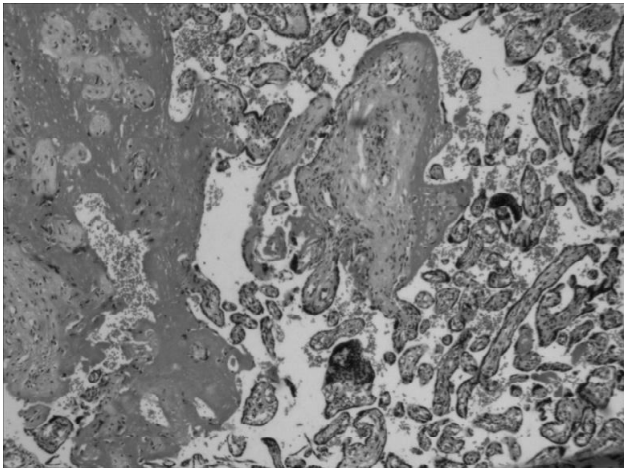




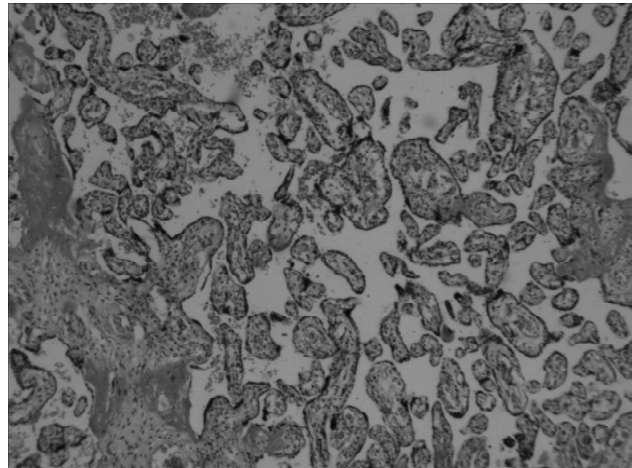
**Рис. 1.** Повнокрів'я судин стовбурових проміжних та термальних ворсин. Зб. 40x10. Фарб. гематоксилін.



**Рис. 2.** Проліферація ендотелію судин стовбурових ворсин хоріона з облітерацією їх просвіту. Зб. 40x10. Фарб. гематоксилін.



**Рис. 3.** Фібриноідний некроз строми стовбурових ворсин хоріона. Зб. 40x10. Фарб. гематоксилін.



**Рис. 4.** Склерозовані стовбурові ворсини хоріона склеєні між собою. Зб. 40x10. Фарб. гематоксилін.

еритроцитів, вихід тромбопластину і розвиток ДВЗ-синдрому.

Внаслідок погіршення мікроциркуляції в судинах плаценти переважали еластичні волокна над колагеновими. В результаті цього відбувалися розриви стінок артерій і капілярів, утворювалися мікрогематоми, які поступово зливаючись, розривали базальну децидуальну пластину плаценти.

При розвитку хронічної плацентарної недостатності на фоні герпетичної інфекції переважали інволютивно-дистрофічні, компенсаторно-приспосувальні і дисциркуляторні порушення. Найбільш ранніми були зміни в судинах децидуальної оболонки (спазм спіральних артерій, явища стазу). Ознаками прогресування був атероматоз спіральних артерій з жировим переродженням і некрозом їх стінок.

Зміни в плаценті при передчасних пологах, пов'язані з невиношуванням вагітності, характеризувались передчасним дозріванням хоріона, особливо його стромальних структур, або навпаки незрілістю її структури в комбінації з дистрофічними і циркуляторними змінами

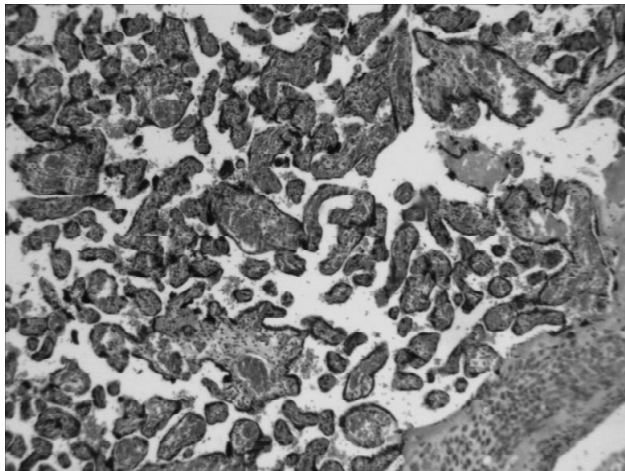
(рис. 5).

За даними деяких авторів [Elion et al., 1977; Earnshaw et al., 1992] при морфологічному дослідженні плацент поряд з компенсаторно-приспосувальними явищами (гіперплазія капілярів термінальних ворсин, збільшенням їх кількості) спостерігалися звуження міжворсинчастого простору, фіброз строми ворсин, вогнища набряку і некробіотичні зміни.

Однак, при герпетичній інфекції поряд зі специфічними пошкодженнями в плаценті виникали неспецифічні реакції, характер яких залежав від шляху і часу зараження. Інфікування в 1 триместрі вагітності призводило до первинної плацентарної недостатності і як правило супроводжувалося перериванням вагітності [Brown et al., 1997; Bryson et al., 1983].

### Результати. Обговорення

У групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності та пологів переважали загальні інволютивно-дегенеративні зміни плаценти у вигляді склерозу строми ворсин хоріона, облітерації просвіту стовбурових та проміжних



**Рис. 5.** Незрілість та дистрофічні зміни ворсин хоріона. Зб. 40x10. Фарб. гематоксилін.

ворсин, міжворсинчастих крововиливів, фібриноїдних некрозів у стромі ворсин та наявності фібриноїду у міжворсинчастому просторі, ознак запалення у плаценті та оболонках не спостерігалось.

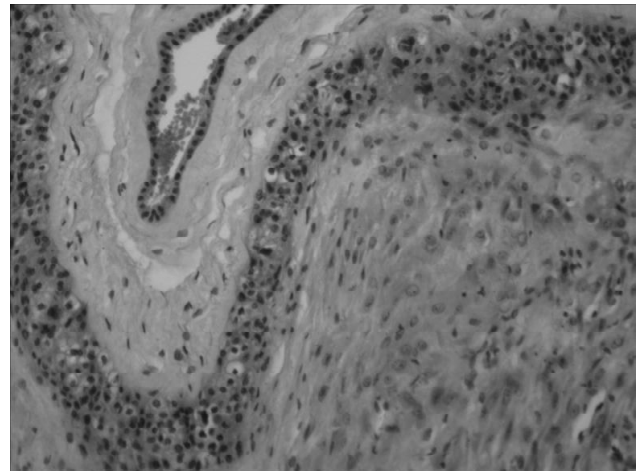
При гострій плацентарній недостатності, викликаній герпетичною інфекцією спостерігались порушення гемодинаміки у міжворсинчастому просторі, тромбози, крововиливи та інфаркти, незрілість ворсин хоріона. Плацента при передчасних пологах у характеризувалась незрілістю її структур в комбінації з дистрофічними та дисциркуляторними змінами.

Інфікування у першому триместрі вагітності призвело до первинної плацентарної недостатності і супроводжувалося, як правило, перериванням вагітності.

Морфологічні зміни плаценти в другому та третьому триместрі вагітності були як локальними так і дифузними в залежності від шляхів інфікування. При гематогенному шляху, коли збудник інфекції проникав через маткові судини, і виникав базальний децидуїт, інтервілузит, вілузит і плацентит. Для цитомегаловірусної інфекції було характерним інтерстиціальний вілузит з проліферацією камбіальних клітин трофобласту. Для генітального герпесу був характерний гігантоклітинний метаморфоз децидуальних клітин базальної пластинки. Під дією вірусів герпесу другого типу в посліді виникали вогнищеві некрози плідних оболонок, десквамативно-некротичні зміни хоріального епітелію, тромбози судин ворсин хоріона.

При гематогенному шляху збудник інфекції проникав через маткові судини і викликав запалення децидуальної оболонки (базальний децидуїт), міжворсинчастого простору (інтервілузит) і ворсин хоріону (вілузит), іноді запальний процес захоплював всю плаценту (плацентит).

Найбільш характерним проявом цитомегаловірусних плацентитів був хронічний інтерстиціальний вілузит, особливістю якого була проліферація камбіальних клітин трофобласту (шар цитотрофобласту Лангганса) і наявність дифузної макрофагальної інфільтрації, мно-



**Рис. 6.** Дифузна лімфоцитарна інфільтрація амніотичної оболонки плаценти. Зб. 40x10. Фарб. гематоксилін.

жинних лімфоїдних елементів в стромі ворсин хоріону (рис. 6).

Додатково виникали тромбози і обвапнування капілярів, некрози хоріального епітелію, фіброз стромі ворсин. Патогномонічні тільця вірусу цитомегалії, що створювали картину "совиного ока" були не чітко виражені або відсутні. В органах померлих плодів цитомегаловірусна інфекція проявляла себе більш демонстративно, в порівнянні з тканинами посліду, за рахунок множинних багатоядерних включень з типовою структурою "совиного ока", що виявлялася в слинних залозах, легенях, нирках, печінці, щитоподібній залозі, аденіпофізі [Шахгільдян, 1997].

При генітальному герпесі характерними особливостями герпетичних плацентитів був гігантоклітинний метаморфоз децидуальних клітин базальної пластинки, трофобласта ворсин, стромі, амніона, судинних стінок з наявністю в ядрах пошкоджених клітин базофільних включень і антигенів вірусу, а також запальні зміни у всіх шарах плаценти з вираженою лімфоїдно-макрофагальною інфільтрацією в базальній пластинці, хоріоні та екстраплацентарних оболонках, неспецифічні зміни, пов'язані з циркуляторними розладами і інволютивно-дистрофічні процеси [Тютюнник та ін., 2003].

Під дією вірусів герпесу 2 типу в посліді виникали наступні зміни: вогнищеві некрози плідних оболонок, десквамативно-некротичні зміни хоріального епітелію, тромбози судин ворсин хоріона.

Як відмічають деякі автори [Беккер 1975; Савельєва і др., 1991; Глуховец, Глуховец 2002], велике діагностичне значення при патоморфологічному дослідження плаценти мало утворення характерного ушкодження ядер хоріонального епітелію, яке набувало вигляд крупних гомогенних гіперхромних куль, в яких визначаються базофільні включення. Подібні хаотично розташовані "голі" ядра розташовувались серед відкладень фібрину і пошкоджених ворсин хоріону.

Для герпетичної інфекції були характерні також

поширені некрози ворсин хоріону, що захоплювали як покривний трофобласт, так і строму. Десквамативно-фібринозний інтервілузит і некротичний вілузит нерідко виникали при гострому герпетичному плацентиті і могли призводити до фетоплацентарної недостатності та передчасного відшарування плаценти. Поява лимфоцитарного і особливо плазмоцитарного інфільтратів в плідних оболонках і базальній пластині плаценти були тісно пов'язані зі ступенем імунізації материнського організму і тому були більш характерними для рецидивуючих форм герпетичної інфекції [Bryson et al., 1983]. В подібних випадках пошкоджений хоріональний епітелій, як правило, оточений масивними відкладаннями ущільненого фібрину з великою кількістю лімфоїдних клітин. При герпетичній інфекції спостерігалось генералізоване ураження посліду, включаючи ворсини хоріону, базальну пластинку плаценти і плідні оболонки.

На протязі 1 триместру інфекція була діагностована у 22% жінок, 2 - у 55%, 3-го - у 23%. Загроза передчасного переривання вагітності спостерігалась у 28,5% хворих. Частота народження дітей з ознаками внутрішньоутробної гіпотрофії при цьому складала 3,6% [Климова и др., 1999; Аскарлова, 2009].

Слід відмітити високу частоту невиношування вагітності (18,9%), при цьому викидні відбувались у 12,2%, а передчасні пологи - у 6,7% жінок. Плацентарна недостатність частіше виникала у вагітних з неодноразовим і тривалим інфікуванням. Вона була виявлена у 42% повторно інфікованих вагітних і у 18% жінок з однократним інфікуванням вірусом герпесу. Безпосередньої залежності частоти плацентарної недостатності від тривалості захворювання за літературними даними не виявлено [Кудашов и др., 1990; Климова и др., 1999].

При хронічній ФПН, обумовленій герпетичною інфекцією плаценти домінуючими були компенсаторно-приспосувальні процеси, направлені на забезпечення потреб плода. При змінах в структурі плаценти, що викликані інфекційною патологією, посилювалися деструктивні процеси і компенсаторні реакції, зміни реологічних властивостей крові, утруднення притоку крові у міжворсинчастому просторі, спазм периферичних судин, тромбоутворення, підвищене відкладання

фібрину в структурних елементах плаценти, порушення процесів мікроциркуляції. При порушенні кровопостачання спостерігався колапс субсинцитіальних капілярів [Аскарлова, 2009; Дубчак и др., 2009].

В умовах гіпоксії, викликаній інтоксикаційним синдромом виникали компенсаторно-приспосувальні зміни в плаценті в вигляді надлишкового розвитку синцитіальних вузликів, переважно в плодовій її частині.

Виникає гіперреактивність ендотелію судин, яка спостерігається як компенсаторно-приспосувальна реакція, що забезпечує розвиток плода. Подібна реакція судин була виявлена при передчасних родах, гіпоксії і гіпотрофії плода. Вона забезпечувала гомеостаз плода, а згодом наступав період дисрегуляції, що супроводжувався фокальними некрозами плаценти, зниженням активності ендотелію судин плаценти при відсутності компенсаторної гіперплазії капілярів.

Слід підкреслити, що саме гіперплазія капілярів, утворення юних ворсин і синцитіальних вузликів забезпечували резистентність плоду до гіпоксії, компенсуючи зниження активної поверхні плацентарної мембрани. Значну роль в патогенезі хронічної плацентарної недостатності при інтоксикаційному синдромі відігравали аномалії розвитку плаценти і інфаркти [Кудашов и др. 1990; Анохин 1999].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Герпетична інфекція призводила до розвитку хронічної плацентарної недостатності, яка супроводжувалася вираженими дистрофічними, деструктивними та запальними змінами посліду, що призводило до значних порушень фетоплацентарного бар'єру і розвитку інфекційних захворювань у новонароджених.

2. Вагітних з даною патологією слід віднести в групу високого ризику можливості розвитку плацентарної недостатності.

3. В план обстеження таких пацієнток повинні бути включені сучасні методи діагностики фетоплацентарного комплексу.

Виявлені морфологічні зміни посліду дозволяють розпочати патогенетичну терапію новонароджених, що зменшить кількість ускладнень неонатального герпесу.

### Список літератури

- Анохин В.А. Современные принципы клинико-лабораторной диагностики герпетических инфекций / В.А. Анохин / Казан. Мед. Журн. - 1999. - № 2. - С. 127 - 129.
- Аржанова О.Н. Плацентарна недостатність: діагностика та лікування / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева // Нордмед-Издат, 2000. - С. 10-17.
- Артымук Н.В. Функциональная диагностика фетоплацентарной недостаточности / Н.В. Артымук, Л.Б. Николаева, А.Г. Тришкин // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2009. - № 2. - С. 83-86.
- Аскарлова С.В. Частота выявления вируса простого герпеса и его ассоциацией с другими вирусами или бактериальной микрофлорой у беременных женщин / С.В. Аскарлова // Здоровье женщины. - 2009. - № 3. - С. 196-197.
- Беккер С.М. Патология беременности / С.М. Беккер // Москва "Медицина" 1975. - С. 22-28.
- Глуховец Б.И. Патология послеста / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец // Санкт-Петербург "Крааль", 2002. - С. 294-304.
- Детекция антигена вируса простого герпеса 1го и 2го типов при помощи моноклональных антител в клинических образцах / Климова Р. Р., Масалова О. В., Семенова Т. Б. [и др.] // Журн. Микробиол. - 1999. - № 6. - С. 76-80.
- Долгушина Н.В. Принципы лечения и профилактики плацентарной недостаточности и синдрома потери пло-

- дау беременных с хроническими вирусными инфекциями / Н.В. Долгушина // Акушерство и гинекология. 2009. - С. 28-33.
- Дубчак А. Е. Хроническая рецидивирующая форма генитального герпеса у женщин с бесплодием / А. Е. Дубчак, А. В. Милевский, А. А. Костючек / Репродуктивное здоровье женщины. - 2009. - № 7 (43). - С. 155-158.
- Кудашов Н. И. О роли вируса герпеса в патогенезе церебральных повреждений и висцеральных нарушений и новорожденных / Н. И. Кудашов, О.Е. Озерова, Г.П. Ворошилова // Акуш. и гинекол. - 1990. - № 1. - С. 24.
- Кудашов Н.И. О роли вируса герпеса в патогенезе церебральных повреждений и висцеральных нарушений и новорожденных // Кудашов Н.И., Озерова О.Е., Ворошилова Г.П. // Акуш. и гинекол. - 1990. - № 1. - С. 24.
- Малевиц Ю.К. Фетоплацентарная недостаточность / Ю.К. Малевиц, В.А. Шостак // Минск "Беларусь" 2007. - С. 6-7.
- Медведев Б.И. Диагностика генитальной герпетической инфекции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием / Б.И. Медведев, С.Н. Теплова, Л.Ф. Зайнетдинова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2009. - № 2. - С. 80-85.
- Моноклональные антитела в диагностике инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса / [Климова Р.Р., Масалова О.В., Атанадзе С. Н., Куц А. А.] // Журн. Микробиол. - 1999. - № 5. - С. 99-103.
- Савельева Г.М. Плацентарная недостаточность / Г.М. Савельева, М.В. Федорова, П.А. Клименко, Л.Г. Сичинава // Москва "Медицина" 1991. - С. 88-89.
- Тютюнник В.Л. Роль генитальной герпетической инфекции в развитии плацентарной недостаточности / Тютюнник В.Л., Зайдиева З.С., Бубнова Н.И. // Вісник гінекологів та акушерів України. - 2003. - №1 (21). - С. 34-38.
- Федорова М.В. Плацента и ее роль при беременности / М.В. Федорова, Е.П. Калашникова // Москва "Медицина", 1986. - С. 168-170.
- Хайтов Р.М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р.М. Хайтов, Б.В. Пинегин // Иммунология. - 2000. - № 1. - С. 61-64.
- Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция / В.И. Шахгильдян // Новый мед. журн. - 1997. - № 2. - С. 2-6.
- Brown Z.A. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy // Brown Z.A., Selke S., Zeh J. [et al.] // N. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 337. - P. 509-515.
- Bryson Y.J. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir: a randomized double-blind controlled trial in normal subjects / Bryson Y.J., Dillon M., Lovett M. [et al.] // N. Engl. J. Med. - 1983 // Engl. J. Med. - Vol. 308. - P. 916-921.
- Earnshaw D.L. Mode of antiviral action of penciclovir in MRC-5 cells infected with herpes simplex virus type-1 (HSV-1) HSV-2 and varicella - Zoster virus / Earnshaw D.L., Bacon T.H., Darlison S.J. [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. - 1992. - Vol. 36. - P. 2747-2757.
- Elion G.B. Selectivity of action of an antihherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine / G.B. Elion, P.A. Furman, J.A. Fyfe [et al.] // Proc. N. Acad. Sci. USA. - 1977. - Vol. 74. - P. 5716-5720.

**Булавенко А.В., Гаврилюк А.А., Король Т.М., Кливак В.В., Масиброда Н.Г.**

#### **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ**

**Резюме.** На основе литературных данных и результатов собственных исследований был проведен анализ особенностей течения и исхода беременностей у женщин с герпетической инфекцией, состояние их плодов и новорожденных в сопоставлении с функциональным состоянием фетоплацентарного комплекса и морфологическими особенностями последа.

**Ключевые слова:** плацента, герпетическая инфекция, плацентарная недостаточность, перинатальная патология, компенсаторно-приспособительные процессы.

**Bulavenko O.V., Gavrylyuk A.A., Korol T.M., Klyvak V.V., Masibroda N.G.**

#### **MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY WITH HERPETIC INFECTION IN PREGNANT WOMEN**

**Summary.** Based on literature data and the results of our studies we analyzed the characteristics of course of pregnancy and pregnancy outcomes in women with herpetic infection, status of their fetuses and newborns compare with the functional state of the fetoplacental complex and morphological features of the secundines.

**Key words:** placenta, herpes infection, placental insufficiency, perinatal pathology, compensatory-adaptive processes.

Стаття надійшла до редакції 17.09.2012 р.

© Родінкова В.В.

УДК: 581.162:582.632:616-056.3:(477)

**Родінкова В.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

### **ЗАКОНОМІРНОСТІ ПИЛКУВАННЯ ВИДІВ РОДУ *ALNUS* У МІСТАХ ЛІСОСТЕПОВОЇ ТА СТЕПОВОЇ ЗОН УКРАЇНИ**

**Резюме.** За масивністю палінації у місті Вінниці вільха у окремі роки не поступається такому відомому аероалергенному пилокпроценту як береза. Тому метою нашої роботи став аналіз характеру пилкування вільхи у різних містах України з точки зору коректного прогнозування появи у повітрі чинників сезонної алергії. Дослідження виконувалось у шести містах Лісостепової та Степової зон України стандартним волюметричним методом. Найінтенсивнішим пилкування *Alnus* було у Вінниці та у Полтаві. Найнижча палінація була зафіксована у Сімферополі. Малоінтенсивним та обумовленим міграційним пилокм сезон був також і у Дніпропетровську, де найнижчим був пік пилкування. Висота сезонних піків палінації вільхи у

Одесі та Донецьку та співпадіння їх у часі із вінницьким свідчить про наявність регіональних насаджень вільхи у цих містах. Найгіршим періодом з точки зору ризику виникнення симптомів полінозу до п.з. *Alnus* у досліджуваних містах є третя декада березня.

**Ключові слова:** сезонна алергія, пилок вільхи, аеропалінологічні спостереження, алергопрогноз.

## Вступ

Актуальність питання: Пилкування представників роду *Alnus*, що входить до родини березових (*Betulaceae*) починається одним із перших у повітрі українських міст. За масивністю палінації вільха у окремі роки у місті Вінниці може не поступатись такому відомому аероалергену як береза [Родінкова, Кременська, 2011].

Адже саме зрослою кількістю пилових зерен (п.з.) вільхи у повітрі можна пояснити й збільшення числа пацієнтів, які гостро реагують на пилок цієї рослини, що було доведено нашими дослідженнями за програмою "Персональний пиловий щоденник" [Rodinkova et al., 2011]. Пилок вільхи входить й до переліку найбільш важливих аероалергенів Європи [Sofiev and Bergmann, 2013].

Рід вільха (*Alnus*) представлений в Україні здебільшого дводомною вільхою чорною або клейкою (*Alnus glutinosa*), але зустрічаються й вільха сіра (*Alnus incana*) [Мінарченко, Тимченко, 2002].

*Alnus glutinosa* повсюдно утворює в Україні чисті насадження по берегах річок, у річкових долинах, болотах і у вологих ярах. У Криму зустрічається лише зрідка у вигляді поодиноких дерев і невеликих груп у горах [Вовк, 1972].

Найактивніші сезони палінації вільхи, яким у нашому випадку був 2010 рік, найпевніше, відповідають наслідком роками цієї рослини, які реєструються раз на 3-4 сезони. Але роки із слабким врожаєм вільхи, за літературними даними, зустрічаються дуже рідко [Бекмансуров, 2004]. Саме наявність щорічного сезону пилкування цієї рослини у Вінниці та високі та надвисокі значення концентрацій п.з. таксону змусили нас виділити вільху у групу важливих аероалергенів України, принаймні, її лісової та лісостепової зон. Відповідно, метою нашої роботи став аналіз характеру пилкування вільхи у різних містах України з точки зору коректного прогнозування появи у повітрі чинників сезонної алергії.

Матеріали та методи дослідження: Для досягнення поставленої мети, ми провели вивчення характеру пилкування берези у деяких містах степової та лісостепової зон України. Дослід проводився у 2 містах Лісостепу - у Вінниці та у Полтаві, - та у 4 містах Степової зони - Донецьку, Дніпропетровську, Одесі та Сімферополі, - з 1 березня по 15 жовтня 2010 року. Вибір пунктів спостереження був обумовлений передбачуваною перед дослідом ймовірною різноманітністю пилового спектру у містах цих двох зон, які покривають більшість території сучасної України [Зузук, 1998].

Робота була виконана у лабораторії аероалергенних методів дослідження Вінницького національного медичного університету за підтримки фармацевтичної фірми Merck Sharp and Dohm (MSD) та Імунологічного дослідницького інституту Нової Англії IRINE (США) у 2010 році.

Відбір зразків повітря проводився стандартним волюметричним методом [Kagen et al., 2004; 2005] за допомогою пробовідбірників ударного типу "Буркард" (Burkard trap) у цілодобовому режимі. У кожному місті прилад був встановлений на даху певного лікувального закладу у відповідності із вимогами Європейського Аеробіологічного товариства [Galan, 2011]. У всіх пунктах спостереження було відібрано по 34 щотижневих зразків повітря.

Кожен із зразків був поділений на 7 рівних фрагментів, що відповідали 1 добі відбору зразків, та проаналізований під світловим мікроскопом із збільшенням Х400.

Ідентифікація п. з. проводилась за програмою Pollen Identification Key [Sulmont, 2008] Французької національної мережі аеробіологічного моніторингу (RNSA), та за атласами пилку та спор Європейської частини ЄСРП [Куприянова, Алешина, 1972; 1978].

Тривалість палінаційного періоду *Alnus* визначалась за методом "95%": за нормами, прийнятими Європейською Аероалергенною Мережею (EAN) [European Pollen Information, 2012], статистично вирахований сезон палінації рослини починається того дня, коли кількість її пилку у повітрі становить 1% від загальної суми зібраних впродовж року п.з. Закінченням сезону вважається день, коли кількість зібраних за сезон п.з. сягає 95%.

Піком пилкування вважається найвище значення концентрації п.з. у кубометрі повітря, зафіксоване для описуваної палінологічної категорії впродовж сезону. Згідно із правилами EAN визначається лише один пік для кожної рослини впродовж сезону [European Pollen Information, 2012].

У якості клінічно значущої розглядалась концентрація у 25 п.з./м<sup>3</sup>, яка за літературними даними [Frenz, 1995] вважається пороговою для виникнення полінозу до п.з. представників дерев'янистої флори.

Результати дослідження: Сезон пилкування вільхи у всіх містах, де проводилось спостереження, розпочинається у березні. Найраніше початок сезону був зафіксований у Сімферополі та Одесі, 10 та 9 березня відповідно (табл. 1). Для Вінниці та Дніпропетровська пилкування розпочалося 17 березня.

Найпізніше, 20 та 24 березня відповідно, сезон пилкування вільхи розпочався у Донецьку та Полтаві (табл. 1).

Дати реєстрації пікових концентрацій вільхи майже співпали у Вінниці (26 березня) та у Одесі й Донецьку (25 березня для обох міст) (рис. 1). Але у Вінниці пік був зафіксований через 10 днів з початку сезону палінації вільхи, тоді як у Донецьку - через 5, а у Одесі - через 16 днів. Полтава та Сімферополь показали пік

Таблиця 1. Характеристики сезону пилкування *Alnus* міст, де проводилось аероспостереження, 2010 рік.

| № з/п | Місто           |  | Початок сезону | Закінчення сезону | Тривалість сезону, дн. | Дата реестрації пік. конц. | Пікова конц., п.з./м <sup>3</sup> | Заг. к-сть зібраних п.з. | К-сть днів із п.з. у повітрі | Днів із конц. >25 п.з./м <sup>3</sup> | К-сть інтервалів при реестрації п.з. | Найбільший проміжок, дн. |
|-------|-----------------|--|----------------|-------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
|       | Ознака          |  |                |                   |                        |                            |                                   |                          |                              |                                       |                                      |                          |
| 1     | Вінниця         |  | 17.03          | 05.04             | 19                     | 26.03                      | 1597                              | 4852                     | 62                           | 18                                    | 10                                   | 11                       |
| 2     | Дніпропетровськ |  | 17.03          | 21.04             | 35                     | 13.04                      | 7                                 | 76                       | 30                           | 0                                     | 3                                    | 38                       |
| 3     | Донецьк         |  | 20.03          | 21.04             | 32                     | 25.03                      | 31                                | 208                      | 37                           | 1                                     | 5                                    | 8                        |
| 4     | Одеса           |  | 09.03          | 09.04             | 31                     | 25.03                      | 109                               | 238                      | 33                           | 2                                     | 7                                    | 4                        |
| 5     | Полтава         |  | 24.03          | 16.04             | 23                     | 01.04                      | 474                               | 2232                     | 63                           | 16                                    | 12                                   | 6                        |
| 6     | Сімферополь     |  | 10.03          | 24.04             | 45                     | 03.04                      | 20                                | 98                       | 26                           | 0                                     | 13                                   | 8                        |

Stations UADNEP, UADONE, UAODES, UAPOLT, UASIMP, UAVINN, Particle Alnus in Year 2010

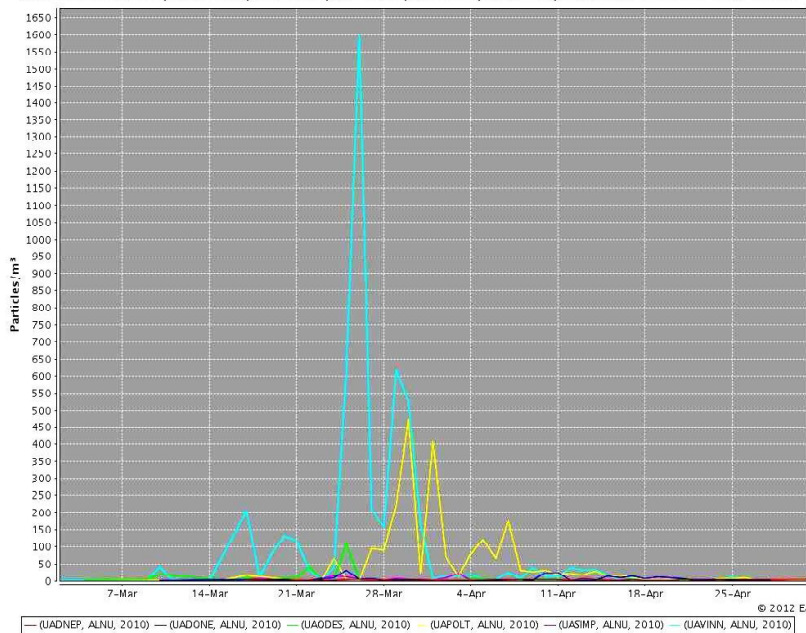


Рис. 1. Характер розподілу пилку вільхи у досліджуваних регіонах впродовж сезону 2010 року.

пилкування вільхи на тиждень пізніше, 1 та 3 квітня відповідно. Найвищі концентрації п.з. *Alnus* у цих містах були зафіксовані на 9ий та 25ий дні від початку сезону.

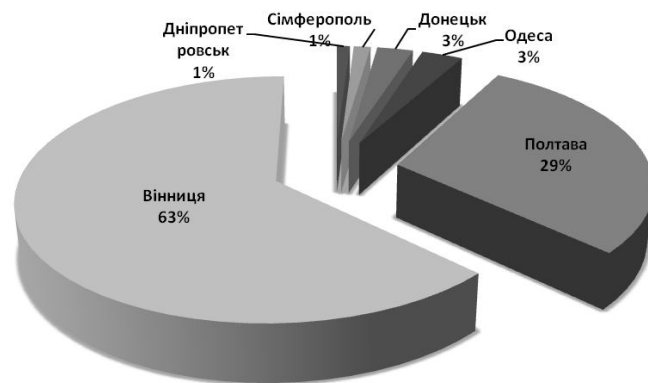


Рис. 2. Відносна масивність пилкування вільхи у досліджуваних регіонах, % від загальної кількості зібраних п.з.

Найпізніше, 13 квітня, пік пилкування вільхи спостерігався у Дніпропетровську. Він був найнижчим в Україні (табл. 1) та рееструвався через 28 днів після початку статистично детермінованого сезону пилкування. Як бачимо, піки палінації вільхи фіксуються в Україні, здебільшого, у третю декаду березня - першу декаду квітня, крім Дніпропетровська, де пік спостерігався у другу декаду квітня (рис. 1). Крім того, у першу декаду квітня спостерігається пік палінації вільхи у Сімферополі, і його значення не досягає клінічно значущих концентрацій. Тому найгіршим періодом з точки зору настання симптомів полінозу до п.з. *Alnus* у містах з її інтенсивною палінацією є третя декада березня.

Незважаючи на самий пізній початок сезону серед усіх досліджуваних міст, Полтава показала другий за тривалістю період пилкування *Alnus* - 23 дні. Найкоротшим, 19 днів, період був у Вінниці (табл. 1). Але цей період був і найінтенсивнішим в Україні. Вінниця показала найвищий пік (1597 п.з./м<sup>3</sup>) (рис. 1) та найбільшу кількість зібраних п.з., 4852 (табл. 1, рис. 1).

Другою за масивністю пилкування і за тривалістю періоду була Полтава. Тут було зібрано 2232 п.з. (табл. 1). Пік, що був зареєстрований у цьому місті (474 п.з./м<sup>3</sup>), також був другим за значенням серед українських міст, де проводилось дослідження (рис. 1).

Інші міста, маючи більш тривалі періоди пилкування, показали значно меншу масивність палінації *Alnus* (табл. 1, рис. 2).

Це може бути пов'язане, насамперед, із природно-кліматичними умовами та приналежністю Одеси, Сімферополя. Донецька та Дніпропетровська до степової природно-кліматичної зони, для якої не є характерною наявність значної кількості дерев'янистих насаджень.

Як бачимо, частка чотирьох міст зі степової зони складає 8% у загальній масивності палінації вільхи. 92% відповідно припадає на Вінницю та Полтаву (рис. 2).

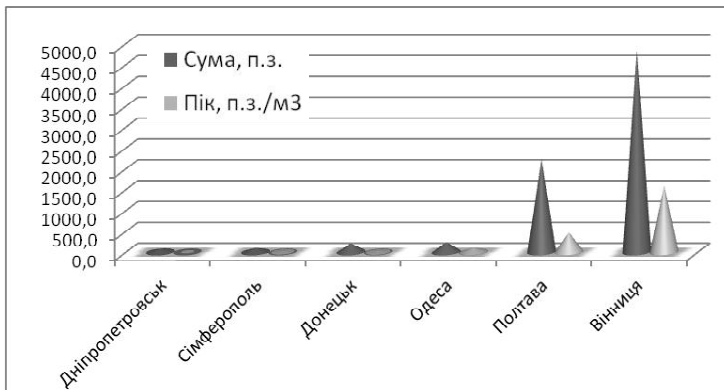


Рис. 3. Порівняння масивності пилкування *Alnus* та пікових значень у різних містах України, 2010.

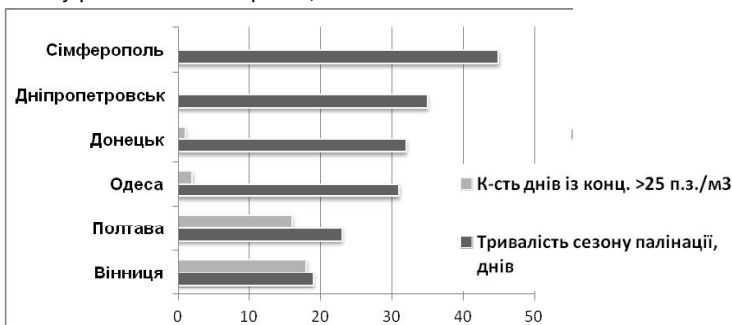


Рис. 4. Співвідношення тривалості сезону та інтенсивності пилкування вільхи у різних містах, 2010 р.

2). Обидва цих міста розташовані у лісостеповій зоні нашої країни.

Масовість виділення пилку вільхи у атмосферу також добре корелює із величиною піку цієї рослини, зареєстрованому у кожному місті, де виконувалось аеропалінологічне спостереження (рис. 3).

Як бачимо з рис. 3 та табл. 1, при зменшенні суми зібраних п.з., реєструється і менше пікове значення п.з. *Alnus* у повітрі. Для Одеси був зареєстрований пік у 109 п.з./м<sup>3</sup>. Це склало 45,6% від загальної кількості п.з. вільхи, зібраних під час періоду пилкування (238 п.з.) у Одесі. Для Донецька пікове значення у 31 п.з./м<sup>3</sup> склало 14,9% від загальної кількості зібраних п.з. вільхи (208 п.з.) впродовж сезону 2010 року. У Сімферополі пік (20 п.з./м<sup>3</sup>) склав 20,4% від загальної кількості пилку (98 п.з.). У Дніпропетровську, де сезон був найслабшим, пік у 7 п.з./м<sup>3</sup> склав 9,2% від загальної кількості зібраного пилку, що становив 76 п.з. (табл. 1, рис. 3).

При аналізі співвідношення тривалості сезону палінації та загальної кількості днів реєстрації п.з. вільхи у атмосфері кожного з міст, була також виявлена закономірність, що співвідносить характер пилкування цього таксону із положенням міста у певній фізико-кліматичній зоні України. Так, Вінниця та Полтава, що розташовані у лісостепу та характеризуються найінтенсивнішими сезонами пилкування, мали найбільше число днів реєстрації п.з. *Alnus* у атмосфері - 62 та 63 відповідно. При цьому тривалість палінаційного періоду, коли у

повітрі було зареєстровано від 1% до 95% всіх п.з., у цих містах складала 19 та 23 дні відповідно (табл. 1). Це означає, що решта 6% п.з. вільхи були розсіяні впродовж 43 та 40 днів до початку та після закінчення сезону палінації вільхи у названих містах.

У містах, що знаходяться у степовій зоні, спостерігалась інша тенденція: кількість днів, що входили до сезону пилкування у Дніпропетровську та Сімферополі, була більшою за число днів, у які реєструвався пилко вільхи (табл. 1). Це говорить про переривчастість сезону пилкування у названих містах. Так, при загальній статистичній тривалості палінаційного періоду у 35 днів, п.з. вільхи були зареєстровані у Дніпропетровську лише впродовж 30 днів. При цьому спостерігалось 3 проміжки впродовж сезону та після нього, коли п.з. не реєструвались у повітрі. Найбільший з них склав 38 днів - тобто, одне п.з. вільхи було зареєстроване більш як через місяць після закінчення періоду пилкування цього дерева. Таке явище може бути пояснене вторинним підйомом п.з. з оточуючого середовища у атмосферу або тривалою міграцією пилку як місцевого, так і занесеного з інших регіонів. Про немісцеве походження пилку, що реєструвався у Дніпропетровську, говорить й найнижчий в Україні пік, який був зміщений на 28 днів порівняно із початком сезону пилкування, тоді як у Вінниці та Полтаві, регіонах, де, як ми вважаємо, переважали місцеві фракції пилку *Alnus*, піки реєструвались через 9 днів після початку статистично детермінованого сезону пилкування.

Ще більш переривчастим - 13 проміжків при тривалості сезону у 45 днів та 26 днями із зареєстрованими п.з. у повітрі, - був сезон пилкування вільхи у Сімферополі (табл. 1). Тут найбільший проміжок склав 8 днів, тобто зерна пилку *Alnus* реєструвались у повітрі більш-менш компактно. Але пік пилкування, як і у Сімферополі, на 25 днів був віддалений від початку статистично вираженого сезону палінації вільхи, що говорить на користь міграційного походження фракцій п.з. *Alnus*, яка могла б цей пік утворити.

На слабку вираженість сезону пилкування у Сімферополі та Дніпропетровську, вказує й кількість днів, коли концентрації п.з. *Alnus* перевищували 25 п.з./м<sup>3</sup> та могли бути причинно значущими для виникнення симптомів полінозу (табл. 1). У випадку із вільхою ця кількість корелює із інтенсивністю сезону пилкування у цілому.

З рис. 4 бачимо, що у Сімферополі та Дніпропетровську концентрації п.з. вільхи не набували клінічно важливих значень жодного дня. У Донецьку ця кількість становила 1 день, піковий (рис. 4).

Проте, у Вінниці майже під час всього статистично визначеного періоду пилкування, концентрація п.з. *Alnus* у атмосфері була 25 п.з./м<sup>3</sup> та вище. У Вінниці це 18 з 19 днів палінаційного періоду. Другий найбільший по-

казник був зареєстрований у Полтаві - 16 з 23 днів або 64% тривалості палинаційного періоду.

Невеликою кількістю днів із клінічно значущими концентраціями вільхи була й у Одесі (2 дні із 31 дня періоду пилкування) (табл. 1).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Найінтенсивнішим за показниками зібраних п.з., висоти піку пилкування та кількістю днів із клінічно значущими концентраціями пилку у повітрі, сезон палинації вільхи був у Вінниці. На другому місці знаходиться Полтава. Ці дані відповідають положенню названих міст у лісо-степовій зоні України.

2. У містах степової зони сезон пилкування вільхи був виражений значно слабкіше як за показниками загальної кількості зібраних п.з., так і за висотою зареєстрованих піків і днів із клінічно значущими концентраціями п.з. вільхи у повітрі. Найнижчі показники по ступеню палинації були зафіксовані у Сімферополі, де сезон, фактично, був самим переривчастим в Україні - п.з. *Alnus* реєструвались тут тільки у половину днів статистично визначеного палинаційного періоду. Це вказує на

високу ймовірність міграції пилку вільхи у Сімферополь з інших, північніших регіонів, тим більше, що пік палинації тут був зареєстрований через 25 днів з моменту настання сезону, тоді як ця цифра складає 10 та 9 днів для Вінниці та Полтави, де, як ми вважаємо, переважали місцеві фракції пилку. Малоінтенсивним та обумовленим занесеним пилком сезон був також і у Дніпропетровську, де як і у Сімферополі, концентрація п.з. вільхи жодного дня не досягла клінічних значень, а пік пилкування у 7 п.з./м<sup>3</sup> був найнижчим в Україні і віддаленим від дня початку сезону на 28 днів.

3. У Одесі та Донецьку клінічно значущими концентрації п.з. були лише впродовж 2 та 1 днів відповідно, а висота зареєстрованих піків та співпадіння часу їх настання із Вінницею, свідчить про наявність регіональних насаджень вільхи.

4. Найгіршим періодом з точки зору ризику виникнення симптомів полінозу до п.з. *Alnus* у містах з її інтенсивною палинацією є третя декада березня.

Перспективою подальшого дослідження є організація постійного аеробіологічного спостереження за змінами пилкування вільхи у якнайбільшому числі регіонів України.

### Список літератури

- Бекмансуров М. В. Восточноевропейские широколиственные леса: история в голоцене и современность / М. В. Бекмансуров. - М., 2004. - Книга 1 - С. 183.
- Вовк А. Г. Определитель высших растений Крыма / [ред. проф. Н. И. Рубцов]. - Л.: Наука, 1972. - 550 с.
- Куприянова Л. А. Пыльца и споры растений флоры Европейской части СССР / Л. А. Куприянова, Л. А. Аleshina. - М.: Наука. - 1972. - Т. 1. - 172 с.
- Куприянова Л. А. Пыльца двудольных растений флоры Европейской части СССР / Л. А. Куприянова, Л. А. Аleshina. - Ленинград: Наука. - 1978. - Т. 2 - 184 с.
- Мінарченко В.М. Атлас лікарських рослин України (хорологія, ресурси та охорона) / В.М. Мінарченко, І.А. Тимченко. - К.: Фітосоціоцентр, 2002. - 172 с.
- Родінкова В.В. Характер пилкування дерев у Вінниці: тенденції 1999-2000 та 2009-2010 років як маркери кліматичних змін, що мають вплив на здоров'я населення / В.В. Родінкова, Л.В. Кременська // Biomedical and Biosocial Anthropology. - Вінниця. - 2011. - № 16. - С. 59-64.
- Україна. Навчальний атлас / [гол. ред. атласу Зузук Ф.В.]. - Київ: Головне управління геодезії, картографії та кадастру при Кабінеті Міністрів, 1998. - С. 32-33.
- Allergenic pollen: A Review of the Production, Release, Distribution and Health Impacts / [eds. Sofiev M. and Bergmann K-C.]. - Dordrecht: Springer Science+Business Media, 2013. - 213 p.
- EAN. European Pollen Information (2012). Retrieved from URL: <https://ean.polleninfo.eu/Ean/en/home>.
- Frenz D. A. Making Sense of the Numbers: What to do with a pollen count once you have one / D. A. Frenz // A The Pollen Monitor: Newsletter of Multidata Inc. - 1995. - Vol. 1, 11. - P. 3.
- Kagen Steve. Aeroallergen PhotoLibrary of North America TRANSCRIBED / Steve Kagen, Walter Lewis, Estelle Levetin. - 2004-2005. Appleton, Wisconsin. - P. 132.
- Galan C. S. Minimum requirements to manage aerobiological monitoring stations included in a national network involved in the EAN / C. S. Galan // International Aerobiology Newsletter. - December, 2011. - № 71. - P. 1-2.
- Rodinkova V. Tree pollen sensitive patients in 2010 reacted more strongly to *Alnus* pollen rather than *Betula* and *Carpinus* which dominated before. Allergy / [Rodinkova V., Palamarchuk O., Kreminska L. et al.] // European Journal of Allergy and Clinical Immunology. - June 2011. - Vol. 66. - Suppl. 94. - P. 342-343.
- Spanish Aerobiology Network (REA) [Електронний ресурс] / [Galan C. S., Carinanos P. G., Purificacion A. T., Dominguez E. V.]: Management and Quality Manual - CARDOBA, Spain.: SERVICIO DE PUBLICACIONES DE LA UNIVERSIDAD DE CARDOBA, 2007. - 27 p. - Режим доступу до джер. : [www.uco.es/rea/infor\\_rea/manual\\_eng.pdf](http://www.uco.es/rea/infor_rea/manual_eng.pdf).
- Sulmont Gerard The pollen content of the air identification key [Електронний ресурс]: Reseau National de Surveillance Aerobiologique. - Bordeaux. - 2008. - 1 CD-ROM. - Назва з етикетки диску.

### Родінкова В.В.

#### ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПЫЛЕНИЯ ВИДОВ РОДА ALNUS В ГОРОДАХ ЛЕСОСТЕПНОЙ И СТЕПНОЙ ЗОН УКРАИНЫ

**Резюме.** По массивности палинации в городе Виннице ольха в отдельные годы не уступает такому известному аэроаллергенному продуценту пыльцы как береза. Поэтому целью нашей работы стал анализ характера пыления ольхи в разных городах Украины с точки зрения корректного прогнозирования появления в воздухе факторов сезонной аллергии. Исследование проводилось в шести городах лесостепной и степной зон Украины стандартным волюметрическим методом. Самое интенсивное пыление *Alnus* было выявлено в Виннице и в Полтаве. Самая низкая палинация была зафиксирована



в Симферополі. Малоінтенсивним і обумовленим міграційною пилючкою сезон був також і в Днепропетровське, де самим низким був пік пелювання. Висота сезонних піків палинації ольхи в Одесі і в Донецьку і співпадіння їх по часу з Вінницьким свідечать про наявність регіональних насаджень ольхи в цих містах. Худшим періодом з точки зору ризику настання симптомів полінозу к пилючці ольхи в містах з її інтенсивною палинацією може вважатися третя декада березня.

**Ключові слова:** сезонна алергія, пилючка ольхи, аеропалинологічні спостереження, алергопрогноз.

**Rodinkova V. V.**

#### PATTERNS OF ALNUS SPP. POLLINATION IN FOREST-STEPPE AND STEPPE ZONE' CITIES OF UKRAINE

**Summary.** Alder pollination' intensity in Vinnitsa is sometimes greater than that of the birch' one which is a well-known aeroallergen. Thus, the purpose of our study was to analyse the pattern of alder pollination in different cities of Ukraine in terms of accurate forecasting and seasonal allergy control. The study was carried out in six cities of forest-steppe and steppe zones of Ukraine by standard volumetric sampling. According to the study most intense Alnus pollen rain was recorded in Vinnitsa and in Poltava. The lowest Alnus pollination level was noted in Simferopol. Pollen season with low-intense and high probability of migration was recorded in Dnipropetrovsk also. Pollen peaks were the lowest there. Peaks' height in Odessa and Donetsk and their coincidence in time with Vinnitsa one, indicates the presence of regional alder pollen sources in these cities. The worst period for patients sensitive to the alder pollen in cities with its intense Alnus pollination is the third ten-day-period of March.

**Key words:** hay fever, alder pollen, aeropalynological observation, pollen forecast.

Стаття надійшла до редакції 1. 10. 2012 р.

© Власов В. В.

УДК: 616.34-007.43-031:611.955

**Власов В. В., Калиновський С. В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра хірургії факультету післядипломної освіти, Хмельницька обласна лікарня (вул. Пілотська 1, м. Хмельницький, Україна, 29000)

## ДО СОМАТОТИПІВ ХВОРИХ НА ПУПКОВУ ГРИЖУ

**Резюме.** З метою визначення соматотипу, компонентного складу тіла, оцінки гармонійності фізичного розвитку проведено антропометричне дослідження 176 хворих на пупкову грижу. Середній вік обстежених  $56,74 \pm 13,6$  років. Переважно більшість склали жінки (73,3%). Пупкову грижу здебільшого мали пацієнти ендоморфного (34,1%), мезоморфного і ендомезоморфного (по 31,3%) соматотипів, не виявили її у екоморфів та ектомезоморфів. Більшість хворих на пупкову грижу (61,9%) страждали на ожиріння I-III ст. Грижові дефекти середніх розмірів виявили у хворих всіх соматотипів за Хіт-Картер крім екоморфів та ендомезоморфів.

**Ключові слова:** пупкова грижа, соматотип, компоненти маси тіла, грижовий дефект.

### Вступ

Медицина антропологія стверджує, що з урахуванням конституції людини ми маємо змогу надійно оцінювати реактивність організму та властиві йому фактори ризику до окремих захворювань [Шапаренко, 2000]. Соматотип є структурним відображенням конституції, і є найбільш доступним для дослідження. Кожна людина індивідуальна і має свій соматотип. Хворі на пупкову грижу (ПГ) мають свій соматотип, але відомості про це обмежені.

Складність проблеми лікування цих хворих в тому, що у 1,6 - 22 % хворих, що оперуються з приводу простої неускладненої ПГ, виникає рецидив, ще частіше він стається після лікування великої грижі [Саєнко та ін., 2001]. Пошуки причин цього ще тривають і мало задовольняють хірургів у зв'язку з тим, що кількість рецидивів не зменшується. Тому визначення відмінностей антропометричних параметрів, соматотипів хворих на ПГ є актуальним на сьогодні і є метою нашого дослідження.

### Матеріали та методи

Проведено антропометричне дослідження 176 хворих на ПГ віком від 19 до 90 років, середній вік стано-

вив  $56,74 \pm 13,6$  років. Жінок було більше (73,3%). Антропометричне дослідження проводили за методикою В. В. Бунака [Шапаренко, 2000], дотримуючись рекомендацій та вимог до дослідження Б. А. Нікітюка і А. А. Гладишевої [Нікітюк, Гладишева, 1989]. Дослідження включало в себе визначення тотальних: довжини і маси тіла (МТ); парціальних розмірів: обхватних, поперечних, поздовжніх і товщини шкірних складок. Для визначення соматотипів була використана математична схема соматотипування за Хіт-Картер [Carter, Heath, 1990], згідно якої визначали ендоморфний (характеризує ступінь розвитку жирової тканини), мезоморфний (визначає відносний розвиток м'язів і кісткових елементів) та екоморфний (визначає відносну витягнутість тіла) компоненти. Таким чином соматотип визначали за величиною 3 чисел: екто-, мезо- і ендоморфії. Якщо один із цих чисел  $\geq 1$ , то статура тіла пацієнта відповідала даному соматотипу. В іншому випадку, коли між 2 суміжними компонентами соматотипу різниця в вираженості балів не перевищувала 1, то пацієнтів відносили до проміжних соматотипів (екто-ендоморфів, екто-мезоморфів та енто-мезоморфів). Якщо всі три компоненти були виражені в однаковій

мірі, то пацієнтів зараховували до групи з середнім проміжним соматотипом.

Для визначення компонентного складу маси тіла використовували формули J. Matiegka [Нікітюк, Гладішева, 1989; Нікітюк, 1997; Мартиросов, Ніколаєв, 2006; Matiegka, 1921], обчислювали жировий компонент (ЖК), кістковий компонент (КК) і м'язовий компоненти (МК). Для оцінки гармонійності фізичного розвитку був використаний індекс Кетле.

В схему дослідження також були включені визначення типів статури; визначення кормічного індексу (КІ), форми тулуба (ФТ) та типу розвитку грудної клітки (ГК) за індексом Ф.Ф. Ерісмана; визначення форми живота (ФЖ) та вертикального індексу живота (ВІЖ) [Лаврова, 1997]. Усіх хворих розподілено також на групи за розмірами гризових дефектів (ГД) згідно Європейської класифікації герніологів [Muysoms et al., 2009]. Аналіз антропометричних параметрів, соматотипів, компонентного складу маси тіла та гармонійності фізичного розвитку проведено за допомогою стандартного програмного забезпечення "Microsoft Excell 2000" програми STATISTICA-6,1 (StatSoft).

### Результати. Обговорення

Встановлено, що максимальна кількість хворих на ПГ знаходиться у межах вікових груп 51-70 років (61,36%).

14,2 % пацієнтів були старше 70 років (рис. 1). Це майже стільки ж, як і пацієнтів віком 41-50 років. Найменше було хворих вікових груп до 21 року та 21-30 років. Менше половини хворих (42,1%) були працездатними. Відмічено зменшення кількості чоловіків у вікових групах старше 61 року. Велика кількість пацієнтів цього віку переважно були жінками. Це пояснюється тим, що середня тривалість життя чоловіків в Україні менша ніж жінок.

При розгляді компонентного складу тіла хворих на первинну ПГ (табл. 1) встановили, що максимальним був ЖК МТ і коливався в межах від 6,64 кг до 107,08 кг. Він був більшим у жінок (35,28±20,62 кг), ніж у чоловіків (25,42±11,0 кг). У чоловіків МК МТ (30,06±7,3 кг) був більшим ( $p < 0,05$ ) ніж у жінок (22,13±8,31 кг). Даний компонент маси тіла у хворих на ПГ коливався від 12,06 кг до 45,04 кг. Найменшими були показники КК:

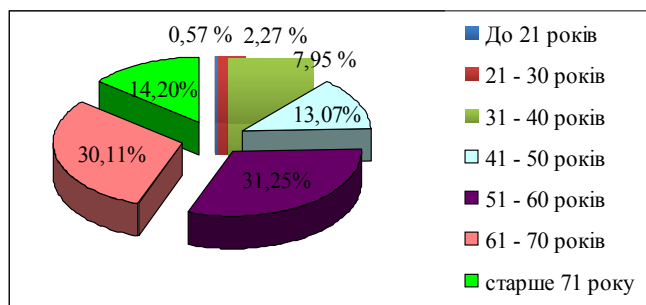


Рис. 1. Діаграма. Розподіл хворих на пупкову грижу за віком.

від 2,81 кг, до 14,88 кг. Встановлено, що в середніх значеннях КК між чоловіками та жінками достовірної відмінності немає.

Значення індексу Кетле коливались від 17,67 до 59,41. У жінок (34,48±8,32) середні його показники були достовірно більшими ніж у чоловіків (31,23±5,7), що вказує на часте ожиріння у жінок.

Середнє значення ендоморфного компоненту у жінок було достовірно більшим ніж у чоловіків ( $p < 0,05$ ), що відповідає значенням ЖК, які були вираховані за допомогою формули Я. Матейки (1921). Мінімальний показник ендоморфного компоненту становив 2,04, максимальний - 12,91.

В значеннях мезоморфного компоненту достовірної різниці у чоловіків (6,33±2,11) і жінок (6,71±3,59) не виявлено, що підтверджує відсутність різниці в значеннях КК тіла чоловіків і жінок.

Мінімальне значення ектоморфного компоненту склало 0,1, максимальне - 4,21. У чоловіків він був достовірно більшим ( $p < 0,05$ ) ніж у жінок.

ПГ переважно мали пацієнти ендоморфного (34,1%), мезоморфного і ендомезоморфного (по 31,3%) соматотипів. У ектоморфів та ектомезоморфів ПГ не виявили (рис. 2). Серед хворих на ПГ чоловічої статі здебільшого спостерігали ендомезоморфів (10,2%), мезоморфів (8,5%) і ендоморфів (7,4%). Серед жінок переважали ендоморфи (26,7%), мезоморфи (22,7%) і ендомезоморфи (21%). ПГ серед чоловіків ектоендоморфів не зустрічали. Також її не спостерігали серед ектоморфів і ектомезоморфів.

Розподіл соматотипів хворих на ПГ за віковими групами збігається з їх розподілом за віком та статтю (найбільше хворих ендоморфного, мезоморфного та ендомезоморфного соматотипів було у вікових групах 51-70 років), відрізняється тільки в незначних коливаннях між віковими групами 41-50 років і старше 71 року. Окрім переважаючих за чисельністю соматотипів хворих цих вікових груп досить багато виявили ендоморфів (6,25%) у віковій групі 41-50 років, ендомезоморфів (3,98 %) та мезоморфів (5,1%) - у віковій групі старше 71 року.

Хворі на ПГ переважно мали ожиріння I ст. (32,4%) і надлишкову МТ (30%). Ожиріння III ст. спостерігали у частини пацієнтів. Отже більше половини хворих (61,9%) страждали на ожиріння I-III ст. Тільки 8,5% хворих мали нормальну МТ (рис. 3).

У чоловіків здебільшого спостерігали ожиріння I ст. (10,8%) і надлишкову МТ (8%). У жінок також здебільшого спостерігали ожиріння I ст. (21,6 %), а також порівну надлишкову МТ і ожиріння III ст. (по 21,03%).

До 30 років надлишкову МТ спостерігали тільки у 2,14% пацієнтів. Здебільшого надмірну МТ спостерігали у чоловіків 51-60 років (6,3%) і 41 - 50 років (3,9%). Дещо менше половини жінок віком 51-70 років мали ожиріння I-III ст.

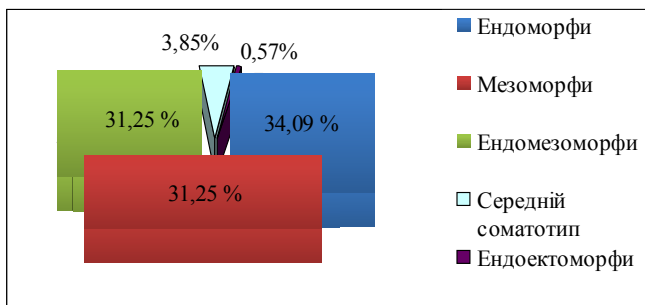
Недостатню МТ спостерігали тільки у 1 жінки з ек-

**Таблиця 1.** Значення компонентного складу маси тіла, індексу Кетле хворих на первинну пупкову грижу.

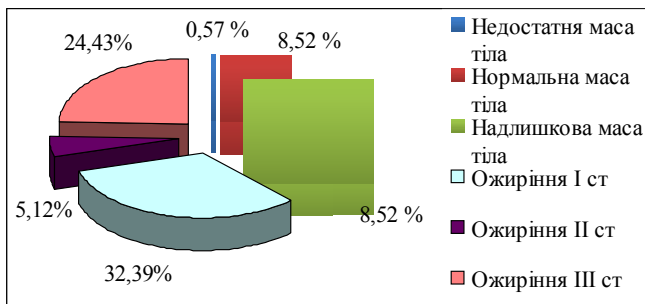
|                       | min - max   | Чоловіки (n=47) | Жінки (n=129) | p     |
|-----------------------|-------------|-----------------|---------------|-------|
| Жировий компонент     | 6,64-107,08 | 25,42±11,0      | 35,28±20,62   | <0,05 |
| М'язевий компонент    | 12,06-45,04 | 30,06±7,3       | 22,13±8,31    | <0,05 |
| Кістковий компонент   | 2,81-14,88  | 8,02±1,38       | 7,45±2,32     | >0,05 |
| Індекс Кетле          | 17,67-59,41 | 31,23±5,7       | 34,48±8,32    | <0,05 |
| Ендоморфний компонент | 2,04-12,91  | 6,19±1,38       | 6,99±2,39     | <0,05 |
| Мезоморфний компонент | 0,11-17,88  | 6,33±2,11       | 6,71±3,59     | >0,05 |
| Ектоморфний компонент | 0,1-4,21    | 0,67±0,85       | 0,4±0,75      | <0,05 |

тоендоморфним соматотипом. Нормальну масу тіла переважно мали ендоморфи (3,4%) і ектоендоморфи (2,3%). Ожиріння III ст. здебільшого спостерігали у мезоморфів (12,5%), однак не спостерігали у пацієнтів середнього і ектоендоморфного соматотипу.

Серед хворих на ПГ брахіморфної статури (БС) за В.М. Шевкуненко найбільше було мезоморфів (25,57%), потім ендомезоморфів (19,9%) і ендоморфів (15,3%). Серед осіб мезоморфної статури (МС) здебільшого спостерігали ендоморфів (14,2%), а серед доліхоморфної статури (ДС) - хворих з ендомезоморфним соматотипом (9,1%). Серед пацієнтів ДС і МС не було ендоектоморфів.



**Рис. 2.** Діаграма. Розподіл хворих на пупкову грижу за соматотипом (Хіт Картер).



**Рис. 3.** Діаграма. Розподіл хворих на пупкову грижу за індексом Кетле.

МТ вище нормальної зустрічали здебільшого у осіб БС, з них ожиріння III ст. у 18,2 %.

Серед хворих, що згідно індексу Бругша мали БС майже порівну було мезоморфів і ендомезоморфів (по 31,25%) і дещо менше ендоморфів (30,68%). Тільки 2 % пацієнтів відносились до середнього соматотипу. Серед хворих МС за індексом Бругша спостерігали поодиноких ендоморфів (2,28%) і ендоектоморфів (0,6%). Серед пацієнтів ДС за індексом Бругша спостерігали поодиноких ендоморфів (1,14%) і середній соматотип (1,14%).

Враховуючи те, що за індексом Бругша хворі на ПГ переважно належали до БС (95 %), то ці пацієнти переважно страждали на надмірну МТ (26,7%), а також на ожиріння (60,08 %). З них ожиріння III ст. мало 24,4% хворих.

Короткий тулуб не спостерігали серед ектоморфів і ектомезоморфів. Серед хворих на ПГ, що мали короткий тулуб ендоморфів і ендомезоморфів було майже порівну (29,6%). Дещо рідше спостерігали мезоморфів (18,18%) і середній соматотип (2,28%), ендоектоморфів (0,57%). Серед пацієнтів, що мали середній і довгий тулуб не спостерігали ектоморфів, ектомезоморфів і ендоектоморфів, а у пацієнтів з довгим тулубом - ще й середнього соматотипу.

Нормальну масу тіла хворі на ПГ з коротким тулубом мали лише в 7,39%. Недостатню масу тіла спостерігали тільки у 1 пацієнтки. Надлишкову МТ мали 23,9 % пацієнтів, а на ожиріння III ст. страждали 15,9%. Серед пацієнтів, що мали середній і довгий тулуб тільки 1,14% мали нормальну МТ. Інші пацієнти мали надлишкову МТ (5,12%) і ожиріння I-III ст (17,62%).

Пацієнти з недорозвинутою ГК мали ендоморфний (1,14%) і середній соматотип (1,14%). Пацієнти з середнім розвитком ГК були ендоморфами (1,14%) та ендоектоморфами. Хворі на ПГ з розвинутою ГК здебільшого були ендоморфами (31,82%), мезоморфами (31,25%) і ендомезоморфами (31,25%). Середній соматотип спостерігали тільки в 1,7%.

Хворі на ПГ, що мали недорозвинену ГК здебільшого мали нормальну і надлишкову МТ (по 1,14%). У 1 пацієнтки з середнім розвитком ГК спостерігали недостатню МТ, у 1,14% - ожиріння I ст. Розподіл пацієнтів з розвинутою ГК за індексом Кетле був близьким до зазначеного.

Всі ФТ спостерігали у мезоморфів і ендоморфів хворих на ПГ. Чоловіки ендоморфи не мали проміжної ФТ. Чоловіки середнього соматотипу не мали трапецієподібної і прямокутної ФТ. Жінки, хворі на ПГ середнього соматотипу не мали прямокутної ФТ. Хворі на ПГ ендоектоморфи мали тільки прямокутну ФТ і це була 1 жінка. У ендоморфів в переважній більшості спостерігали прямокутну ФТ (15,34%), дещо рідше трапецієподібну (12,5%). У мезоморфів переважно спостерігали трапецієподібну ФТ і майже порівну проміжну і прямокутну. У ендоморфів спостерігали тра-

пецієподібну ФТ (13,07%) і дещо рідше прямокутну (12,5%).

Недостатню МТ мали хворі на ПГ з прямокутною ФТ. Нормальну МТ здебільшого спостерігали серед пацієнтів з трапецієподібною ФТ (6,25%). Надлишкову масу тіла здебільшого спостерігали у пацієнтів з трапецієподібною (12,5%) і прямокутною (11,37%) ФТ. Ожиріння I-III ст. переважно мали пацієнти з трапецієподібною (23,88%) і прямокутною (25,18%). В той час, як на ожиріння III ст. частіше страждали пацієнти з прямокутною ФТ (12,5%).

Ні один з соматотипів по Хіт-Картеру серед хворих на ПГ не мав усіх ФЖ. Так циліндричну ФЖ спостерігали тільки у 1 мезоморфа чоловічої статі. У ендоморфів частіше спостерігали чоловічу (22,2%) і рідше циліндричну (3,4%) ФЖ. Серед мезоморфів переважали особи з чоловічою ФЖ (25,6%). Серед ендомезоморфів також переважали пацієнти з чоловічою ФЖ (21%), рідше спостерігали жіночу ФЖ (7,4%) і циліндричну (2,8%). Особи середнього соматотипу не мали циліндричної ФЖ, а ендоектоморфи не мали чоловічої і циліндричної ФЖ.

Недостатню МТ мали пацієнти з жіночою ФЖ. Нормальну МТ здебільшого спостерігали у пацієнтів з чоловічою ФЖ і дещо рідше з жіночою ФЖ. Пацієнти з чоловічою ФЖ мали надлишкову МТ (18,2%) і ожиріння (46,59%), з них ожиріння III ст. - 18,8%.

За виключенням ектоморфів і ектомезоморфів у пацієнтів, усіх соматотипів за Хіт-Картер, переважав середній ВІЖ (44,89%) над малим і великим. У пацієнтів з середнім соматотипом і ендоектоморфів не було великого ВІЖ, а у ендоектоморфів - мало.

ГД середніх розмірів виявили у хворих усіх соматотипів за Хіт-Картер, крім ектоморфів і ектомезоморфів. ГД великих розмірів не спостерігали у ендоектоморфів

і хворих середнього соматотипу. Також ендоектоморфи не мали ГД малих розмірів. ГД великих розмірів спостерігали частіше у ендоморфів (6,82%), мезоморфів (7,39%) і ендомезоморфів (6,82%). У пацієнтів середнього соматотипу ГД малих розмірів незначно переважали на ГД середніх розмірів.

У пацієнтів з нормальною МТ спостерігали здебільшого ГД середніх і малих розмірів. У пацієнтів з ожирінням III ст. ГД великих розмірів спостерігали 9,1%, що було дещо більше ніж малих і середніх ГД, на відміну від пацієнтів з надлишковою МТ і ожирінням I ст.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У жінок, хворих на пупкову грижу переважав жировий компонент маси тіла ( $p < 0,05$ ) та ендоморфний компонент ( $p < 0,05$ ), у чоловіків переважав м'язевий ( $p < 0,05$ ) та ектоморфний компонент ( $p < 0,05$ ).

2. Пупкову грижу переважно мали пацієнти ендоморфного (34,1%), мезоморфного і ендомезоморфного (по 31,3%) соматотипів.

3. Не мали пупкової грижі ектоморфи та ектомезоморфи.

4. Більшість хворих на пупкову грижу (61,9%) страждали на ожиріння I-III ст. 5. Грижові дефекти середніх розмірів виявили у хворих всіх соматотипів за Хіт-Картер крім ектоморфів та ендомезоморфів.

Отримані результати свідчать про наявність індивідуальних особливостей тілобудови хворих на пупкову грижу. В подальших дослідженнях топографоанатомів і хірургів, при виконанні оперативних втручань з приводу пупкової грижі необхідно індивідуально підходити до вибору методу пластики, враховуючи особливості соматотипу та типу статури пацієнта.

**Власов В.В., Калиновский С.В.**

#### К СОМАТОТИПАМ БОЛЬНЫХ С ПУПОЧНОЙ ГРЫЖЕЙ

**Резюме.** С целью исследования соматотипа, компонентного состава тела, оценки гармоничности физического развития проведено антропометрическое исследование 176 больных пупочной грыжей. Средний возраст больных  $56,74 \pm 13,6$  лет. Преобладающее большинство составили женщины (73,3%). Пупочную грыжу в большинстве случаев имели пациенты ендоморфного (34,1%), мезоморфного и ендомезоморфного соматотипов (по 31,3%), не обнаружили её у ектоморфов и ектомезоморфов. Большинство больных пупочной грыжей (61,9%) страдали ожирением I-III ст. Грыжевые дефекты средних размеров выявили у больных всех соматотипов по Хит-Картеру кроме ектоморфов и ендомезоморфов.

**Ключевые слова:** пупочная грыжа, соматотип, компоненты массы тела, грыжевой дефект.

**Vlasov.V.V., Kalinovskiy S.V.**

#### TO THE SOMATOTYPES OF PATIENTS WITH UMBILICAL HERNIA

**Summary.** The anthropometric study was conducted in 176 patients with umbilical hernia in the age of  $57,7 \pm 13,02$  in order to determine the somatotype, component composition of the body and assessment of harmonicity of physical development. The vast majority of this patients were woman (73,3%). Umbilical hernia mostly have patients with endomorphy (34,1%), mesomorphy and endomesomorphy (by 31,3%) somatotypes. Umbilical hernia in patients with ectomorphic and endomesomorphic somatotypes wasn't observed. Most patients with umbilical hernia (61,9%) have obesity. Medium size hernia defects have patients with all somatotypes (Heath-Carter) except of ectomorphic and endomesomorphic somatotypes.

**Key words:** umbilical hernia, somatotype, component composition of the body, hernia defect.

Стаття надійшла до редакції 6.09.2012р.

© Гаврилюк-Скиба Г.О., Волков К.С., Небесна З.М.

УДК: 616-001.17-06:616.441-091.8-074]-092.9

*Гаврилюк-Скиба Г.О., Волков К.С., Небесна З.М.*

Кафедра гістології, цитології та ембріології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України" (вул. Руська, 12, м. Тернопіль, 46001, Україна)

## ДИНАМІКА ЗМІН МАКРОМЕТРИЧНИХ ТА МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕЛЕЗІНКИ ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРМІЧНОЇ ТРАВМИ

**Резюме.** Проведені макрометричні та морфометричні дослідження селезінки статевозрілих білих щурів-самців після експериментальної термічної травми. Встановлено, що на 7 добу макрометричні та морфометричні показники органу найбільш змінені, що підтверджується гістологічно і свідчить про розвиток пристосувально-компенсаторних змін, а на 14 показники зменшуються і на 21 добу досліджу досягають найменших величин, що свідчить про глибокі деструктивні зміни структурних компонентів органу.

**Ключові слова:** селезінка, морфометричні зміни, термічна травма.

### Вступ

Селезінка, периферійний лімфоїдний орган, що вносить вагомий вклад в розвиток імунної відповіді та гостро реагує на патологічні чинники різного ґенезу. Дослідження динаміки змін макрометричних та морфометричних показників органу дають можливість більш об'єктивно оцінювати морфофункціональний стан структурних компонентів селезінки, як в нормі, так і виявити в них закономірності перебігу компенсаторних, пристосувальних та деструктивних процесів при різних патологічних станах організму [Нужная, 2004; Клименко та ін., 2009]. Проте в науковій літературі недостатньо даних про зміни структурних компонентів селезінки при важкій термічній травмі шкіри, що ускладнює розуміння закономірностей розвитку імуномодуляційних процесів, які при цьому виникають [Сапин, Никитюк, 2000; Гербут, 2004; Козинець та ін., 2008].

Метою цієї роботи було встановлення особливостей динаміки змін макрометричних та морфометричних показників структурних компонентів селезінки після експериментальної опікової травми.

### Матеріали та методи

Експерименти проведено на 40 статевозрілих білих щурах самцях. Тварин утримували у віварії з дотриманням вимог біоетики. Робота виконана в рамках комплексної наукової програми кафедри гістології, цитології та ембріології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського "Зміни в ксенотрансплантатах при впливі на них фізичних чинників та ефективність їх використання у хворих з опіковою травмою" (держбюджетна НДР, номер держреєстрації 0105U004112).

Опік наносили під кетаміновим наркозом мідними пластинами нагрітими у кип'яченій воді. Площа ураження становила 18-20 % поверхні тіла тварин, а опік був III ступеня. Піддослідних тварин декапітували на 1, 7, 14 та 21 добу експерименту (що відповідає стадіям шоку, ранньої і пізньої токсемії та септикотоксемії опікової хвороби). У попередньо зважених тварин всіх груп з масою тіла 200-250 г, для дослідження забирали се-

лезінку, визначали її масу та лінійні розміри (довжину, ширину та товщину). Шматочки тканини селезінки фіксували в 10% розчині формаліну, при цьому тривалість експозиції не перевищувала 1-2 доби. Далі проводили дегідратацію шматочків в спиртах зростаючої концентрації та заливали їх в парафінові блоки. Отримані на санному мікроскопі зрізи товщиною 4-5 мкм фарбували гематоксиліном-еозинном.

При морфометрії селезінки досліджувались наступні параметри: загальні площі перерізу сполучнотканинного компоненту, червоної та білої пульпи. Окремо визначались загальні площі перерізу гермінативних центрів, периартеріальних лімфоїдних піхв, периартеріальних лімфоїдних зон, загальна площа перерізу маргінальних та мантійних зон та центральної судини лімфоїдних вузликів білої пульпи. Оцінку функціонального стану центральної судин лімфоїдних вузликів проводили шляхом вирахування ІВ - індекса Вогенворта. Одержані дані порівнювали з даними, які одержали від інтактних тварин.

Морфометричні дослідження здійснювали, використовуючи систему візуального аналізу гістологічних препаратів. Зображення на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу ЛОМО Биолам И за допомогою відеокамери Vision CCD Camera і програми InterVideoWinDVR. Морфометричні дослідження проведені за допомогою програм ВидеоТест-5.0, КАРА Image Base та Microsoft Excel на персональному комп'ютері. Достовірною рахували вірогідність похибки менше 5% ( $p < 0,05$ ) [Автандилов, 2002].

### Результати. Обговорення

Після виведення тварин з експерименту на першу добу середнє значення маси селезінки недостовірно збільшується, а на 7 добу зростає 1,13 рази у досягає свого максимуму ( $4,36 \pm 0,14$ ) г. Починаючи з 14 доби середнє значення маси зменшується у 0,94 рази порівняно з попереднім терміном до ( $4,09 \pm 0,11$ ) г і на 21 добу стає меншим у 0,89 рази порівняно з інтактним показником і становить ( $3,45 \pm 0,10$ ) г (таблиця 1). Аналогічна динаміка змін встановлена при визначенні лінійних параметрів органу. Середні величини довжи-

**Таблиця 1.** Динаміка змін масометричного показника та лінійних розмірів селезінки в різні терміни після термічної травми ( $M \pm m$ ).

| Показник     | Термін досліджу |           |           |           |           |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|              | Норма           | 1 доба    | 7 доба    | 14 доба   | 21 доба   |
| Маса (г)     | 3,84±0,11       | 3,89±0,12 | 4,36±0,14 | 4,09±0,11 | 3,45±0,10 |
| Довжина (см) | 1,71±0,04       | 1,82±0,07 | 2,12±0,05 | 1,90±0,03 | 1,51±0,06 |
| Ширина (см)  | 0,52±0,02       | 0,53±0,03 | 0,64±0,03 | 0,61±0,02 | 0,40±0,03 |
| Товщина (см) | 0,42±0,01       | 0,41±0,02 | 0,52±0,02 | 0,49±0,02 | 0,36±0,01 |

**Примітки:** \* $p < 0,05$  в порівнянні з показниками інтактних тварин, у всіх інших випадках  $p > 0,05$ .

**Таблиця 2.** Динаміка змін співвідношення (%) структурних компонентів селезінки в різні терміни після термічної травми ( $M \pm m$ ).

| Показник       | Термін досліджу |            |             |            |             |
|----------------|-----------------|------------|-------------|------------|-------------|
|                | Норма           | 1 доба     | 7 доба      | 14 доба    | 21 доба     |
| Біла пульпа    | 21,52±0,85      | 21,82±0,80 | 24,32±0,73* | 21,01±0,69 | 19,25±0,57* |
| Червона пульпа | 72,11±1,73      | 71,74±1,46 | 68,83±1,38* | 70,85±2,07 | 71,40±1,51  |
| Строма         | 6,37±0,24       | 6,44±0,23  | 6,85±0,25   | 8,14±0,36* | 8,75±0,29*  |

**Примітки:** \* $p < 0,05$  в порівнянні з показниками інтактних тварин, у всіх інших випадках  $p > 0,05$ .

ни, ширини та товщини на 1 добу були недостовірно змінені, а на 7 добу вони досягають максимальних достовірних значень збільшуючись у 1,23 рази і становить відповідно (2,12±0,05) см, (0,64±0,03) см, (0,52±0,02) см. З 14 доби досліджу середнє значення лінійних параметрів зменшується відносно попереднього терміну досліджу до (1,90±0,03) см, (0,61±0,02) см, (0,49±0,02) см, а на 21 добу вони достовірно зменшуються у 0,88, 0,76, 0,85 рази в порівнянні з інтактними показниками і становлять відповідно (1,51±0,06) см, (0,40±0,03) см, (0,36±0,01) см (таблиця 1).

Проведені гістологічні дослідження препаратів селезінки тварин показали чітку диференціацію органа на сполучнотканинну строму (капсула, трабекули) та білу і червону пульпу. В стадії шоку на частку білої пульпи припадає (21,82±0,80) %, в стадії ранньої токсемії займає найбільшу частку від загальної площі органа, в порівнянні з інтактними тваринами, зростає у 1,13 рази і займає (24,32±0,73) %, а на 21 добу досягає найменших достовірних значень (19,25±0,57) %, що в 0,89 рази

менше у порівнянні з показником норми.

Морфометричний показник середнього значення площі перетину червоної пульпи на 1 добу досліджу становить (71,74±1,46) %, на 7 добу площа її перетину достовірно зменшується в 0,95 рази і має найменше значення (68,83±1,38) %, а на 21 добу досліджу площа перетину червоної пульпи зменшується в 0,99 рази і становить (71,40±1,51) %. Сполучнотканинний компонент органа має стійку динаміку до збільшення величини площі перетину в порівнянні з інтактними тваринами. В стадії шоку та ранньої токсемії він займає (6,44±0,23) % та (6,85±0,25) % відповідно, на стадіях пізньої токсемії та септикотоксемії величини середньої площі перерізу його достовірно збільшуються у 1,27 та 1,37 рази в порівнянні з інтактними показниками і становить (8,14±0,36) % та (8,75±0,29) % відповідно (табл. 2). Біла пульпа є основною імунною структурою селезінки та має складну анатомічну будову. В ній розрізняють такі нечітко розмежовані зони: периартеріальна лімфоїдна піхва, периартеріальну, мантіїну, маргінальну (краєву) зони та гермінативний центр.

на лімфоїдна піхва, периартеріальну, мантіїну, маргінальну (краєву) зони та гермінативний центр.

Периартеріальна лімфоїдна муфта представлена 2-4 шарами щільно прилягаючих один до одного лімфоцитів, які оточують центральну артерію лімфоїдного вузлика та безпосередньо продовжується в периартеріальну зону. Гермінативний центр лімфоїдного вузлика гістологічно відрізняється меншою, в порівнянні з іншими зонами, щільністю клітин, та оточений по периферії мантіїною зоною і складається, головним чином, з щільно розташованих клітин. Ззовні від периартеріальної лімфоїдної та мантіїної зон знаходиться маргінальна зона, вона відмежовує білу пульпу від червоної пульпи.

Середнє значення площі перетину периартеріальної лімфоїдної піхви в стадії шоку, по відношенню до загальної площі органа становить (2,09±0,07) % а периартеріальної зони (2,13±0,08) %, в стадії ранньої токсемії площі їх перетину збільшуються у 1,08 та 1,15 рази відповідно, в порівнянні з інтактними тваринами, і займають (2,26±0,08) % та (2,44±0,09) %. На 14 добу

**Таблиця 3.** Динаміка змін співвідношення (%) структурних компонентів білої пульпи селезінки в різні терміни після термічної травми ( $M \pm m$ ).

| Компоненти білої пульпи         | Термін досліджу |            |             |            |             |
|---------------------------------|-----------------|------------|-------------|------------|-------------|
|                                 | Норма           | 1 доба     | 7 доба      | 14 доба    | 21 доба     |
| Мантіїна та маргінальна зони    | 13,51±0,47      | 13,80±0,39 | 15,50±0,49* | 13,49±0,37 | 12,49±0,32* |
| Гермінативний центр             | 3,81±0,12       | 3,80±0,14  | 4,12±0,17*  | 3,44±0,09  | 3,04±0,12*  |
| Периартеріальна лімфоїдна піхва | 2,08±0,03       | 2,09±0,07  | 2,26±0,08   | 1,99±0,06  | 1,71±0,05   |
| Периартеріальна зона            | 2,12±0,09       | 2,13±0,08  | 2,44±0,09*  | 2,09±0,07  | 2,01±0,06*  |

**Примітки:** \* $p < 0,05$  у порівнянні з показниками інтактних тварин, у всіх інших випадках  $p > 0,05$ .

**Таблиця 4.** Параметри центральної артерії білої пульпи селезінки тварин та коефіцієнт Вогенворта в різні терміни після термічної травми ( $M \pm m$ ).

| Параметри центральної артерії                   | Термін досліджу |              |               |                |                |
|---|-----------------|--------------|---------------|----------------|----------------|
|   | Норма           | 1 доба       | 7 доба        | 14 доба        | 21 доба        |
| d <sup>1</sup> (мкм) зовнішній діаметр артерії  | 13,84±0,61      | 12,76±0,24   | 18,74±0,58*   | 21,66±0,39*    | 23,18±0,61*    |
| d <sup>2</sup> (мкм) внутрішній діаметр артерії | 5,92±0,23       | 5,67±0,21    | 5,83±0,13     | 5,80±0,25      | 5,71±0,26      |
| Sm (мкм <sup>2</sup> ) площа медії              | 200,32±21,34    | 193,14±20,93 | 350,21±22,48* | 566,51±44,62*  | 713,01±39,23*  |
| Spr (мкм <sup>2</sup> ) площа просвіту          | 57,51±5,28      | 55,35±5,73   | 54,38±4,34    | 53,51±4,62     | 52,03±1,69     |
| Коефіцієнт Вогенворта (%)                       | 362,59±22,63    | 369,38±22,30 | 703,85±62,50* | 1146,98±81,48* | 1361,19±50,54* |

**Примітки:** \*  $p < 0,05$  в порівнянні з показниками інтактних тварин, у всіх інших випадках  $p > 0,05$ .

середнє значення площі перетину їх зменшується у 0,95 і 0,98 рази, а на 21 добу експерименту середні площі їх перетину досягають найменших достовірних значень в порівнянні з контролем, зменшуючись у 0,82 та 0,94 рази, та становлять (1,71±0,05) % та (2,01±0,06) % (табл. 3).

Морфометричні дослідження встановили, що показник середнього значення площі перетину гермінативного центру лімфоїдних вузликів на 1 добу досліджу становить (3,80±0,14) %, на 7 добу площа її перетину збільшується в 1,08 рази і має найбільше значення (4,12±0,17) %, в порівнянні з інтактними тваринами. Починаючи з 14 доби проведення експерименту, площа перетину гермінативного центру має стійку динаміку до зменшення середніх показників у 0,90 рази і становить (3,44±0,09) %, а на 21 добу досліджу площа перетину його достовірно зменшується у 0,79 рази до (3,04±0,12) % (табл. 3).

Середні площі перетину мантійної та маргінальних зон лімфоїдних вузликів білої пульпи органу на та 7 добу досліджу збільшується у 1,14 рази, в порівнянні з інтактними тваринами, вони займають (15,50±0,49) %. На 14 та 21 добу досліджу величини середньої площі їх перерізу зменшуються у 0,99 та 0,92 рази до (13,49±0,37) % та (12,49±0,32) % відповідно (табл. 3).

Проведені морфометричні дослідження центральної артерії лімфоїдного вузлика селезінки показали, що коефіцієнт Вогенворта на стадії шоку незначно відрізняється від показників інтактних тварин та дорівнює (369,38±22,30) %, а на 7, 14 та 21 доби досліджу достовірно збільшується в 1,31; 3,16 та 3,75 рази за рахунок збільшення зовнішнього діаметру та площі медії і зменшення внутрішнього діаметру і площі просвіту судини і становить (703,85±62,50) %, (1146,98±81,48) %, (1361,19±50,54) % відповідно (табл. 4).

### Список літератури

Сапин М. Р. Иммуная система, стресс и иммунодефицит / М. Р. Сапин, Д. Б. Никитюк - М. : АПП "Джангар", 2000. - 184 с.

Опікова травма та її наслідки / [Козинець Г. П., Слесаренко С. В., Сорочіна О. Ю., Клигуненко О. М., Циганков В. П.]. - Дніпропетровськ, 2008. - С. 20-26.

Клименко Н. А. Морфофункциональное состояние селезёнки в динамике хро-

нического иммунного воспаления / Н. А. Клименко, С. В. Татарко, И. В. Со-рокина // Экспериментальная і клінічна медицина. - 2009. - №1. - С. 35-38.

Нужная Е. К. Особенности динамики органо-метрических показателей селезёнки половозрелых крыс при иммунодефицитном состоянии, вызванном тимэктомией / Нужная Е. К. // Український морфологічний аль-

манах. - 2004. - Т.2, № 1. - С. 59-61.

Гербут А. О. Порівняльна характеристика структурних компонентів білої та червоної пульпи селезінки у статевозрілих білих щурів / А. О. Гербут / Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2004. - Т. 3, № 3. - С. 43.

Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов - М. : Медицина, 2002. - 240 с.

*Гаврилюк-Скиба Г.О., Волков К.С., Небесна З.М.*

#### ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ МАКРОМЕТРИЧЕСКИХ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕЛЕЗЁНКИ ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

**Резюме.** Проведены макрометрические и морфометрические исследования селезенки половозрелых белых крыс-самцов после экспериментальной термической травмы. Установлено, что на 7 день опыта макрометрические и морфометрические показатели имеют наибольшие значения за все время проведенного опыта, на 14 показатели уменьшаются, а на 21 день достигают наименьших величин, что свидетельствует про глубокие деструктивные изменения органа.

**Ключевые слова:** селезенка, морфометрические изменения, термическая травма.

*Havryliuk-Skyba H.O., Volkov K.S., Nebesna Z.M.*

#### THE DYNAMIC OF MACROMETRIC AND MORPHOMETRIC CHANGES OF THE SPLEEN AFTER EXPERIMENTAL THERMAL INJURY

**Summary.** In mature white male rats there has been conducted macrometric and morphometric research of the spleen after experimental thermal injury. It has been defined that on the 7 day macrometric and morphometric parameters most changes, this is confirmed histologically, and shows the development of compensatory-adaptive changes. The parameters have decreased on the 14 day and on the 21 day of the experiment they have reached the lowest levels, what shows that the deep destructive changes in the structural components of the spleen have occurred.

**Key words:** spleen, morphometric changes, thermal injury.

Стаття надійшла до редакції 1. 10.2012р.

© Пипа Л.В., Мургіна М.М

УДК: 616.944:577.245-053.2

*Пипа Л.В., Мургіна М.М.*

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії факультету післядипломної освіти (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 20018, Україна)

#### ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ TNF- $\alpha$ ПРИ ЛОКАЛІЗОВАНИХ І ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ДІТЕЙ

**Резюме.** В статті наведені дані по вивченню одноалельного поліморфізму гену TNF- $\alpha$ , як предиктора розвитку генералізованих форм гнійно-септичних захворювань у дітей. Було обстежено 27 дітей з генералізованими та локалізованими бактеріальними інфекціями. Визначали поліморфізм промоторної ділянки гену TNF- $\alpha$  в точці 308 (G→A). Виявлено, що атиповий варіант гену TNF- $\alpha$  (308A) є фактором ризику генералізації бактеріальної інфекції.

**Ключові слова:** діти, фактор некрозу пухлин  $\alpha$ , одноалельний поліморфізм.

#### Вступ

Досягнення фармакології та сучасні хірургічні методи дозволили значно покращити наслідки багатьох захворювань, однак кількість гнійно-септичних захворювань та їхнього крайнього прояву - сепсису - постійно зростає [Александрович и др., 2010; Watson et al., 2001; Holmes et al., 2003]. Стабільно високий рівень летальності при септичних станах ставить їх у центрі уваги спеціалістів самих різних спеціальностей [Ісаков, Белобородова, 2001; Волосовець, Кривопустов, 2006]. За останні десятиріччя значно змінилися погляди на патогенез розвитку генералізованої форми гнійно-септичних захворювань - сепсису. Стало очевидним, що в основі патогенезу сепсису лежить запуск цитокінового каскаду, який включає в себе продукцію як прозапальних, так і протизапальних цитокінів. Відомо, що ступінь продукції кожного з медіаторів запалення характеризується вираженою варіабельністю, яка генетично детермінована та обумовлена, зокрема, алельним поліморфізмом генів цитокінів [Westerndorp et al., 1997]. Алельний варіант генів цитокінів, особливо в його промоторній частині, може детермінувати рівень продукції білку, що має особливе значення в умовах патології [Курганова и др., 2007; Wilson et al., 1997]. Фактор не-

крозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ) є одним із найкраще вивчених цитокінів. Це білковий цитокін доімунного запалення із вираженою прозапальною активністю і є пусковим медіатором системної запальної відповіді (СЗВ). Він стимулює вивільнення та синтез інших прозапальних медіаторів та володіє прямою цитотоксичною дією на ендотеліальні клітини органів та тканин, що обумовлює його генералізовану дію на організм [Ісаков, Белобородова, 2001; Козлов, 2008].

В багатьох дослідженнях було виявлено, що певні патологічні стани супроводжуються високим вмістом ФНП- $\alpha$  в крові [McGuire et al., 1994; Westerndorp et al., 1997]. Ген ФНП- $\alpha$ , представлений однією копією в 6-тій хромосомі людини, розміщується в головному комплексі гістосумісності (ГКГ) біля локусу HLA-B на  $\approx$  250 кілобаз центрометрично і на 850 кілобаз телеметрично від HLA-DR та належить до генів 3 класу (рис. 1).

Найбільше описаний поліморфізм в промоторній ділянці гену ФНП- $\alpha$  в позиції 308. При типовому варіанті алелі в позиції 308 розміщується гуанін (ФНП- $\alpha$  308 G), в атиповому (дикому) варіанті - аланін (ФНП- $\alpha$  308 A). Дикий варіант в людській популяції зустрічається у близько 30% осіб [Goldstein et al., 2005]. Дослідження



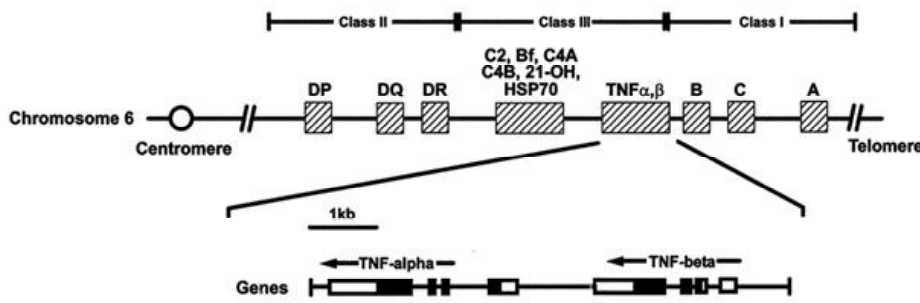


Рис. 1. Будова головного комплексу гістосумісності людини та гену ФНП [Goldstein et al., 2005].

показали, що атипичний варіант алелі ФНП- $\alpha$  (308A) спричиняє підвищену транскрипцію гену, у порівнянні із типовим варіантом алелі ФНП- $\alpha$  (308 G), що призводить до підвищення секреції ФНП- $\alpha$  макрофагами *in vitro* та збільшення концентрації ФНП- $\alpha$  в сироватці крові *in vivo* [Максимов и др., 2010; Wilson et al., 1997].

Доведено, що атипичний варіант алелі ФНП- $\alpha$  (308 A) асоційований із несприятливими наслідками різноманітних інфекційних та запальних захворювань, зокрема генералізованою формою менінгококової інфекції, церебральною формою малярії тощо [McGuire et al., 1994; Hotchkiss, Karl, 2003]. Тому атипичний варіант промоторної частини гену ФНП- $\alpha$  (308 A) може розглядатися як окремий фактор ризику розвитку генералізованих форм гнійно-септичних захворювань різної етіології.

**Мета дослідження:** вивчити вплив одноалельного поліморфізму гену ФНП- $\alpha$  (308 G/A, 308 G\G) на схильність до розвитку генералізованих форм гнійно-септичних захворювань у дітей.

### Матеріали та методи

В роботі використано матеріали, отримані в ході обстеження 27 дітей (17 хлопчиків та 10 дівчаток, що складає 63% та 37%, відповідно) із локалізованими та генералізованими формами гнійно-септичних захворювань, які протягом 2010-2011 років знаходились на лікуванні в Хмельницькій міській дитячій та Хмельницькій міській інфекційній лікарнях. Середній вік хворих дітей складає  $8,3 \pm 1,5$  року (від 8 місяців до 17 років).

Дослідження здійснювалось після отримання висновку етичної комісії при Вінницькому національному медичному університеті та письмової згоди батьків хворих дітей.

Визначення алельного поліморфізму промоторної ділянки гену ФНП- $\alpha$  (308 G $\rightarrow$ A) проводили за допомогою методу рестриктивного аналізу продуктів ампліфікації (PCR-RFLP). Дослідження проводилось в Центрі молекулярної генетики при Медико-генетичному науковому центрі Російської академії медичних наук. Геномну ДНК виділяли із сухої краплі за допомогою набору реагентів DIALom™ DNA Prep100. Плями крові подрібнювались та розміщувались в лізуючий реагент. Пробірка із сумішшю розміщувалась в термостат на 1 годину при

температурі 65°C. Ділянки промоторних регіонів гену ФНП- $\alpha$  ампліфікували з використанням наступних пар праймерів: 5'-AGG-CAA-TAG-GTT-TTG-AGG-GCC-AT-3', 5'-ACA-CTC-CCC-ATC-CTC-CCG-GCT-3'. Продукти ампліфікації піддавались рестрикції за допомогою ендонуклеази StyI. Отримані продукти ампліфікації змішувались в пробірці із рестрикційним буфером та ферментом, суміш після перемішування центрифугували 2-3 сек. та розміщували в термостат при температурі 37°C протягом 12 год. Електрофорез проводився в 7% акріламідному гелі протягом години. Довжина ампліфікованого фрагменту 148 п.н. Після проведення рестрикції в гелі реєструються смуги у випадку алелі G - 128+20 п.н., а при алелі A - 148 п.н.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували стандартними методами біометрії на персональному комп'ютері Pentium у рамках статистичних пакетів Excel-2000, Statistica 6,0; графічне відображення результатів досліджень виконувалось у межах пакету Excel-2000. Статистична обробка проводилась шляхом обчислення абсолютного ризику та відношення шансів, достовірність показників оцінювалась інтервальним методом за допомогою визначення 95% довірчого інтервалу.

### Результати. Обговорення

На сьогодні в педіатричній практиці для визначення таких термінів, як синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), інфекція, сепсис, важкий сепсис, септичний шок користуються консенсусом, опублікованим у 2005 році за результатами міжнародної погоджувальної конференції з питань педіатричного сепсису (IPSSC) [Миринов, 2006; Goldstein et al., 2005].

ССЗВ визначається при наявності 2-х із 4-х критеріїв, один з яких обов'язковий - аномальна температура або зміна кількості лейкоцитів в периферійній крові [Александрович и др., 2010; Goldstein et al., 2005]. ССЗВ у дітей не може бути встановленим лише при наявності задишки та тахікардії, оскільки останні у дітей є часто присутніми симптомами інших патологічних станів. Критерії ССЗВ у дітей включають:

1. Центральна температура вище 38,5 °C або нижче 36,0 °C.
2. Тахікардія з підвищенням ЧСС більше ніж на 2 квадратичних відхилення від вікової норми при відсутності зовнішніх стимулів, а у дітей до року і брадикардія.
3. Середня ЧД, яка перевищує вікову норму на 2 квадратичних відхилення, або необхідність в ШВЛ при гострому процесі.
4. Кількість лейкоцитів в периферичній крові, яка

**Таблиця 1.** Локалізовані форми гнійно-септичних захворювань у дітей.

| Клінічні форми           | Діти |       |
|--------------------------|------|-------|
|                          | абс. | %     |
| Абдомінальна порожнина   | 8    | 72,73 |
| ЛОР-органи               | 1    | 9,09  |
| Кістково-м'язова система | 2    | 18,18 |

**Таблиця 2.** Генералізовані форми гнійно-септичних захворювань у дітей.

| Клінічні форми           | Діти |       |
|--------------------------|------|-------|
|                          | абс. | %     |
| Абдомінальна порожнина   | 2    | 12,5  |
| Торакальна порожнина     | 4    | 25    |
| ЛОР-органи               | 2    | 12,5  |
| Кістково-м'язова система | 3    | 18,75 |
| Менінгококова інфекція   | 5    | 31,25 |

підвищена або знижена відповідно до вікової норми, або вміст незрілих форм лейкоцитів більше 10%.

У світі на сьогоднішній день сепсис у дітей являє собою синдром системної запальної відповіді, який розвився внаслідок доведеної або ймовірної інфекції [Александрович і др., 2010; Goldstein et al., 2005].

У ході клініко-лабораторного обстеження оцінювалась динаміка основних ознак ССЗВ. Для оцінки розвитку поліорганної недостатності додатково моніторувались наступні клініко-лабораторні показники: оцінка стану ЦНС - оцінка за шкалою Глазго; стан серцево-судинної системи - артеріальний тиск, застосування препаратів з іонотропною дією; дихальної системи - участь в акті дихання допоміжних м'язів,  $SpO_2$ , наявність самостійного ефективного дихання; видільна система - діурез, рівень сечовини, креатиніну та калію в сироватці крові; для оцінки функціональної активності печінки та запальних змін досліджували рівень загального білку, білкові фракції, загальний білірубін та його фракції, активність АЛТ і АСТ.

В залежності від локалізації вогнища інфекції діти розподілились наступним чином: абдомінальна порожнина - 10 дітей (37,04%); торакальна порожнина - 4 дітей (14,81%); гнійно-запальні процеси ЛОР-органів - 3 дітей (11,11%); Кістково-м'язова система - 5 дітей (18,52%); менінгококова інфекція - 5 дітей (18,52 %).

Серед локалізованих форм 11 дітей (40,75%) переважала локалізація в черевній порожнині - 8 дітей (72,73%); патологія ЛОР органів - 1 дитина (9,09%); кістково-м'язова система - 2 (18,18%) що відображено в табл. 1.

Генералізовані форми діагностовано у 16 дітей, що склало 59,25%. Діагностика базувалась на основі ознак ССЗВ - 2 і більше критеріїв у поєднанні з декількома вогнищами запалення. Серед генералізованих форм переважала генералізована менінгококова інфекція - 5 (31,25%); абдомінальна порожнина - 2 (12,5%); торакальна порожнина - 2 (25%); ЛОР-патологія - 2 (12,5%); кістково-м'язова система - 3 (18,75%), що відображено в табл. 2.

Всім дітям було проведено визначення алельного поліморфізму ФНП- $\alpha$  (308 G→A). У групі локалізованих інфекцій у 10 (90,9%) дітей був виявлений типовий варіант алелі ФНП- $\alpha$  із генотипом (308G/G) і в 1 (9,1%) дитини був атипичний варіант алелі ФНП- $\alpha$  із генотипом (308A/G). У групі генералізованих форм типовий варіант гену із генотипом (308 G/G) виявлено у 12 (75%) дітей, атипичний із генотипом (308 A/G) - у 4 (25%).

Для оцінки ризику виникнення генералізованого процесу у дітей носіїв мутованого алелю (наявність аланіну в точці 308) ми вираховували відносний ризик та для оцінки вірогідності того, що у дитини з аланіном в дослідній точці бактеріальна інфекція реалізується в сепсис по відношенню до дітей з гуаніном в точці 308 розраховували відношення шансів, для обох показників були розраховані довірчі інтервали.

Ризик - це вірогідність того, що у осіб, які підлягли впливу деяких факторів, виникає певний стан. Ризик розраховується відношенням кількості осіб з виниклою подією (випадків) до загального числа осіб, які знаходяться під впливом певного фактору. Кількісно ризик визначається величиною від 0 (відображаючого впевненість в тому, що події не буде) до 1 (відображаючого впевненість в тому, що події виникнуть), або від 0 % до 100 %.

Шанси - відношення вірогідності того, що подія виникне, до вірогідності того, що подія не виникне. Відношення шансів (odds ratio) - це відношення шансів події в групі, що досліджується, до шансів подій в контрольній групі. Інтерпретація ВШ: рівний 1 свідчить про те, що вплив фактору не змінює ризик виникнення певної події, > 1 свідчить про те, що вплив фактору збільшує ризик виникнення певної події, < 1 свідчить про те, що вплив фактору зменшує ризик виникнення певної події [Cornell et al., 2010].

Для визначення достовірності результату визначають довірчий інтервал (ДІ) для ВШ. ДІ являється інтервалом значень, в якому із заданою довірчою вірогідністю знаходиться істинне значення оцінюваного параметру. Якщо ДІ для ВШ включає 1, то різниця між групами по вивчаємій ознаці статистично не значима. Якщо значення ДІ більше 1 і не включає 1, то шанс розвитку

**Таблиця 3.** Ризик виникнення генералізованої бактеріальної інфекції в залежності від алельного поліморфізму гену ФНО -  $\alpha$ .

| Алель | Генералізована | Локалізована | Всього | AP %  | 95% ДІ для AP % | ВШ | 95% ДІ для ВШ |
|-------|----------------|--------------|--------|-------|-----------------|----|---------------|
| A     | 4              | 1            | 5      | 0,8   | 0,45 - 1,15     | 3  | 2,54-3,46     |
| G     | 28             | 21           | 49     | 0,571 | 0,43 - 0,7      |    |               |

вивчаемого стану статистично значимо вищий в групі, яка відповідає першому рядку чотирирядкової таблиці (експонована група). Якщо ДІ менше 1 і не включає 1, то ВШ вище в групі, яка відповідає другому рядку чотирирядкової таблиці (неекспонована група) [Максимов и др., 2010].

Для зручності оцінки ризику ми визначили частоту зустрічаємості алелю із гуаніном та аланіном у дітей із генералізованою та локалізованою інфекціями.

Як видно із даних таблиці у експонованій групі абсолютний ризик генералізації інфекційного процесу складає 80%, оскільки ВШ дорівнює 3 та ДІ не включає одиниці це свідчить про збільшення втри рази шансу виникнення сепсису при бактеріальній інфекції у дітей

із аланіном в точці 308, в порівнянні із дітьми у яких наявний гуанін в даному локусі.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Наявність аланіну в точці 308 є предиктором розвитку генералізованих форм гнійно-септичних станів у дітей. Такі діти при проявах локалізованих бактеріальних інфекціях повинні отримувати потужну антибактеріальну терапію. Визначення даної мутації може бути корисним при відборі контингентів для проведення профілактичних щеплень проти бактеріальних інфекцій (пневмокок, менінгокок) оскільки є групою ризику по розвитку сепсису.

### Список літератури

- Александрович Ю.С. Интенсивная терапия инфекционных заболеваний у детей [Текст] / Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев, К.В. Пшениснов. - Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2010. - 311 с. - ISBN 978-5-93979-247-9.
- Волосовець О.П. Етіологія, патогенез, діагностика, лікування та профілактика сепсису новонароджених [Текст] / О.П. Волосовець, С.П. Кривопусов // Клиническая педиатрия. - 2006. - № 1. - С. 36-41.
- Исаков Ю. Ф. Сепсис у дітей. [Текст] / Ю.Ф. Исаков, Н.В. Белобородова. - М.: Издатель Мокеев, 2001. - 268 с. - ISBN 5-93135-005-5.
- Клинико-иммунологические особенности сепсиса и полиморфизм ненов TNF- $\alpha$  и IL-10 у больных гнойно-хирургической патологией. [Текст] / [Курганова Е.В., Голованова О.В., Шевченко А.В. и др.] // Цитокины и воспаление. - 2007. - № 2. - С. 37-43.
- Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. [Текст] / В.К. Козлов. - Санкт-Петербург: Диалект, 2008. - 296 с. - ISBN 978-5-98230-043-0.
- Мионов П.И. Терминология педиатрического сепсиса: прошлое, настоящее и будущее [Текст] / П.И. Мионов // Журнал интенсивная терапия. - 2006. - № 1. - С. 63 - 74.
- Риски и их оценка в медико-биологических исследованиях: метод. рекоменд. / [С. А. Максимов, С. Ф. Зинчук, Е. А. Давыдова, В. Г. Зинчук]. - Кемерово. : КемГМА, 2010. - 28 с.
- Cornell T.T. Mechanisms and regulation of the gene-expression response to sepsis [Text] / [Cornell T.T., Wynn J., Shanley T.P. et al.] // Pediatrics. - 2010. - Vol. 125. - P. 1248-1258.
- Effects of polymorphism in the human tumor necrosis factor  $\alpha$  promoter on transcriptional activation [Text] / [Wilson A.G., Symons J.A., McDowell T.L. et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1997. - Vol. 94. - P. 3195-3199.
- Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. [Text] / [Westendorp R.G., Langermans J.A.M., Huizinga T.W.J. et al.] // Lancet. - 1997. - Vol. 349. - P. 170-173.
- Holmes C.L. Genetic Polymorphisms in Sepsis and Septic Shock Role in Prognosis and Potential for Therapy [Text] / C.L. Holmes, J.A. Russell, K.R. Walley // Chest. - 2003. - Vol. 124. - P. 1103-1115.
- Hotchkiss R.S. The pathophysiology and treatment of sepsis [Text] / R.S. Hotchkiss, E.I. Karl // N. Engl. J. Med. - 2003. - Vol. 348, № 2. - P. 138-150.
- International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. [Text] / [Goldstein B., Giroir B., Randolph A. et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. - 2005. - Vol. 6. - P. 2-8.
- The increasing burden of severe sepsis in U.S. children. [Text] / [Watson R.S., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al.] // Crit. Care Med. - 2001. - Vol. 29. - P. 8-13.
- Variation in the TNF- $\alpha$  promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. [Text] / [McGuire W.W., Hill A.V., Allsopp C.E. et al.] // Nature. - 1994. - Vol. 371. - P. 508-510.

*Пыпа Л.В., Мургина М.М.*

### POLYMORPHISM OF TNF- $\alpha$ GENE IN LOCALIZED AND GENERALIZED PYOSEPTIC DISEASES IN CHILDREN

**Резюме.** В статье приведены данные по изучению одноаллельного полиморфизма гена TNF- $\alpha$ , как предиктора развития генерализованных форм гнойно-септических заболеваний у детей. Было обследовано 27 больных с локализованными и генерализованными гнойно-септическими заболеваниями. Определялся полиморфизм промоторного участка гена TNF- $\alpha$  в точке 308 (G→A). Выявлено, что атипичный вариант гена TNF- $\alpha$  (308 A) является фактором риска развития генерализованной формы инфекции.

**Ключевые слова:** дети, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , одноаллельный полиморфизм.

*Pipa L.V., Murgina M.M.*

### POLYMORPHISM OF TNF- $\alpha$ GENE IN LOCALIZED AND GENERALIZED PYOSEPTIC DISEASES IN CHILDREN

**Summary.** In the article is shown the data on single polymorphism of a TNF $\alpha$  gene as a predictor of the development of pyoseptic children diseases generalized forms. 27 children with localized and generalized pyoseptic diseases were examined. They were diagnosed with polymorphism of a promoter site of TNF $\alpha$  gene in point 308 (G→A). It was established that the presence of a wild-type of the TNF- $\alpha$  (308 A) gene is a factor of a risk of the development of a generalized form of the infection.

**Key words:** children, tumor necrosis factor, single polymorphism.

Стаття надійшла до редакції 8.10.2012р.

© Криницька І. Я., Орел Ю. М.

УДК: 616.36-004:616.24-06:616.24-071.3]-092.9

*Криницька І. Я., Орел Ю. М.*

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України", кафедра клініко-лабораторної діагностики, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною (вул. Руська 12, м. Тернопіль, Україна, 46000)

## МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕГЕНЬ У ЩУРІВ З МОДЕЛЬОВАНИМ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ

**Резюме.** В експерименті на щурах із двома моделями гепатопульмонального синдрому проведено дослідження морфометричних показників легень. Результати проведеного дослідження вказують на глибокі морфофункціональні зміни легень, які проявилися ушкодженням паренхіми та строми легень, розладами гемокроциркуляції, в першу чергу на рівні артерій і капілярів.

**Ключові слова:** морфометрія, легені, гепатопульмональний синдром.

### Вступ

На сучасному етапі розвитку суспільства проблема патології печінки займає одне з провідних місць [Денисюк, Бичков, 2009]. За даними різних авторів кількість інфікованих вірусом гепатиту С у світі становить від 200 млн до 1 млрд осіб, із яких не менше ніж у 350 млн відзначаються ознаки хронічного ураження печінки [Вовк та ін., 2006]. В Україні в етіологічній структурі цирозів печінки на частку вірусів парентеральних гепатитів В, С і D припадає до 90-95 %. Захворюваність цирозами протягом 10 років зростає майже в 2 рази, а їх поширеність - на 40 % [Андрейчин и др., 2010].

Відомо, що гепатоцити метаболізують велику кількість ендogenous та екзогенних речовин, що визначає печінку як орган, що виконує функцію особливого біологічного бар'єру організму. Окрім цього, печінка бере участь у всіх видах обміну та синтезує енергетичний та пластичний субстрат, необхідний для діяльності та процесів регенерації інших органів і тканин. Цим можна пояснити той факт, усі захворювання печінки супроводжуються порушеннями метаболізму, а, отже, і ураженням інших органів та систем [Степанов, Залевський, 2007; Абрагамович та ін., 2011], в тому числі і з боку дихальної системи - "гепатопульмональний синдром" (ГПС). Під ГПС сьогодні розуміють дефект артеріальної оксигенації, спричинений розширенням внутрішньолегеневих судин, що асоційоване із захворюванням печінки [Rodriguez-Roisin, 2008].

Оскільки на сучасному етапі, патогенез ГПС залишається до кінця не в'яснений, то ортотопічна трансплантація печінки є єдиним успішним методом лікування пацієнтів з даною проблемою. Тим не менше, післяопераційна смертність та проміжок між трансплантацією та покращенням артеріальної оксигенації збільшуються у хворих з гострою передтрансплантаційною гіпоксемією внаслідок ГПС [Taille et al., 2003; Zhang et al., 2007]. Найсильнішим предиктором смерті є передопераційне  $PaO_2$  50 мм рт.ст. або менше і перфузійна сцинтиграфія легень і мозку з мозковим поглинанням 20 % і більше [Fukushima et al., 2007]. Летальність після проведення трансплантації печінки у пацієнтів з  $PaO_2 < 50$  мм.рт.ст. протягом року перевищує 40 %

[Roberts et al., 2010]. Регресування симптомів ГПС після трансплантації печінки не завжди буває повним (повне лише у 80 % пацієнтів) і може тривати 6 місяців і більше [Ильченко, 2009].

Залишаються суперечливими дані про залежність рівня респіраторних змін від ступеня ураження гепатоцитів при хронічних дифузних захворюваннях печінки. За результатами наших попередніх досліджень у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом було встановлено виражений дисбаланс газового складу артеріальної крові та наявність ознак гіпоксемії [Криницька, Кліщ, 2012], що зробило актуальним вивчення морфометричних показників легень у тварин з вищевказаною патологією.

Метою нашої роботи було проаналізувати морфометричні показники легень у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом.

### Матеріали та методи

Досліди проводили на 58 безпородних щурах-самцях масою 180-220 г. В процесі моделювання патології 10 тварин загинуло.

Першу експериментальну модель гепатопульмонального синдрому ми створювали шляхом накладання подвійної лігатури на загальну жовчеву протоку і подальшого її пересічення скальпелем [Fallon et al., 1997]. Тварин анестезували внутрішньоочеревинним введенням тіопенталу натрію в дозі 40 мг/кг маси тварини. Виконавши розріз під мечовидним відростком, загальну жовчеву протоку відділяли від розташованих поруч тканин, накладали подвійну лігатуру, вище і нижче місця планованого перетину. Потім загальну жовчеву протоку пересікали скальпелем. В контрольній групі № 1 тварин загальна жовчна протока була відділена від тканин, але не пересікалася. Післяопераційна рана поширено, наглухо зашивалася. На 31 добу після операції тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом.

Друга експериментальна модель ГПС була створена шляхом 8-тижневого внутрішньошлункового введення олійного розчину  $CCl_4$  (400 г на 1 л) в дозі 0,5 мл на

100 г маси тіла тварини в перший день експерименту, 0,3 мл на 100 г на третій день експерименту і далі кожного третього дня до закінчення експерименту 0,3 мл на 100 г. Додатково в раціон щурів було введено суміш кукурудзяної муки, смальцю та розчин алкоголю. Контрольна група тварин №2 перебувала на стандартному раціоні віварію і отримувала внутрішньошлунково оливкову олію в еквівалентній кількості [Zhang et al. 2007].

Утримання тварин та експерименти проводилися у відповідності до положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" [European convention, 1986].

Для гістологічних досліджень шматочки легень фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну та заливали в парафінові блоки. Готували гістологічні зрізи завтовшки 5-6 мкм та фарбували їх гематоксиліном та еозином. Вивчаючи тканину легень визначали наступні морфометричні параметри: ширина міжальвеолярної перегородки (ШМП), об'ємна частка пневматизованого простору (ОЧПП), відносна площа кровоносних судин (ВПКС), відносна товщина стінки дрібних бронхів (ВТСБ), відносна товщина судинної стінки дрібних артерій (ВТСС), відносний об'єм легеневої тканини з незмінною архітектурою, зони емфіземи, ателектазів, дистелектазів. Внутрішній діаметр артеріол, гемокапілярів, венул визначали на гістологічних препаратах, фарбованих за ван-Гізон [Автандилов, 2002].

Результати оброблено параметричними методами варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента.

### Результати. Обговорення

Динаміку змін досліджуваних нами морфометричних параметрів елементів паренхіми і строми легень у піддослідних тварин ілюструють дані, представлені в таблиці 1.

Змодельований гепатопульмональний синдром супроводжувався суттєвою структурною перебудовою легеневої паренхіми, при цьому зростав обсяг патологічно змінених ділянок при одночасному зменшенні відносної частки легеневої тканини із збереженою архітектурою. Величина останнього показника у щурів першої експериментальної групи (на 31 добу після перев'язки загальної жовчної протоки) зменшувалася на 29,3 % відносно контрольної групи щурів №1, у щурів другої експериментальної групи (після 8-тижневого введення тетрахлорметану) - на 51,0 %. В обох випадках різниця між значеннями морфометричного показника у контрольних і досліджуваних групах була статистично достовірною -  $p < 0,001$ . Відносна частка емфізематозно зміненої легеневої тканини у тварин на 31 добу після перев'язки загальної жовчної протоки більша на 8,7 %. При введенні тетрахлорметану цей параметр зростав на 15,3 %. Одночасно інтенсифікувалася і відносна частка ателектазів та дистелектазів - відповідно на

**Таблиця 1.** Гістоморфометрична характеристика легень щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом ( $M \pm m$ ).

| Морфометричні показники  | Досліджувані групи         |                                  |                            |  |
|--|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|--|
|  | Контрольна група №1 (n=12) | Експериментальна група №1 (n=12) | Контрольна група №2 (n=12) | Експериментальна група №2 (n=12)             |
| Відносна частка легеневої тканини з незміненою архітектурою, % | 80,00±1,45                 | 50,70±1,01<br>$p_1 < 0,001$      | 79,60±1,82                 | 28,60±1,35<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,001$ |
| Відносна частка емфізематозно зміненої легеневої тканини, %    | 5,70±0,21                  | 14,40±0,19<br>$p_1 < 0,001$      | 5,20±0,16                  | 20,50±0,35<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,001$ |
| Відносна частка ателектазів, %                                 | 4,25±0,11                  | 15,0±0,23<br>$p_1 < 0,001$       | 5,35±0,18                  | 26,73±0,89<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,001$ |
| Відносна частка дистелектазів, %                               | 10,05±0,15                 | 19,90±0,35<br>$p_1 < 0,001$      | 9,85±0,11                  | 24,10±0,54<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,001$ |
| Відносна площа кровоносних судин, %                            | 9,83±0,37                  | 21,40±0,76<br>$p_1 < 0,001$      | 9,90±0,40                  | 14,82±0,54<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,001$ |
| Відносна товщина стінки дрібних бронхів, %                     | 14,40±0,31                 | 18,60±0,71<br>$p_1 < 0,001$      | 14,60±0,22                 | 21,50±0,82<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,05$  |
| Ширина міжальвеолярної перегородки, мкм                        | 23,40±0,54                 | 35,33±1,06<br>$p_1 < 0,001$      | 23,50±0,68                 | 29,80±0,89<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,01$  |

**Примітки:** 1.  $p_1$  - різниця достовірна у порівнянні з контрольними тваринами; 2.  $p_2$  - різниця достовірна у порівнянні з ураженими тваринами.

**Таблиця 2.** Морфометричні показники гемомікроциркуляторного русла легень щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом ( $M \pm m$ ).

| Морфометричні показники               | Досліджувані групи         |                                  |                            |  |
|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|--|
|                                       | Контрольна група №1 (n=12) | Експериментальна група №1 (n=12) | Контрольна група №2 (n=12) | Експериментальна група №2 (n=12)             |
| Внутрішній діаметр артеріол, мкм      | 20,50±0,46                 | 53,32±1,04<br>$p_1 < 0,001$      | 20,83±0,35                 | 40,85±1,14<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,001$ |
| Внутрішній діаметр гемокапілярів, мкм | 7,80±0,12                  | 26,52 ±0,61<br>$p_1 < 0,001$     | 7,62±0,16                  | 16,80±0,54<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,001$ |
| Внутрішній діаметр венул, мкм         | 28,02±1,08                 | 47,93±1,71<br>$p_1 < 0,001$      | 29,22±1,15                 | 40,15±1,39<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,01$  |

**Примітки:**  $p_1$  - різниця достовірна у порівнянні з контрольними тваринами;  $p_2$  - різниця достовірна у порівнянні з ураженими тваринами.

10,7 % та 9,8 % у експериментальній групі № 1 і на 21,4 % та 14,2 % у групі № 2. Слід зазначити, що різниця між величинами відносних часток патологічно зміненої легеневої тканини (емфізема, ателектази, дистелектази) була достовірна у порівнянні з контрольними тваринами в обох досліджуваних групах ( $p < 0,001$ ).

Істотні зміни відзначалися і з боку елементів строми легень. Зокрема зростала відносна площа кровоносних судин - на 11,6 % у щурів експериментальної групи № 1 і на 4,9 % у тварин експериментальної групи № 2, при цьому відмінність була статистично достовірною у групах контролю та експериментальних групах ( $p < 0,001$ ). Такі пертурбації є, ймовірно, відображенням гемодинамічних розладів та явищ ангиогенезу, які супроводжували гепатопульмональний синдром.

Набряк сполучнотканинних елементів, їх клітинна інфільтрація, а також процеси фіброзу в інтерстиції легень обумовили зростання відносної товщини стінок дрібних бронхів (на 3,3 % у щурів експериментальної групи № 1 і на 6,9 % у щурів експериментальної групи № 2) і ширини міжальвеолярних перегородок (на 51 % і на 26,8 % відповідно).

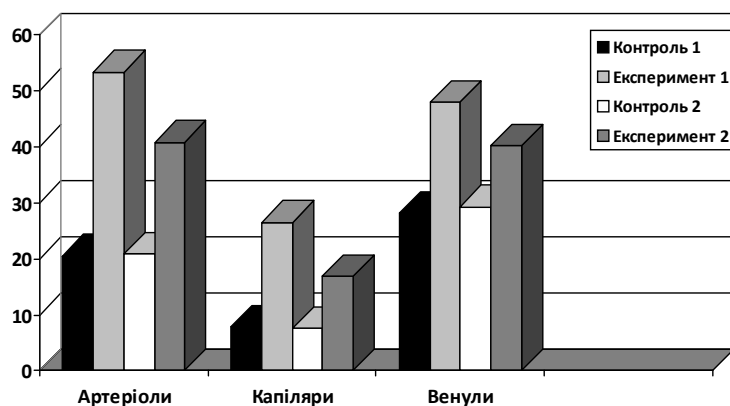
Порушення легеневого кровотоку, які спостеріга-

лися при гепатопульмональному синдромі, найбільш активно проявлялися на рівні гемомікроциркуляторного русла, що об'єктивно підтверджують результати морфометричного дослідження, відображені у таблиці 2.

В обох досліджуваних групах відмічалася збільшення ємності гемомікроциркуляторного русла легень, індикатором цього було зростання внутрішніх діаметрів усіх вивчених нами судин. Однак більш інтенсивно це зростання виражалося у щурів на 31 добу після перев'язки загальної жовчевої протоки (рис. 1).

Встановлено, що у піддослідних тварин експериментальної групи № 1 внутрішній діаметр артеріол збільшувався в 2,6 раза, у гемокапілярах він зростав у 3,4 раза, а у венулах - в 1,7 раза. У експериментальній групі № 2 числові величини перелічених вище морфометричних параметрів змінювалися відносно контролю аналогічним чином. При цьому внутрішній діаметр артеріол інтенсифікувався у 2 рази, у гемокапілярах прогресія складала 2,2 раза, внутрішній діаметр венул збільшився в 1,4 раза. Відмінність між діаметрами усіх вивчених судин була достовірна у порівнянні з контрольними тваринами в обох досліджуваних групах ( $p < 0,001$ ).

Співставляючи значення проаналізованих морфометричних показників легеневої тканини і судин гемомікроциркуляторного русла легень в обох експериментальних групах, встановлено, що всі вони статистично достовірно відрізняються між собою ( $p < 0,05 \dots 0,001$ ). Порівняння також свідчить про більш значне ураження паренхіми легень при моделюванні гепатопульмонального синдрому шляхом введення  $CCl_4$ , в той час як судинні реакції були інтенсивніші при відтворенні моделі, яка передбачає механічне пересічення жовчної протоки.



**Рис. 1.** Зміни показників гемомікроциркуляторного русла легень експериментальних тварин у мкм.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Модельований ГПС супроводжується суттєвими змінами гістоморфометричних параметрів легеневої тканини, що вказує на її глибокі морфофункціональні зміни. Якісний характер цих змін проявляється ушкодженням паренхіми, при цьому інтенсивність ураження є більш вираженою при моделюванні ГПС шляхом вве-

дення тетрахлорметану. Одночасно мають місце розлади гемомікроциркуляції, в першу чергу на рівні артеріол і капілярів, при цьому більш виражені гемодинамічні розлади спостерігалися при моделюванні ГПС шляхом пересікання жовчної протоки. У перспективі планується вивчення ультраструктурних змін респіраторного відділу легень для більш глибокого вивчення механізмів розвитку гепатопульмонального синдрому.

## Список літератури

- Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов - М.: Медицина, 2002. - 240 с.
- Вірусні гепатити і рак печінки / [Андрейчин М. А., Дрижак В. І., Рябконов О. В., Копча В. С.] // ТДМУ, Укрмедкнига, 2010. - 187 с.
- Гепатопульмональный синдром: состояние проблемы / [Ельченко Л. Ю., Федоров И. Г., Карабиненко А. А. и др.] // СТМ. - 2009. - №1. - С. 84 - 88.
- Денисюк Я. С. Сучасні погляди на проблему алкогольної хвороби печінки (етіологія, патогенетичні механізми, клінічні прояви, принципи діагностики) / Я. С. Денисюк, М. А. Бичков // Гепатологія. - 2009. - №4. - С. 4 - 15.
- Криницька І. Я. Зміни газового складу артеріальної крові у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом / І. Я. Криницька, І. М. Кліш // Вісник наукових досліджень. - 2012. - № 4 (69). - С. 72 - 75.
- Лікування хворих на хронічний гепатит С / [Вовк А. Д., Соляник І. В., Янченко В. І., Дьяченко П. А.] // Сімейна медицина. - 2006. - № 1. - С. 17 - 19.
- Стан системи кровообігу у хворих на дифузні ураження печінки: огляд сучасної літератури та опис власного клінічного випадку / [Абрагамович О. О., Котовська М. Л., Абрагамович М. О., Абрагамович У. О.] // Львівський медичний часопис. - 2011. - Т. XVII, № 3. - С. 114 - 125.
- Степанов Ю. М. Легалон в терапії хронічних захворювань печінки / Ю. М. Степанов, В. И. Залевский // Сучасна гастроентерологія. - 2007. - № 6(38). - С. 14 - 21.
- Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and hepatopulmonary syndrome / M. B. Fallon, G. A. Abrams, J. W. McGrath [et al.] // Am. J. Physiol. - 1997. - Vol. 272. - P. 779 - 784.
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. - Council of Europe. Strasbourg. - 1986. - № 123. - 52 p.
- Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France / C. Taille, J. Cadranel, A. Bellocq [et al.] // Transplantation. - 2003. - Vol. 75. - P. 1482 - 1489.
- Multiple pathogenic factor-induced complications of cirrhosis in rats: A new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia / Hui-Ying Zhang, De-Wu Han, Zhong-Fu Zhao [et al.] // World J. Gastroenterology. - 2007. - Vol. 13(25). - P. 3500 - 3507.
- Roberts K. E. Genetic risk factors for hepatopulmonary syndrome in patients with advanced liver disease / K. E. Roberts, S. M. Kawut, M. J. Krowka // Gastroenterology. - 2010. - Vol. 139. - P. 130 - 139.
- Rodriguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome - a liver-induced lung vascular disorder / R. Rodriguez-Roisin, M. J. Krowka // The New England Journal of Medicine. - 2008. - Vol. 358, № 22. - P. 2378 - 2387.
- Two cases of hepatopulmonary syndrome with improved liver function following long-term oxygen therapy / K. Y. Fukushima, H. Yatsushashi, A. Kinoshita [et al.] // J. Gastroenterology. - 2007. - Vol. 42 - P. 176 - 180.

*Криницька І. Я., Орел Ю. Н.*

## МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕГКИХ У КРЫС С МОДЕЛИРОВАННЫМ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

**Резюме.** В эксперименте на крысах с двумя моделями гепатопульмонального синдрома проведено исследование морфометрических показателей легких. Результаты проведенного исследования указывают на глубокие морфофункциональные изменения легких, которые проявились повреждением паренхимы и стромы легких, расстройствами гемомикроциркуляции, в первую очередь на уровне артериол и капилляров.

**Ключевые слова:** морфометрия, легкие, гепатопульмональный синдром.

*Krynytska I. Ya., Orel Y. M.*

## MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE LUNGS IN RATS WITH MODULATED HEPATOPULMONARY SYNDROME

**Summary.** In experiments on rats with two models of hepatopulmonary syndrome the morphometric parameters of the lungs were studied. Results of the investigation indicate a pronounced morphofunctional changes of the lungs: damage of parenchyma and stroma, disorders of hemomicrocirculation, primarily at the level of arterioles and capillaries.

**Key words:** morphometry, lungs, hepatopulmonary syndrome.

Стаття надійшла до редакції 20.09.2012 р.

© Дуло О.А.

УДК: 613.1:796/799-053.7(477.87)

Дуло О.А.

ДВНЗ "Ужгородський національний університет", кафедра фізичної реабілітації (м. Ужгород, вул. Підгірна, 46 Закарпатська обл., Україна, 88000)

## ВИВЧЕННЯ РІВНЯ ФІЗИЧНОГО ЗДОРОВ'Я ДІВЧАТ ГІРСЬКИХ РАЙОНІВ ЗАКАРПАТТЯ ЗА МЕТАБОЛІЧНИМ РІВНЕМ АЕРОБНОГО ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

**Резюме.** Робота присвячена вивченню рівня фізичного здоров'я дівчат 16-20 років, які проживають у гірських районах Закарпаття. Встановлено, що рівень аеробної продуктивності, який відображає фізичне здоров'я, у дівчат у середньому відповідає "відмінному" незалежно від соматотипу. Найвищий рівень аеробної продуктивності за відносною величиною максимального споживання кисню виявлено у представниць ендомезоморфного соматотипу, а найнижчий - мезоектоморфного та екторморфного.

**Ключові слова:** фізичне здоров'я, аеробна продуктивність, фізична працездатність, соматотип.

### Вступ

Відповідно до існуючих концепцій про фізичне здоров'я його інтегральними показниками виступає аеробна продуктивність організму [Купер, 1989; Апанасенко, 1999; Astrand, 1960]. Тому соматичне здоров'я конкретної особи слід оцінювати за фізіологічними показниками, які відображають максимально можливий метаболічний рівень аеробних процесів енергозабезпечення. Для оцінки аеробних процесів енергозабезпечення життєдіяльності організму рекомендують використовувати такі показники як максимальне споживання кисню або поріг анаеробного обміну (ПАНО) [Апанасенко, 1999; Мильнер, 2000].

Формування фізичного здоров'я відбувається під впливом ендогенних та екзогенних чинників [Сарафінюк, 2009]. Причому тривалий вплив екзогенних чинників може викликати в організмі зміни генетичного характеру. Тому національні та популяційні відмінності морфофункціональних показників стимулюють науковців до пошуку відносних стандартів для жителів окремих регіонів [Шінкарук-Диковицька, 2008; Андрійчук, 2009; Гунас, 2010]. Зокрема в Україні існують території з екологічними особливостями, які визначають гормональний статус мешканців цих регіонів, соматометричні параметри, окремі компоненти соматотипу, компонентний склад маси тіла, функціональний стан [Пилипонова, 2011]. Одним з таких регіонів є Закарпаття. Тому, для здійснення об'єктивного аналізу стану фізичного здоров'я осіб різного віку і статі необхідно чітко визначити, які значення й межі фізіологічних коливань показників аеробної продуктивності організму залежно від соматотипу, притаманні здоровому населенню Закарпатської області.

З огляду на вищевикладене мета даної роботи полягала у визначенні аеробних можливостей дівчат гірських районів Закарпатської області залежно від соматотипу.

### Матеріали та методи

Проведено порівняльний аналіз рівня фізичного здоров'я у дівчат постпубертатного періоду онтогенезу віком від 16 до 20 років. Кількість дівчат з гірських районів

Закарпатської області становила 118 осіб (53,6%). Рівень фізичного здоров'я оцінювали за показниками аеробної продуктивності, а саме вимірювали фізичну працездатність ( $PWC_{170}$ ), максимальне споживання кисню ( $VO_{2max}$ ), використовуючи метод велоергометрії. Для оцінки рівня аеробної продуктивності використовували оціночну шкалу Я.П. Пярната [1983]. Соматотип визначали за методом Хіт-Картера, який вважається універсальним, тому рекомендується для обстежень людей різної расової приналежності, різної статі, широкого вікового діапазону (від 14 до 70 років), а також забезпечує трьохкомпонентну (жирового, м'язового та кісткового компоненту) антропометричну оцінку. За допомогою даного методу можна кількісно оцінити перевагу: ендоморфії, або відносного ожиріння; мезоморфії, або відносного розвитку скелетно-м'язової системи; екторморфії, або відносної лінійності (витягнутість тіла). Кожен компонент визначався в незмінній послідовності: ендоморфія - мезоморфія - екторморфія, які виражаються числовими значеннями (антропометричними похідними) з точністю до однієї десятої. За методом Хіт-Картера соматотип визначається графічним способом, або ж алгоритмом. Оскільки за алгоритмом вираховувати соматотип зручніше, нами був застосований саме цей спосіб.

### Результати. Обговорення

Абсолютне значення  $PWC_{170}$  дівчат гірської місцевості становило в середньому  $538,7 \pm 39,8$  кгм·хв<sup>-1</sup>, а відносний -  $10,3 \pm 0,52$  кгм·хв<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>. Абсолютна величина максимального споживання кисню дорівнювала  $2155,83 \pm 59,66$  мл · хв<sup>-1</sup>, а відносна -  $41,7 \pm 0,46$  мл · хв<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>. Рівень аеробної продуктивності за відносною величиною максимального споживання кисню у дівчат гірських районів за Я.П. Пярнатом відповідає "відмінному". Слід відзначити, що для оцінки аеробної продуктивності останнім часом застосовують поняття "безпечний рівень здоров'я", яке оцінюють за відносним показником  $VO_{2max}$ . Для жінок "безпечний рівень здоров'я" знаходиться на межі  $35,0$  мл·хв<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>. Середнє значення відносного показника максимального споживання



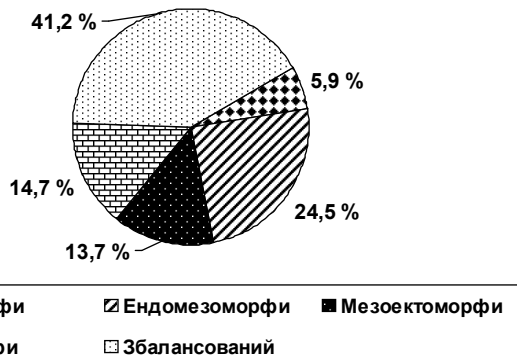


Рис. 1. Співвідношення чисельності представниць різних соматотипів гірських районів у %.

кисню у дівчат гірських районів перевищує "безпечний рівень здоров'я" і становить  $41,7 \cdot 0,46 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ .

У досліджуваних дівчат за методом Хіт-Картера визначили соматотип і умовно розподілили їх на п'ять груп: з екторморфним соматотипом, ендоморфним соматотипом, ендомезоморфним соматотипом, мезоекторморфним соматотипом, зі збалансованим соматотипом. Розподіл дівчат гірських районів за соматотипами у відсотковому відношенні поданий на рис. 1. Найбільшу кількість дівчат виявлено зі збалансованим соматотипом (41,2%), найменша із ендоморфним соматотипом (5,9%). Результати досліджень фізичної працездатності та максимального споживання кисню відображені у таблиці 1.

Значення абсолютного показника  $PWC_{170}$  у представниць ендомезоморфного соматотипу у середньому на 17,1% перевищує значення представниць зі збалансованим соматотипом ( $p < 0,05$ ). Середня величина  $PWC_{170}$  представниць ендомезоморфного соматотипу в 2,5 рази перевищує середнє значення представниць екторморфного соматотипу ( $p < 0,01$ ). Виявлено також вірогідну перевагу (в 2,33 рази) значення абсолютного показника  $PWC_{170}$  представниць ендомезоморфного соматотипу над середнім значенням представниць мезоекторморфного соматотипу і над значенням представниць ендоморфного соматотипу (на 10,6%). Середні значення  $PWC_{170 \text{ абс.}}$  представниць ендоморфного та збалансованого соматотипів між собою вірогідно не відрізняються.

Таблиця 1. Фізична працездатність ( $PWC_{170}$ ) і аеробна продуктивність організму дівчат гірських районів Закарпаття залежно від соматотипу.

| Показники   | Середнє значення, $M \pm m$ |                      |                               |                              |                                |
|---|-----------------------------|----------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
|   | ендоморфи (n=6)             | ендомезоморфи (n=25) | мезоекторморфи (n=14)         | ектоморфи (n=15)             | збалансований соматотип (n=42) |
| $PWC_{170}$ , $\text{кгм} \cdot \text{хв}^{-1}$                                   | $691,3 \pm 24,7^*$          | $764,3 \pm 25,23$    | $328,0 \pm 12,97^{**\oplus}$  | $304,6 \pm 14,4^{*\oplus}$   | $652,76 \pm 28,4^{\#}$         |
| $PWC_{170 \text{ абс.}}$ , $\text{кгм} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ | $11,9 \pm 1,2$              | $13,79 \pm 0,75$     | $9,7 \pm 0,59^{\oplus}$       | $6,8 \pm 0,81^{*\&}$         | $11,6 \pm 0,74^{\#}$           |
| $VO_2$ , $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1}$   | $2415,2 \pm 60,4$           | $2539,3 \pm 82,7$    | $1797,6 \pm 42,06^{**\oplus}$ | $1757,8 \pm 41,2^{**\oplus}$ | $2349,7 \pm 58,25$             |
| $VO_2$ , $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$                    | $41,4 \pm 2,3$              | $45,2 \pm 1,93$      | $38,1 \pm 2,11^{\#}$          | $39,3 \pm 1,97^{\#}$         | $41,8 \pm 1,8$                 |
| Маса тіла, $\text{кг}$  | $58,3 \pm 1,86$             | $56,2 \pm 1,74$      | $47,2 \pm 1,82^{**\oplus}$    | $44,7 \pm 1,68^{**\oplus}$   | $56,2 \pm 1,76$                |

Примітки: Вірогідність відмінності середніх значень ( $p < 0,05$ ): \* - відносно ендоморфного соматотипу; # - відносно ендомезоморфного соматотипу; & - відносно мезоекторморфного соматотипу;  $\oplus$  - відносно збалансованого соматотипу.

Так само середні значення  $PWC_{170 \text{ абс.}}$  представниць мезоекторморфного та екторморфного соматотипів вірогідно не відрізняються.

Дослідження фізичної працездатності за відносною величиною  $PWC_{170}$  засвідчило вірогідно нижчий рівень даного показника у представниць екторморфного соматотипу порівняно зі значеннями представниць інших соматотипних груп. У представниць ендоморфного соматотипу середнє значення  $PWC_{170 \text{ відн.}}$  не перевищує середню величину дівчат ендоморфного соматотипу ( $p < 0,05$ ), у той час як у дівчат збалансованого і ендомезоморфного соматотипу існує вірогідна різниця, яка становить 18,9% ( $p < 0,05$ ). Середнє значення  $PWC_{170 \text{ відн.}}$  у представниць ендомезоморфного соматотипу перевищує значення представниць мезоекторморфного соматотипу на 42,2% ( $p < 0,05$ ), а представниць екторморфного соматотипу в 2,03 рази ( $p < 0,05$ ). У представниць ендоморфного та ендомезоморфного соматотипів середні значення  $PWC_{170 \text{ відн.}}$  не мають між собою вірогідної відмінності ( $p > 0,05$ ).

Особливості прояву аеробної продуктивності у представниць гірських районів різних соматотипів виявлено також при визначенні відносної величини максимального споживання кисню (див. табл. 1). Звертає на себе увагу те, що середні значення відносного показника максимального споживання кисню відповідають "відмінному" рівню аеробної продуктивності в усіх соматотипних групах. Найнижчі середні значення  $VO_{2 \text{ макс відн.}}$  спостерігаються у представниць гірських районів мезоекторморфного та екторморфного соматотипів і між собою вірогідно не відрізняються ( $p > 0,05$ ). Найвище середнє значення  $VO_{2 \text{ макс відн.}}$  мають представниць ендомезоморфного соматотипу -  $45,2 \cdot 1,93 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ . Середні величини показника  $VO_{2 \text{ макс відн.}}$  дівчат гірських районів з ендоморфним, ендомезоморфним та збалансованим соматотипом між собою вірогідно не відрізняються ( $p > 0,05$ ).

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати досліджень свідчать про те, що фізич-

не здоров'я дівчат гірських районів Закарпаття незалежно від соматотипу перевищує "критичний рівень" за Г.Л. Апанасенком (1999) і відповідає "відмінному" за критеріями Я.П. Пярната (1983).

2. Кількісний аналіз рівня фізичного здоров'я у дівчат гірських районів за відносною величиною максимального споживання кисню свідчить про переваги

представниць ендомезоморфного соматотипу. Найнижчий рівень серед представниць інших соматотипів зареєстровано в мезоектоморфів.

Перспективним є подальше вивчення, які значення й межі фізіологічних коливань показників аеробної продуктивності організму залежно від соматотипу, притаманні здоровому населенню інших областей.

### Список літератури

- Андрійчук В.М. Порівняльна характеристика соматометричних параметрів тіла чоловіків першого зрілого періоду мешканців різних природно-географічних зон України / В.М. Андрійчук // Biomedical and biosocial anthropology. - Вінниця, 2009. - № 3. - С. 111-114.
- Апанасенко Г.Л. Проблемы управления здоровьем человека / Г.Л. Апанасенко // Наука в олимпийском спорте: специальный выпуск. - 1999. - С. 56-60.
- Гунас І.В. Взаємозв'язки сонографічних параметрів нирок із антропо-соматометричними показниками здорових міських юнаків та дівчат Поділля з екторморфним соматотипом / І.В. Гунас, Ю.Г. Шевчук, Д.Б. Болюх // Вісник морфології. - 2010. - №2. - С. 437. - 441.
- Купер К. Аэробика для хорошего самочувствия / К. Купер; [пер. с англійсько-го]. - Москва: Физкультура и спорт, 1989. - 224 с.
- Мильнер Е.Г. Пути повышения эффективности оздоровительной тренировки / Е.Г. Мильнер // Теория и практика физической культуры. - 2000. - № 9. - С. 43-45.
- Пилипонова В.В. Взаємозв'язки між показниками кардіоінтервалографії та антропо-соматотипологічними параметрами у здорових міських юнаків Поділля різних соматотипів / В.В. Пилипонова // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2011. - № 2(13). - С. 98-100.
- Пярнат Я.П. Возрастно-половые стандарты (10-15 лет) аэробной способности человека: автореф. дис. на соискание науч. степени докт. мед. наук: спец. 03.00.13 "Физиология человека и животного" / Я.П. Пярнат. - М., 1983. - 44с.
- Сарафинюк Л.А. Модельні нормативних реокардіографічних показників у дівчат юнацького віку з проміжними соматотипами в залежності від особливостей будови тіла / Л.А. Сарафинюк // Світ медицини та біології. - 2009. - № 1. - С. 78-85.
- Шінкарук-Диковицька М.М. Кореляційні зв'язки показників кардіоінтервалографії з антропометричними і соматотипологічними показниками у дівчаток Поділля з різними типами гемодинаміки / М.М. Шінкарук-Диковицька, В.Г. Черкасов, І.В. Сергета // Світ медицини та біології. - 2008. - №8. - С. 111 - 115.
- Astrand J. Aerobic work capacity in men and women with special reference to age / J. Astrand // Acta Physical. Scand. - 1960. - Vol. 49. - Suppl. 169. - P. 1-92.

**Дуло Е.А.**

### ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕВУШЕК ГОРНЫХ РАЙОНОВ ЗАКАРПАТЬЯ ПО МЕТАБОЛИЧЕСКОМУ УРОВНЮ АЭРОБНОГО ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ

**Резюме.** Работа посвящена изучению уровня физического здоровья девушек 16-20 лет, которые проживают в горных районах Закарпатья. Установлено, что уровень аэробной продуктивности, который отображает физическое здоровье, у девушек в среднем соответствует "отличному" независимо от соматотипа. Наивысший уровень аэробной продуктивности за относительной величиной максимального потребления кислорода выявлено у представительниц эндомезоморфного соматотипа, а самый низкий - мезоектоморфного та екторморфного.

**Ключевые слова:** физическое здоровье, аэробная продуктивность, физическая работоспособность, соматотип.

**Dulo O.A.**

### STUDY THE LEVEL OF PHYSICAL HEALTH OF FEMALES OF MOUNTAINOUS AREA TRANSCARPATIA BY THE METABOLIC LEVEL OF AEROBIC MODE OF PROVIDING OF ENERGY

**Summary.** The work is devoted to the study of the level of physical health of females of the age of 16-20 which are living in the mountainous area Transcarpathia. It is set that the level of aerobic productivity which shows the physical health on the average correspond to "excellent". It is registered the highest level of aerobic productivity by the increase of oxygen consumption in females of endomezomorfic somatic type and the lowest - mezoektomorfic and ektomorfic.

**Key words:** physical health, aerobic productivity, physical capacity, somatic type.

Стаття надійшла до редакції 29.08.2012 р.

© Hunas I. V., Sarafiniuk L. A.

UDC: 618.36-001.18

**Hunas I. V., Sarafiniuk L. A.**

Vinnitsia National Pyrogov Memorial Medical University (56 Pyrogov street, Vinnitsia, Ukraine, 21018)

### STOMACH INFLAMMATION MODELING WITH USE OF PHLOGOGENIC AGENTS

**Summary.** The morphological changes in the stomach membranes when the  $\lambda$ -carrageenan administrated intraperitoneally were studied via the complex of histological, ultramicroscopic, lectin-histochemical and statistical examination methods and described in the

article. It was found that the  $\lambda$ -carrageenan is a strong proinflammatory agent that causes the stomach inflammation when administered and this inflammation corresponds to the acute gastritis according to the morphological features.

**Key words:** stomach membranes, inflammation,  $\lambda$ -carrageenan, acute gastritis.

## Introduction

Erosive and ulcerative, and neoplastic diseases of the stomach are very common and represent the typical pathology in all developed countries. High incidence of these diseases, the steady increasing the number of patients, the need for a balanced differentiated approach to the range of medical schemes require a search for new and better diagnostic methods, including the early diagnosis; all this requires a better understanding of the etiology and pathogenesis issues. Against this background, the role of different examination methods and integrated use of them acquire particular importance [Гомоляко, Бурий, 2009; Саенко и др., 2001; Пальцев и др., 2011; Redeen et al., 2003]. Recently the  $\lambda$ -carrageenan was widely used in the food industry for increasing the shelf life of food products. It is the sulphated polysaccharide separated from the *Chondrus crispus* - commonly called Irish moss or carrageen moss. According to Thanh, 2007, this agent causes the visceral inflammation.

*Objective.* The aim is to set the structural changes of the stomach wall of the rats when the  $\lambda$ -carrageenan administered. The analysis of the morphological changes will be carried out on the basis of this data in order to determine the type of experimental gastritis according to Sydney System.

## Materials and methods

Stomach membranes inflammation modeling was performed in white Wistar rats. According to the American Pharmacists Association (APhA), they are the optimal species for studying the medications for further use in the human treatment because the immune system of rat is the most sensitive to the action of chemicals at the doses compared to the body weight. Thus, the rats as the study object are the most suitable for the drug testing and the modeling of different pathological processes.

The study was conducted on 45 male Wistar rats weighing 220 - 250 g, 10 of which were intact ones, and 35 rats were the experimental group. The animals were on the standard maintenance of animals. To avoid the seasonal and daily fluctuations, all studies were conducted in the autumn at the morning time. Animal testing was conducted according to "Guide for the Use of Laboratory Experimental Animals", Appendix 4, and WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.

Inflammation modeling was conducted by the intraperitoneal administration of 5 mg of  $\lambda$ -carrageenan (Sigma, USA) mixed with 1 ml of isotonic sodium chloride solution per animal. The material collection for the study was conducted on the 1<sup>st</sup>, 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup>, 21<sup>st</sup> and 30<sup>th</sup> days of the experiment by animal's decollation after the an overdose of thiopental anesthesia. The stomach was separated

from the esophagus and duodenum, cleaned up in the saline solution for the further study. Then the fragments of cardiac, fundic and pyloric sections of the stomach were placed into the fixator. The biopsies had been fixed into the formalin solution (4 %, neutral) for conducting the light microscopy, and lectin-histochemical examination methods. The samples had been fixed into the 2,5% glutaraldehyde for receiving the semi-thin sections, and further scanning electron microscopy. After the dehydration the samples had been placed into the wax and the epoxy based on generally accepted methods. The paraffin sections were stained with the hematoxylin according to Carazzi's and Ehrlich's techniques, and the eosin according to van Gieson Staining Protocol, and the Alcian blue stain with eosin stain, and the Schiff's reagent. Using the immunohistochemistry, the samples additionally had been stained according to Mayer's hematoxylin protocol. Peanut agglutinin (PNA) and soybean agglutinin (SBA) had been used for conducting the lectinochemical method. The semi-thin sections had been stained with toluidine blue and polychromatic dye.

## Results. Discussions

On the 1<sup>st</sup> day of the experiment it was established that visually the mucosa (comparing to the intact group of animals) was thickened, tumefied, and hyperemic. Its surface was covered by the mucosal masses that formed a kind of conglomerates, and the mucous layer itself became thinner significantly, at some parts of the stomach it was out completely. There were the multiple hemorrhages in the lamina propria of mucosa. The epithelial layer of gastric mucosa was presented by the glandular mucosa with a simple cylindrical epithelium that was desquamated at the microscopic examination, and the multiple erosions were formed on those places. After the scanning electron microscopy it was established that in the mucous cells of gastric mucosa, in the basal section, there was the polymorphism of the nuclei, and on the 2<sup>nd</sup> day there was the atrophy, and on the 7<sup>th</sup> day there was the reduction of granular endoplasmic reticulum. The granular endoplasmic reticulum itself reacted by the size reduction of tubules, the number and size of ribosomes, and the proper volume. The reduction in functional activity of Golgi apparatus appeared in its morphological changes, namely: the size reduction with the component reduction, the loss of secretory granules and vacuoles. The number of secretory granules that were in the apical part of mucous cell, comparing to the control group of animals, was significantly reduced. The number of plasma cells, which were mostly in the lamina propria, was significantly reduced that means the decrease of immune response due to the reduction of IgA synthesis, and lysozyme, and other antibacterial factors.

The lamina propria itself was built of the loose connective tissue. There was the stratification of fibrous component in it. The mast cells prevailed in the cellular composition. The spasm of the resistive unit was typical for the elements of the microcirculatory bed. The average value of diameter of lumens decreased by 20%. The venules reacted by the dilatation, the lumens had the uneven contour. The average value of diameter of capillaries lumens was higher than in the intact group by 15% that, in our opinion, was related to the local regulatory effect of biologically active substances (histamine, heparin), which were exempted due to the degranulation of mast cells.

The lymphatic vessels of lamina propria of gastric mucosa were in the dilatation. Their lumens were filled with the lymphocytes and macrophages. The number of reactive centers increased in the lymphoid nodules. The appearance of plasma cells was noticed along their periphery that means the activation of immune protection system.

The main components of lamina propria of gastric mucosa of rats were the glands that were opened up to the gastric pits. The major glands were predominated quantitatively. The structural components of these glands reacted to the administration of  $\lambda$ -carrageenan in different way in different periods of observation. On the 2<sup>nd</sup> day of the experiment the principal cells had the prismatic shape; their cytoplasm was weakly basophilic. In the basal section there were the granular endoplasmic reticulum and the Golgi apparatus, both partially atrophied; there were also the condensation and mitochondrial swelling that means the functional stress of principal cells. The zymogen granules were in the apical part. Their number has decreased three times comparing to the control group of animals. This is due to the decrease of pepsinogen synthesis, which is then converted into pepsin in an acidic medium. The condensation and mitochondrial swelling had disappeared till the 14<sup>th</sup> day of experiment; the number of zymogen granules increased but had not reached the normal indicator. Thereby we can talk about reversible changes that happened to the mitochondrial structures.

In the parietal cells of main exocrinocytes, conversely, there was the increase of intracellular tubules of tubular-vesicular complexes along the periphery that means the hyperfunction of these cells. These changes were observed from 7<sup>th</sup> to 14<sup>th</sup> days of experiment. The Golgi apparatus and endoplasmic reticulum were mostly reduced in the cells. The number of mitochondria doubled. This was due to the active synthesis of hydrochloric acid. In the basal section of parietal cells the synthesis of bicarbonates decreased due to the strong reduction of Golgi apparatus and endoplasmic reticulum; the bicarbonates entered the blood vessels of lamina propria, then to the basal surface of epithelial cells, and got into the mucus. The thickness of the mucus layer decreased due to this, and as the result the neutralization of aggressive effect of hydrochloric acid also decreased.

The number of secretory granules has decreased three times in the additional mucous cells during the 2<sup>nd</sup> - 14<sup>th</sup> days of experiment; that is the synthesis of secretory granules

of mucins significantly decreased; and the mucus production decreased as a consequence that negatively impacted on the protection of mucosa from the hydrochloric acid effect and affected its immunological properties. The number of secretory granules of mucins reached normal indicator only on the 21<sup>st</sup> day of the experiment. The number and the structure of cervical mucus cells had the negative changes too that later reflected in the rate of regeneration of epithelial cells and the gland in general, and the mucus production. The recovery of number and structure of these cells happened only till the 30<sup>th</sup> day of the experiment.

The morphological changes, which happened in the muscular layer, mostly concerned the microcirculatory vessels that were in the interlayers of loose connective tissue located between the layers of smooth muscle tissue. The reaction of these vessels was similar to the reaction of microcirculatory bed vessels of lamina propria of mucosa with only one difference in terms of renewal of microcirculatory bed elements to the control group of animals. The undifferentiated mesothelial cells prevailed in the serosa from 7<sup>th</sup> to 21<sup>st</sup> days of experiment. This indicates the active regeneration processes that happened during these periods of observation. The proportion between the differentiated and undifferentiated mesothelial cells had recovered only till the 30<sup>th</sup> day of the experiment.

The lectinochemical method found the decrease in the frequency of binding with peanut agglutinin (PNA) in the cardiac section of the stomach from the side of cover-pit epithelium. The increased expression of receptors of PNA was found on the granules of cardiac exocrinocytes of glands. The negative trend was observed for the granules of cervical mucus cells with PNA, and with SBA in the cervical glands in the experimental group of animals. The granules of main exocrinocytes of glands increased the frequency of reaction with PNA, and decreased it with SBA in the experimental group. The surface of parietal exocrinocytes had the strong positive reaction with SBA.

After analyzing the morphological changes that occurred in the stomach membranes during the experiment, we found that they reached the normal indicator only till the 30<sup>th</sup> day of the experiment.

### Conclusions and possibilities of further studies

1. On the basis of the morphological study using the modern integrated methods there was found that the modeled inflammation when the  $\lambda$ -carrageenan administrated in terms of the morphological changes in the stomach membranes causes the pathological processes that correspond to the acute gastritis.

2. The thickness of mucous layer decreased due to the reducing synthesis of secretory granules of mucins in the additional and main mucous cells.

3. In the parietal cells of main exocrinocytes there was found the increase of intracellular tubules of tubular-vesicular complexes along the periphery that means the hyperfunction of these cells.

The renewal of morphological structures in the gastric mucosa happened only till the 30th day of the experiment comparing to the intact group of animals.

Further it is planned to study the phlogogenic agents' effect on the morphological condition of other organs of digestive tract.

### Literature

- Гомоляко І.В. Роль цитологічних методів в діагностичному алгоритмі ерозивно-виразкових і неопластичних захворювань шлунка / І.В. Гомоляко О.М. Бурій // Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія : мат. III симпозіуму Асоціації лікарів-ендоскопістів України. - Т. 1. - Миколаїв, 2009. - С. 34-39.
- Пальцев М.В. Прогноз розвитку гастроентерології і гепатології на ближайшіє 10 лет / М.В. Пальцев, С.В. Грачев, В.Т. Івашкин, Ф.И. Кома-ров [и др.] // Рос. журнал гастроентерології, гепатології, колопроктології. - 2011. - № 4. - С. 7-13.
- Саєнко В.Ф. Особенности диагностики и лечения больных с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с геликобактериозом / В.Ф. Саєнко, І.В. Гомоляко, А.М. Бурій, Ю.А. Диброва [и др.] // Клінічна хірургія. - 2001. - № 6. - С. 14-19.
- Redeen S.F. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and helicobacter pylori infection in a general population sample / S.F. Redeen, K. Petersson, K. Borch // Endoscopy. - 2003. - Vol. 35, № 11. - P. 946-950.
- Thanh T. T. Molecular characteristics and gelling properties of the carrageenan family, preparation of novel carrageenans and their dilute solution properties / T. T. Thanh, Y. Yuguchi, M. Mimura [et al.] // Macromolecular chemistry and physics. - 2007. - Vol. 203 (1). - P. 15-23.

**Гунас І.В., Сарафінюк Л.А.**

### МОДЕЛЮВАННЯ ЗАПАЛЕННЯ ШЛУНКУ З ВИКОРИСТАННЯМ ФЛОГОГЕНІВ

**Резюме.** В статті за допомогою комплексу гістологічних, ультрамікроскопічних, гістохімічних, лектинохімічних та статистичних методів дослідження вивчені морфофункціональні зміни в оболонках шлунку при введенні внутрішньоочередово λ-карагінену. Доведено, що λ-карагінен являє собою сильний флогоген, який при введенні викликає запалення шлунку, що за морфологічними ознаками відповідає гострому гастриту.

**Ключові слова:** оболонки шлунку, запалення, λ-карагінен, гострий гастрит.

**Гунас І.В., Сарафінюк Л.А.**

### МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ ЖЕЛУДКА С ИПОЛЬЗОВАНИЕМ ФЛОГОГЕНОВ

**Резюме.** В статье, используя комплекс гистологических, ультрамикроскопических, гистохимических, лектинохимических и статистических методов исследования, изучены морфофункциональные изменения в оболочках желудка при введении внутриверно λ-карагинена. Установлено, что λ-карагинен представляет собой сильнодействующий флогоген, при введении которого развивается воспалительный процесс, который по морфологическим признакам сходен с острым гастритом.

**Ключевые слова:** оболочки желудка, воспаление, λ-карагинен, острый гастрит.

Стаття надійшла до редакції 21.09.2012 р.

© Сарафінюк Л.А., Кириченко Ю.В., Сухань С.С., Кулібаба С.О.

УДК: 616.12-073.97:796-053.7

**Сарафінюк Л.А., Кириченко Ю.В., Сухань С.С., Кулібаба С.О.**

Кафедра фізичного виховання та лікувальної фізичної культури, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## АМПЛІТУДНІ ПОКАЗНИКИ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ У СПОРТСМЕНІВ І НЕСПОРТСМЕНІВ ЮНАЦЬКОГО ВІКУ

**Резюме.** У статті встановлені особливості амплітудних електрокардіографічних показників у спортсменів високого рівня спортивної кваліфікації та у юнаків, які не займаються спортом.

**Ключові слова:** електрокардіографія, амплітуда, юнаки, спортсмени, волейболісти, легкоатлети, борці, не спортсмени.

### Вступ

Спорт - особливий вид діяльності, поєднаний з регулярними високими (часто екстремальними) фізичними та емоціональними навантаженнями, підвищеними вимогами до здоров'я спортсмена. Провідним ланцюгом, який лімітує ступінь фізичної працездатності спортсмена, є стан серцево-судинної системи (ССС) [Хайретдинова і др., 2010]. Протягом останніх років функціонального стану ССС з використанням оцінки систолічної і діастолічної функції міокарда, електрофізіологічних аспектів роботи серця, стану ендотеліаль-

ної функції, системних вегетативних реакцій у вигляді часових і спектральних показників варіабельності серцевого ритму [Пархоменко і др., 2001; Захарова, Михайлов, 2004; Баевский, 2004; Фролов, 2005; Hettinga, Andrews, 2007; Leijnse et al., 2008] Та цей досвід, в основному, накопичено в рамках первинної і вторинної профілактики кардіологічної патології [Макаров, 2002]. Європейський досвід, який лг у основу рекомендацій Міжнародного Олімпійського комітету, включає як ретельний збір анамнезу так і дані фізикального і електрокардіографічного (ЕКГ) дослідження з виділенням

патологічних шумів серця, змін артеріального тиску, ЕКГ критеріїв гіпертрофії камер серця, ознак ішемії міокарда, вкорочення чи подовження інтервалів QT і PR, шлуночкових і надшлуночкових тахікардій [Corrado et al., 2005]. Особливості ССС визначають рівень можливих спортивних досягнень у будь-якому виді спорту, тому вивчення ЕКГ параметрів актуально і не втрачає практичної значущості. Метою нашого дослідження було встановлення меж довірчих інтервалів та перцентильний розмах амплітудних ЕКГ показників та їх змін у спортсменів та у юнаків, які не займаються спортом.

### Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 267 особи чоловічої статі, з них: 37 волейболістів, 46 борців, 78 легкоатлетів, 1 боксер, 5 футболістів, 2 гребця, 3 плавця, 2 акробата (від першого дорослого розряду до майстрів спорту) та 94 особи, які не займаються спортом. Всі досліджувані були віком від 17 до 21 року та належали до юнацького періоду онтогенезу. Нами було проведено ЕКГ дослідження за допомогою комп'ютерного діагностичного комплексу, що забезпечує одночасну реєстрацію електрокардіограми, фонокардіограми та вимір артеріального тиску. Аналіз отриманих результатів проведено за допомогою програми STATISTICA 5.5 (належить ЦНІТ ВНМУ імені М.І. Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальності розподілів за t-критерієм Стьюдента, а в інших випадках - за допомогою U-критерія Мана-Уїтні.

### Результати. Обговорення

В результаті проведеного ЕКГ дослідження нами визначені межі довірчих інтервалів і перцентильного розмаху амплітудних показників у 12 стандартних відведеннях в юнаків, які займаються тане займаються спортом (мВ) (відповідно, для спортсменів та не спортсменів - довірчі межі для середньої -95,0 % та +95,0 %; а для юнаків волейболістів, борців і легкоатлетів (25,0 percentl та 75,0 percentl). Розмах зубця Р має такі межі: у першому стандартному відведенні - у неспортсменів 0,063-0,070 мВ, в спортсменів загалом 0,067-0,074 мВ, у волейболістів 0,06-0,08 мВ, у борців 0,05-0,08 мВ, у легкоатлетів 0,06-0,09 мВ; в другому стандартному відведенні у неспортсменів 0,100-0,122 мВ, у спортсменів загалом 0,096-0,111 мВ, у волейболістів 0,07-0,14 мВ у борців 0,07-0,12 мВ у легкоатлетів 0,08-0,14 мВ; в третьому відведенні у неспортсменів 0,046-0,068 мВ, спортсменів 0,027-0,046 мВ, волейболістів -0,03-0,09 мВ, борців 0,01-0,06 мВ, легкоатлетів -0,03-0,09 мВ; в відведенні AVR в неспортсменів -0,093- -0,080 мВ, у спортсменів загалом -0,088--0,080 мВ, у волейболістів -0,1--0,07 мВ, у борців -0,09--0,06 мВ, у легкоатлетів -0,11--0,07 мВ; в відведенні AVL в неспортсменів 0,005-0,021 мВ, у спортсменів загалом 0,016-0,028 мВ, у волейболістів -0,03-0,05 мВ, у борців 0-0,05 мВ, у легкоатлетів -0,02-0,05 мВ.; у відведенні AVF для

неспортсменів 0,073-0,094 мВ, у спортсменів загалом 0,063-0,079 мВ, у волейболістів 0,03-0,11 мВ борців 0,04-0,09 мВ та легкоатлетів 0,04-0,11 мВ; в відведенні V1 в неспортсменів -0,009-0,020 мВ, у спортсменів загалом -0,002-0,019 мВ, у волейболістів -0,08-0,05 мВ, у борців -0,03-0,06 мВ, у легкоатлетів -0,04-0,07 мВ; в відведенні V2 в неспортсменів 0,040-0,058 мВ, у спортсменів загалом 0,038-0,054 мВ, у волейболістів 0,01-0,08 мВ, у борців 0,02-0,07 мВ, у легкоатлетів 0,04-0,09 мВ; в відведенні V3 в неспортсменів 0,063-0,076 мВ, у спортсменів загалом 0,067-0,076 мВ, у волейболістів 0,05-0,09 мВ, у борців 0,05-0,08 мВ, у легкоатлетів 0,06-0,09 мВ; в відведенні V4 в неспортсменів 0,064-0,076 мВ, у спортсменів загалом 0,068-0,077 мВ, у волейболістів 0,06-0,09 мВ, у борців 0,05-0,09 мВ, у легкоатлетів 0,06-0,09 мВ; в відведенні V5 в неспортсменів 0,062-0,075 мВ, у спортсменів загалом 0,061-0,071 мВ, у волейболістів 0,05-0,08 мВ, у борців 0,06-0,08 мВ, у легкоатлетів 0,05-0,08 мВ; в відведенні V6 в не спортсменів 0,057-0,067 мВ, у спортсменів загалом 0,057-0,063 мВ, у волейболістів 0,05-0,07 мВ, у борців 0,05-0,07 мВ, у легкоатлетів 0,05-0,07 мВ.

Таким чином, варіабельність меж довірчих інтервалів розмаху зубця Р у спортсменів і неспортсменів у всіх 12 відведеннях не має значних відмінностей, за винятком величини даного показника у відведенні V1, де у групі спортсменів варіабельність у двічі більша, ніж у групі юнаків, які не займаються спортом. Крім того, необхідно відзначити, і між спортсменами різних видів спорту перцентильний розмах зубця Р теж суттєво не відрізняється, лише у в третьому відведенні у борців розмах зубця Р у 2 рази менший, ніж у волейболістів і легкоатлетів.

При порівнянні розмаху зубця Р в першому стандартному відведенні (табл. 1) встановлено, що у юнаків неспортсменів даний показник має менші значення, ніж у загальній групі спортсменів і легкоатлетів (в обох випадках  $p < 0,05$ ). Слід зауважити, що цей показник має менше значення у неспортсменів лише в I стандартному відведенні, а в усіх інших він більший в порівнянні з групами спортсменів. При порівнянні даного показника в II стандартному відведенні встановлено, що він статистично значуще більший у юнаків неспортсменів, ніж у юнаків борців ( $p < 0,05$ ). Потрібно зауважити, що показник розмаху зубця Р в III стандартному відведенні у юнаків неспортсменів більший в порівнянні з іншими представниками вибірки, хоча достовірні відмінності встановлені лише при порівнянні з борцями та загальною групою спортсменів (в обох випадках  $p < 0,01$ ). Нами встановлено, що показник розмаху зубця Р у відведенні AVF у юнаків, які не займаються спортом, достовірно більший, ніж у борців ( $p < 0,05$ ). В інших відведеннях не виявлено жодних достовірних відмінностей і тенденцій.

Аналізуючи результати нашого дослідження встановлено, що розмах зубця Р має достовірні відмінності лише в чотирьох із дванадцяти відведень, зокрема встановлено, що у неспортсменів порівняно із спортсменами загальної групи та окремих видів спорту (бороть-

**Таблиця 1.** Показники розмаху зубця Р в 12 стандартних відведеннях в юнаків, які займаються та не займаються спортом (мВ).

| Відведення | Групи          | M±σ          | Відведення | Групи          | M±σ          |
|------------|----------------|--------------|------------|----------------|--------------|
| I          | неспортсмени   | 0,066±0,019  | V1         | неспортсмени   | 0,005±0,071  |
|            | спортсмени     | 0,071±0,022  |            | спортсмени     | 0,008±0,072  |
|            | волейбол       | 0,069±0,017  |            | волейбол       | -0,008±0,081 |
|            | боротьба       | 0,065±0,022  |            | боротьба       | 0,013±0,063  |
|            | легка атлетика | 0,074±0,024  |            | легка атлетика | 0,013±0,073  |
| II         | неспортсмени   | 0,111±0,055  | V2         | неспортсмени   | 0,049±0,043  |
|            | спортсмени     | 0,104±0,052  |            | спортсмени     | 0,046±0,053  |
|            | волейбол       | 0,107±0,047  |            | волейбол       | 0,041±0,061  |
|            | боротьба       | 0,095±0,050  |            | боротьба       | 0,042±0,050  |
|            | легка атлетика | 0,106±0,056  |            | легка атлетика | 0,053±0,051  |
| III        | неспортсмени   | 0,057±0,053  | V3         | неспортсмени   | 0,069±0,031  |
|            | спортсмени     | 0,037±0,065  |            | спортсмени     | 0,072±0,032  |
|            | волейбол       | 0,038±0,065  |            | волейбол       | 0,075±0,045  |
|            | боротьба       | 0,034±0,054  |            | боротьба       | 0,067±0,031  |
|            | легка атлетика | 0,036±0,072  |            | легка атлетика | 0,073±0,028  |
| AVR        | неспортсмени   | -0,086±0,032 | V4         | неспортсмени   | 0,070±0,030  |
|            | спортсмени     | -0,084±0,029 |            | спортсмени     | 0,073±0,030  |
|            | волейбол       | -0,085±0,026 |            | волейбол       | 0,075±0,040  |
|            | боротьба       | -0,077±0,030 |            | боротьба       | 0,070±0,028  |
|            | легка атлетика | -0,087±0,030 |            | легка атлетика | 0,073±0,027  |
| AVL        | неспортсмени   | 0,013±0,039  | V5         | неспортсмени   | 0,069±0,033  |
|            | спортсмени     | 0,022±0,042  |            | спортсмени     | 0,066±0,031  |
|            | волейбол       | 0,013±0,042  |            | волейбол       | 0,069±0,037  |
|            | боротьба       | 0,023±0,036  |            | боротьба       | 0,065±0,025  |
|            | легка атлетика | 0,025±0,045  |            | легка атлетика | 0,066±0,033  |
| AVF        | неспортсмени   | 0,083±0,051  | V6         | неспортсмени   | 0,062±0,024  |
|            | спортсмени     | 0,071±0,075  |            | спортсмени     | 0,060±0,021  |
|            | волейбол       | 0,074±0,055  |            | волейбол       | 0,061±0,025  |
|            | боротьба       | 0,065±0,048  |            | боротьба       | 0,059±0,021  |
|            | легка атлетика | 0,072±0,062  |            | легка атлетика | 0,060±0,020  |

би) у даний показник має достовірно більші значення, за винятком першого стандартного відведення, де у юнаків, які не займаються спортом, даний амплітудний показник статистично значуще менший, ніж у спортсменів і легкоатлетів.

Нами визначені межі довірчих інтервалів і перцентильного розмаху амплітуди зубця Q в 12 стандартних відведеннях в юнаків, які займаються та не займаються спортом (мВ): в першому стандартному відведенні в неспортсменів -0,042--0,025 мВ, у спортсменів загалом -0,040--0,027 мВ, у волейболістів -0,05-0 мВ, у борців -0,06-0,0 мВ, у легкоатлетів -0,06-0,0 мВ; в другому стандартному відведенні в неспортсменів -0,029--0,014 мВ, у спортсменів загалом -0,035--0,020 мВ, у волейболістів -0,03-0,0 мВ, у борців -0,03-0,0 мВ, у легкоатлетів -0,05-0 мВ; в третьому стандартному відведенні в неспортс-

менів -0,031-0,013 мВ, у спортсменів загалом -0,041--0,025 мВ, у волейболістів -0,05-0,0 мВ, у борців -0,05-0,0 мВ, у легкоатлетів -0,05-0 мВ; у відведенні AVR для неспортсменів -0,394--0,240 мВ, спортсменів загалом -0,427--0,306 мВ волейболістів -0,83-0 мВ, борців -0,67-0,0 мВ, легкоатлетів 0,71-0 мВ; в відведенні AVL в неспортсменів -0,092--0,043 мВ, у спортсменів загалом -0,068--0,038 мВ, у волейболістів -0,06-0 мВ, у борців -0,06-0 мВ, у легкоатлетів -0,07-0 мВ; в відведенні AVF в неспортсменів -0,023--0,009 мВ, у спортсменів загалом -0,040--0,017 мВ, у волейболістів -0,04-0,0 мВ, у борців -0,02-0,0 мВ, у легкоатлетів -0,03-0,0 мВ; у відведенні V1 в неспортсменів -0,083-0,007 мВ, у спортсменів загалом -0,060-0,004 мВ; у відведенні V2 в неспортсменів -0,089-0,028 мВ, у спортсменів загалом -0,024-0,007 мВ; у відведенні V3 у спортсменів загалом -0,002-0,0 мВ; у відведенні V4 в неспортсменів -0,011--0,001 мВ, у спортсменів загалом -0,044-0,008 мВ; у відведенні V5 в неспортсменів -0,047--0,023 мВ, у спортсменів загалом -0,054--0,033 мВ, у волейболістів -0,06-0,0 мВ, у борців 0--0,07 мВ, у легкоатлетів -0,06-0,0 мВ; у відведенні V6 в неспортсменів -0,100--0,067 мВ, у спортсменів загалом -0,106--0,080 мВ, у волейболістів -0,12--0,01 мВ, у борців 0--0,14 мВ, у легкоатлетів -0,15--0,04 мВ.

Варіабельність меж довірчих інтервалів розмаху зубця Q в більшості випадків не відрізняється між загальною групою осіб спортсменів та тих, які не займаються спортом. Але слід відмітити, що межі довірчих інтервалів у відведенні AVL і V1 у неспортсменів вдвічі більші, ніж в загальній групі спортсменів, а у відведенні V2 - в 4 рази, таким чином група спортсменів більш однорідна. Лише в відведенні V4 межі довірчих інтервалів в загальній групі спортсменів в 4 рази більші, ніж у юнаків, які не займаються спортом. При порівнянні перцентильного розмаху амплітуди зубця Q між спортсменами окремих видів спорту значних відмінностей не виявлено.

Необхідно зазначити, що амплітуда зубця Q (табл. 2) в усіх 12 стандартних відведеннях не має відмінностей між спортсменами загальної групи та юнаками, які не займаються спортом, лише у відведенні AVR даний показник достовірно більший у волейболістів в порівнянні з борцями, легкоатлетами та неспортсменами (в усіх випадках  $p < 0,05$ ). В усіх інших відведеннях достовірних відмінностей та тенденцій нами не виявлено.

Нами визначені межі довірчих інтервалів і перцентильного розмаху амплітуди зубця R в 12 стандартних відведеннях: у першому стандартному відведенні у неспор-

**Таблиця 2.** Показники амплітуди зубця Q в 12 стандартних відведеннях в юнаків, які займаються та не займаються спортом (мВ).

| Відведення | Групи          | M±σ          | Відведення | Групи          | M±σ          |
|------------|----------------|--------------|------------|----------------|--------------|
| I          | неспортсмени   | -0,034±0,043 | V1         | неспортсмени   | -0,038±0,217 |
|            | спортсмени     | -0,033±0,043 |            | спортсмени     | -0,028±0,212 |
|            | волейбол       | -0,024±0,033 |            | волейбол       | -0,060±0,358 |
|            | боротьба       | -0,037±0,042 |            | боротьба       | -0,029±0,176 |
|            | легка атлетика | -0,035±0,045 |            | легка атлетика | -0,017±0,148 |
| II         | неспортсмени   | -0,022±0,037 | V2         | неспортсмени   | -0,030±0,285 |
|            | спортсмени     | -0,028±0,051 |            | спортсмени     | -0,009±0,101 |
|            | волейбол       | -0,018±0,031 |            | волейбол       | -0,003±0,013 |
|            | боротьба       | -0,022±0,037 |            | боротьба       | -0,030±0,196 |
|            | легка атлетика | -0,031±0,051 |            | легка атлетика | 0,000±0,001  |
| III        | неспортсмени   | -0,022±0,044 | V3         | неспортсмени   | 0,000±0,002  |
|            | спортсмени     | -0,033±0,052 |            | спортсмени     | -0,001±0,006 |
|            | волейбол       | -0,036±0,056 |            | волейбол       | -0,002±0,008 |
|            | боротьба       | -0,023±0,035 |            | боротьба       | -0,001±0,003 |
|            | легка атлетика | -0,033±0,056 |            | легка атлетика | -0,001±0,006 |
| AVR        | неспортсмени   | -0,317±0,375 | V4         | неспортсмени   | -0,006±0,025 |
|            | спортсмени     | -0,367±0,403 |            | спортсмени     | -0,018±0,172 |
|            | волейбол       | -0,523±0,411 |            | волейбол       | -0,001±0,002 |
|            | боротьба       | -0,296±0,375 |            | боротьба       | -0,009±0,023 |
|            | легка атлетика | -0,347±0,403 |            | легка атлетика | -0,035±0,256 |
| AVL        | неспортсмени   | -0,067±0,119 | V5         | неспортсмени   | -0,035±0,058 |
|            | спортсмени     | -0,053±0,102 |            | спортсмени     | -0,044±0,068 |
|            | волейбол       | -0,051±0,111 |            | волейбол       | -0,035±0,052 |
|            | боротьба       | -0,042±0,048 |            | боротьба       | -0,044±0,063 |
|            | легка атлетика | -0,061±0,119 |            | легка атлетика | -0,046±0,070 |
| AVF        | неспортсмени   | -0,016±0,034 | V6         | неспортсмени   | -0,083±0,080 |
|            | спортсмени     | -0,029±0,077 |            | спортсмени     | -0,093±0,085 |
|            | волейбол       | -0,042±0,142 |            | волейбол       | -0,075±0,067 |
|            | боротьба       | -0,015±0,028 |            | боротьба       | -0,092±0,081 |
|            | легка атлетика | -0,026±0,049 |            | легка атлетика | -0,101±0,086 |

тсменів 0,420-0,519 мВ, спортсменів 0,495-0,581 мВ, волейболістів 0,34-0,64 мВ, борців 0,45-0,78 мВ та легкоатлетів 0,31-0,65 мВ; *в другому стандартному відведенні* у неспортсменів 1,012-1,168 мВ, спортсменів 1,122-1,239 мВ волейболістів 1,01-1,5 мВ, борців 0,81-1,320 мВ та легкоатлетів 0,96-1,41 мВ; *в третьому відведенні* у неспортсменів 0,548-0,742 мВ, спортсменів 0,641-0,791 мВ, волейболістів 0,12-1,09 мВ, борців 0,17-0,82 мВ та легкоатлетів 0,25-1,08 мВ; *у відведенні AVR* в неспортсменів 0,058-0,098 мВ, у спортсменів загалом 0,065-0,091 мВ, волейболістів 0,01-0,15 мВ, у борців 0,02-0,09 мВ, у легкоатлетів 0,02-0,1 мВ; *у відведенні AVL* неспортсменів 0,124-0,175 мВ, у спортсменів загалом 0,148-0,217 мВ, волейболістів 0,07-0,21 мВ борців 0,07-0,23 мВ та легкоатлетів 0,05-0,25 мВ; *у відведенні AVF* у неспортсменів 0,776-0,950 мВ, спортсменів загалом 0,889-1,019 мВ, во-

лейболістів 0,78-1,29 мВ борців 0,53-1,02 мВ та легкоатлетів 0,74-1,23 мВ; *у відведенні V1* в неспортсменів 0,258-0,333 мВ, у спортсменів загалом 0,288-0,354 мВ у волейболістів 0,18-0,36 мВ, борців 0,18-0,39 мВ та легкоатлетів 0,21-0,46 мВ; *у відведенні V2* у неспортсменів 0,555-0,690 мВ, у спортсменів загалом 0,576-0,674 мВ волейболістів 0,37-0,66 мВ борців 0,37-0,67 мВ та легкоатлетів 0,49-0,88 мВ; *у відведенні V3* в неспортсменів 0,738-0,891 мВ, спортсменів загалом 0,772-0,873 мВ, волейболістів 0,58-0,9 мВ, борців 0,55-0,94 мВ та легкоатлетів 0,62-1,09 мВ; *у відведенні V4* в неспортсменів 1,186-1,472 мВ, у спортсменів загалом 1,154-1,357 мВ, у волейболістів 0,7-1,7 мВ, у борців 0,71-1,38 мВ, у легкоатлетів 0,84-1,7 мВ; *у відведенні V5* в неспортсменів 1,801-2,130 мВ, у спортсменів загалом 1,929-2,137 мВ, у волейболістів 1,45-2,400 мВ, у борців 1,61-2,380 мВ, у легкоатлетів 1,58-2,55 мВ; *у відведенні V6* в неспортсменів 1,629-1,891 мВ, у спортсменів загалом 1,770-1,948 мВ, у волейболістів 1,46-2,08 мВ, у борців 1,61-2,15 мВ, у легкоатлетів 1,48-2,37 мВ.

Варіабельність меж довірчих інтервалів розмаху зубця R у спортсменів і неспортсменів у всіх 12 відведеннях не має значних відмінностей, за винятком величини даного показника у другому стандартному відведенні, де у групі юнаків, які не займаються спортом, він удвічі більший, ніж у групі спортсменів. При порівнянні окремих видів спорту встановлено, що варіабельність меж даного показника у відведенні AVR в групі волейболістів вдвічі більша, ніж у борців та легкоатлетів.

Виявлено, що показник амплітуди зубця R (табл. 3) у I відведенні достовірно більший у борців в порівнянні з неспортсменами ( $p < 0,05$ ). Встановлена тенденція до збільшення даного показника у юнаків спортсменів в порівнянні з неспортсменами ( $p = 0,052$ ) та у борців порівняно з легкоатлетами ( $p = 0,052$ ). Слід зауважити, що показник амплітуди зубця R у II відведенні у волейболістів достовірно більший, ніж у неспортсменів та борців ( $p < 0,05$  в обох випадках). Також слід відмітити, що даний показник достовірно більший у легкоатлетів в порівнянні з борцями ( $p < 0,05$ ). Виявлена тенденція до збільшення цього показника у легкоатлетів порівняно з неспортсменами ( $p = 0,052$ ). Нами виявлено, що амплітуда зубця R у III відведенні достовірно менша у борців, ніж у волейболістів та легкоатлетів ( $p < 0,05$  в обох випадках). Встановлено, що у неспортсменів показник амплітуди зубця R у відведенні AVF достовірно менший, ніж у волейболістів і легкоатлетів ( $p < 0,05$  в обох випадках) та статистично значуще менший у борців, ніж у легкоатлетів ( $p < 0,01$ ). Нами встановлено,



**Таблиця 3.** Показники амплітуди зубця R в 12 стандартних відведеннях в юнаків, які займаються та не займаються спортом (мВ).

| Відведення | Групи          | M±σ         | Відведення | Групи          | M±σ         |
|------------|----------------|-------------|------------|----------------|-------------|
| I          | неспортсмени   | 0,470±0,239 | V1         | неспортсмени   | 0,295±0,182 |
|            | спортсмени     | 0,538±0,289 |            | спортсмени     | 0,321±0,221 |
|            | волейбол       | 0,518±0,252 |            | волейбол       | 0,282±0,186 |
|            | боротьба       | 0,577±0,215 |            | боротьба       | 0,302±0,179 |
|            | легка атлетика | 0,523±0,326 |            | легка атлетика | 0,331±0,163 |
| II         | неспортсмени   | 1,090±0,379 | V2         | неспортсмени   | 0,623±0,327 |
|            | спортсмени     | 1,181±0,390 |            | спортсмени     | 0,625±0,329 |
|            | волейбол       | 1,210±0,387 |            | волейбол       | 0,555±0,271 |
|            | боротьба       | 1,062±0,356 |            | боротьба       | 0,550±0,270 |
|            | легка атлетика | 1,220±0,404 |            | легка атлетика | 0,663±0,274 |
| III        | неспортсмени   | 0,645±0,470 | V3         | неспортсмени   | 0,815±0,371 |
|            | спортсмени     | 0,716±0,502 |            | спортсмени     | 0,823±0,339 |
|            | волейбол       | 0,745±0,500 |            | волейбол       | 0,749±0,281 |
|            | боротьба       | 0,538±0,391 |            | боротьба       | 0,763±0,332 |
|            | легка атлетика | 0,786±0,532 |            | легка атлетика | 0,872±0,324 |
| AVR        | неспортсмени   | 0,078±0,097 | V4         | неспортсмени   | 1,329±0,693 |
|            | спортсмени     | 0,078±0,086 |            | спортсмени     | 1,255±0,679 |
|            | волейбол       | 0,082±0,092 |            | волейбол       | 1,315±0,820 |
|            | боротьба       | 0,067±0,082 |            | боротьба       | 1,193±0,653 |
|            | легка атлетика | 0,080±0,082 |            | легка атлетика | 1,284±0,665 |
| AVL        | неспортсмени   | 0,149±0,125 | V5         | неспортсмени   | 1,965±0,799 |
|            | спортсмени     | 0,182±0,231 |            | спортсмени     | 2,033±0,698 |
|            | волейбол       | 0,187±0,220 |            | волейбол       | 1,995±0,667 |
|            | боротьба       | 0,181±0,164 |            | боротьба       | 1,987±0,603 |
|            | легка атлетика | 0,178±0,269 |            | легка атлетика | 2,066±0,746 |
| AVF        | неспортсмени   | 0,863±0,422 | V6         | неспортсмени   | 1,760±0,637 |
|            | спортсмени     | 0,954±0,433 |            | спортсмени     | 1,859±0,595 |
|            | волейбол       | 0,986±0,439 |            | волейбол       | 1,692±0,436 |
|            | боротьба       | 0,788±0,379 |            | боротьба       | 1,830±0,489 |
|            | легка атлетика | 1,017±0,441 |            | легка атлетика | 1,924±0,665 |

що показник амплітуди зубця R у відведенні V1 у легкоатлетів достовірно більший, ніж у юнаків, які займаються волейболом ( $p < 0,05$ ). При дослідженні амплітуди зубця R у відведенні V2 виявлено, що у легкоатлетів він більший, ніж у волейболістів та борців ( $p < 0,05$  в обох випадках). Виявлено, що даний показник у відведеннях V3 і V6 більший у легкоатлетів, ніж у волейболістів (в обох випадках  $p < 0,05$ ).

При порівнянні достовірних відмінностей показника амплітуди зубця R в загальній групі спортсменів та юнаків, які не займаються спортом виявлено, що даний показник має тенденцію до збільшення в загальній групі спортсменів лише в першому стандартному відведенні. В інших відведеннях достовірних відмінностей між даними групами не виявлено. Порівнюючи між собою спортсменів, які займаються певними видами спорту,

ми виявили, що у борців в першому стандартному відведенні показник амплітуди зубця R має тенденцію до збільшення порівняно з легкоатлетами. Слід також відмітити, що даний показник в другому, третьому стандартних відведеннях, відведенні AVF та V2 у борців статистично значуще менший в порівнянні з волейболістами та легкоатлетами. Також встановлено, що в відведеннях V1, V2 та V3 даний показник достовірно більший у легкоатлетів, ніж у волейболістів.

Встановлені межі довірчих інтервалів і перцентильного розмаху амплітуди зубця S в 12 стандартних відведеннях в юнаків, які займаються та не займаються спортом (мВ): *в першому стандартному відведенні* в спортсменів -0,175--0,123 мВ, у спортсменів загалом -0,185--0,147 мВ, у волейболістів -0,26--0,09 мВ, у борців -0,21--0,05 мВ, у легкоатлетів -0,27--0,08 мВ; *в другому стандартному відведенні* в спортсменів -0,137-0,083 мВ, у спортсменів загалом -0,113--0,074 мВ, у волейболістів -0,09-0,00 мВ, у борців -0,18-0,00 мВ, у легкоатлетів -0,19-0,00 мВ; *в третьому стандартному відведенні* в спортсменів -0,087--0,041 мВ, у спортсменів загалом -0,116--0,053 мВ, у волейболістів -0,09-0,00 мВ, у борців -0,1-0,00 мВ, у легкоатлетів -0,11-0,00 мВ; *в відведенні AVR* в спортсменів -0,525--0,343 мВ, у спортсменів загалом -0,530--0,388 мВ, у волейболістів -0,78-0 мВ, у борців -0,85-0,00 мВ, у легкоатлетів -0,85-0,00 мВ; *в відведенні AVL* в спортсменів -0,294--0,201 мВ, у спортсменів загалом -0,327--0,259 мВ, у волейболістів -0,51--0,15 мВ, у борців -0,3--0,05 мВ, у легкоатлетів -0,49--0,12 мВ; *в відведенні AVF* в спортсменів -0,101--0,052 мВ, у спортсменів загалом -0,085-0,048 мВ, у борців -0,11-0,00 мВ, у легкоатлетів -0,14-0 мВ; *в відведенні V1*

в спортсменів -1,054--0,856 мВ, у спортсменів загалом -1,106--0,976 мВ, у волейболістів -1,3--0,88 мВ, у борців -1,2--0,63 мВ, у легкоатлетів -1,27--0,82 мВ; *в відведенні V2* в спортсменів -1,743--1,445 мВ, у спортсменів загалом -1,741--1,528 мВ, у волейболістів -2--1,16 мВ, у борців -1,88--1 мВ, у легкоатлетів -2,23--1,26 мВ; *в відведенні V3* в спортсменів -1,743--1,449 мВ, у спортсменів загалом -1,838--1,641 мВ, у волейболістів -2,19--1,37 мВ, у борців -1,94--1,07 мВ, у легкоатлетів -2,41--1,38 мВ; *в відведенні V4* в спортсменів -1,169--0,934 мВ, у спортсменів загалом -1,180--1,033 мВ, у волейболістів -1,45--0,79 мВ, у борців -1,34--0,68 мВ, у легкоатлетів -1,53--0,84 мВ; *в відведенні V5* в спортсменів -0,699-0,534 мВ, у спортсменів загалом -0,691--0,574 мВ, у волейболістів -0,75-0,32 мВ, у борців -0,75--0,3 мВ, у легкоатлетів -0,99--0,39 мВ; *в відведенні*

**Таблиця 4.** Показники амплітуди зубця S в 12 стандартних відведеннях в юнаків, які займаються та не займаються спортом (мВ).

| Відведення | Групи          | M±σ          | Відведення | Групи          | M±σ          |
|------------|----------------|--------------|------------|----------------|--------------|
| I          | неспортсмени   | -0,149±0,127 | V1         | неспортсмени   | -0,955±0,480 |
|            | спортсмени     | -0,166±0,126 |            | спортсмени     | -1,041±0,435 |
|            | волейбол       | -0,180±0,121 |            | волейбол       | -1,099±0,406 |
|            | боротьба       | -0,131±0,103 |            | боротьба       | -0,956±0,448 |
|            | легка атлетика | -0,178±0,125 |            | легка атлетика | -1,062±0,399 |
| II         | неспортсмени   | -0,110±0,132 | V2         | неспортсмени   | -1,594±0,723 |
|            | спортсмени     | -0,093±0,132 |            | спортсмени     | -1,635±0,712 |
|            | волейбол       | -0,066±0,120 |            | волейбол       | -1,677±0,777 |
|            | боротьба       | -0,105±0,123 |            | боротьба       | -1,416±0,660 |
|            | легка атлетика | -0,103±0,144 |            | легка атлетика | -1,745±0,700 |
| III        | неспортсмени   | -0,064±0,113 | V3         | неспортсмени   | -1,596±0,715 |
|            | спортсмени     | -0,084±0,212 |            | спортсмени     | -1,740±0,657 |
|            | волейбол       | -0,085±0,235 |            | волейбол       | -1,758±0,592 |
|            | боротьба       | -0,074±0,122 |            | боротьба       | -1,524±0,545 |
|            | легка атлетика | -0,096±0,254 |            | легка атлетика | -1,857±0,725 |
| AVR        | неспортсмени   | -0,434±0,442 | V4         | неспортсмени   | -1,051±0,570 |
|            | спортсмени     | -0,459±0,473 |            | спортсмени     | -1,106±0,491 |
|            | волейбол       | -0,305±0,448 |            | волейбол       | -1,077±0,436 |
|            | боротьба       | -0,501±0,455 |            | боротьба       | -1,025±0,501 |
|            | легка атлетика | -0,487±0,480 |            | легка атлетика | -1,177±0,528 |
| AVL        | неспортсмени   | -0,248±0,225 | V5         | неспортсмени   | -0,616±0,401 |
|            | спортсмени     | -0,293±0,227 |            | спортсмени     | -0,632±0,393 |
|            | волейбол       | -0,336±0,224 |            | волейбол       | -0,579±0,382 |
|            | боротьба       | -0,196±0,171 |            | боротьба       | -0,574±0,371 |
|            | легка атлетика | -0,316±0,233 |            | легка атлетика | -0,688±0,420 |
| AVF        | неспортсмени   | -0,076±0,117 | V6         | неспортсмени   | -0,291±0,242 |
|            | спортсмени     | -0,066±0,123 |            | спортсмени     | -0,298±0,239 |
|            | волейбол       | -0,036±0,077 |            | волейбол       | -0,263±0,219 |
|            | боротьба       | -0,071±0,100 |            | боротьба       | -0,255±0,218 |
|            | легка атлетика | -0,084±0,155 |            | легка атлетика | -0,328±0,243 |

V6 в неспортсменів -0,341--0,241 мВ, у спортсменів загалом -0,334--0,263 мВ, у волейболістів -0,34--0,1 мВ, у борців -0,39--0,09 мВ, у легкоатлетів -0,43--0,18 мВ.

Варіабельність меж довірчих інтервалів зубця S в усіх 12 відведеннях у спортсменів і не спортсменів суттєво не відрізняється. Аналізуючи однорідність груп спортсменів різних видів спорту за перцентильним розмахом амплітуди зубця S ми встановили, що лише в другому стандартному відведенні у волейболістів він вдвічі менший, ніж у борців та легкоатлетів, в інших групах відмінностей не виявлено.

При дослідженні показника амплітуди зубця S (табл. 4) було встановлено, що даний показник у I відведенні має тенденцію до зменшення у борців в порівнянні з легкоатлетами (p=0,056). Показник амплітуди зубця S у відведенні II достовірно менший у юнаків волейболістів,

ніж у юнаків, які не займаються спортом, (p<0,05). Показника амплітуди зубця S у відведенні AVR у волейболістів статистично значуще менший в порівнянні з легкоатлетами (p<0,05) та має тенденцію до зменшення, порівняно з борцями (p=0,062). Встановлено, що показник амплітуди зубця S у відведенні AVL достовірно менший у неспортсменів, порівняно з волейболістами та легкоатлетами (p<0,05 в обох випадках). Виявлено, що даний показник у відведенні AVF достовірно менший у волейболістів в порівнянні з юнаками, які не займаються спортом, та борцями (p<0,05 в обох випадках). Показник амплітуди зубця S у відведенні V1 статистично значуще менший у неспортсменів, ніж у волейболістів та легкоатлетів (p<0,05 в обох випадках). Показник амплітуди зубця S у відведенні V2 достовірно менший у юнаків борців, ніж у легкоатлетів (p<0,05). Показник амплітуди зубця S у відведенні V3 достовірно менший у юнаків легкоатлетів, ніж у неспортсменів та волейболістів (p<0,05 в обох випадках).

При порівнянні загальної групи юнаків спортсменів з неспортсменами, достовірних відмінностей амплітуди зубця S не виявлено в усіх 12 відведеннях. Порівнюючи між собою спортсменів, які займаються певними видами спорту, ми виявили, що показник амплітуди зубця S у I відведенні у борців має тенденцію до збільшення в порівнянні з легкоатлетами. У більшості стандартних відведень волейболісти за величиною амплітуди зубця S найбільше відрізняються від юнаків, які не займаються спортом, борців і легкоатлетів. Зокрема, встановлено що у другому стандартному відведенні даний показник у волейболістів статистично значуще більший порівняно з неспортсменами, у відведенні

AVR - більший, ніж у борців та легкоатлетів, у відведенні AVF - ніж у неспортсменів та борців, у відведенні V3 - ніж у легкоатлетів, але у відведенні V1 даний показник достовірно менший у волейболістів, ніж у легкоатлетів.

Нами визначені межі довірчих інтервалів і перцентильного розмаху амплітуди зубця T в 12 стандартних відведеннях у спортсменів та неспортсменів (мВ): в першому стандартному відведенні неспортсменів 0,251-0,291 мВ, у спортсменів загалом 0,283-0,312 мВ, у волейболістів 0,23-0,35 мВ, у борців 0,24-0,35 мВ, у легкоатлетів 0,22-0,36 мВ; в другому стандартному відведенні в неспортсменів 0,374-0,425 мВ, у спортсменів загалом 0,372-0,413 мВ, у волейболістів 0,36-0,5 мВ, у борців 0,21-0,43 мВ, у легкоатлетів 0,31-0,5 мВ; в третьому стандартному відведенні неспортсменів 0,115-0,160

**Таблиця 5.** Показники розмаху зубця Т в 12 стандартних відведеннях в юнаків, які займаються та не займаються спортом (мВ).

| Відведення | Групи          | M±σ          | Відведення | Групи          | M±σ          |
|------------|----------------|--------------|------------|----------------|--------------|
| I          | неспортсмени   | 0,271±0,097  | V1         | неспортсмени   | 0,034±0,183  |
|            | спортсмени     | 0,297±0,098  |            | спортсмени     | 0,026±0,219  |
|            | волейбол       | 0,292±0,096  |            | волейбол       | -0,017±0,223 |
|            | боротьба       | 0,285±0,070  |            | боротьба       | 0,047±0,194  |
|            | легка атлетика | 0,305±0,113  |            | легка атлетика | 0,029±0,233  |
| II         | неспортсмени   | 0,399±0,125  | V2         | неспортсмени   | 0,580±0,295  |
|            | спортсмени     | 0,393±0,139  |            | спортсмени     | 0,551±0,329  |
|            | волейбол       | 0,426±0,104  |            | волейбол       | 0,504±0,368  |
|            | боротьба       | 0,334±0,130  |            | боротьба       | 0,526±0,278  |
|            | легка атлетика | 0,412±0,149  |            | легка атлетика | 0,580±0,344  |
| III        | неспортсмени   | 0,137±0,109  | V3         | неспортсмени   | 0,848±0,285  |
|            | спортсмени     | 0,100±0,135  |            | спортсмени     | 0,853±0,292  |
|            | волейбол       | 0,138±0,135  |            | волейбол       | 0,856±0,300  |
|            | боротьба       | 0,058±0,108  |            | боротьба       | 0,815±0,268  |
|            | легка атлетика | 0,111±0,146  |            | легка атлетика | 0,893±0,278  |
| AVR        | неспортсмени   | -0,337±0,096 | V4         | неспортсмени   | 0,858±0,308  |
|            | спортсмени     | -0,344±0,102 |            | спортсмени     | 0,858±0,287  |
|            | волейбол       | -0,359±0,077 |            | волейбол       | 0,856±0,267  |
|            | боротьба       | -0,308±0,093 |            | боротьба       | 0,797±0,268  |
|            | легка атлетика | -0,358±0,113 |            | легка атлетика | 0,906±0,304  |
| AVL        | неспортсмени   | 0,076±0,084  | V5         | неспортсмени   | 0,809±0,301  |
|            | спортсмени     | 0,109±0,091  |            | спортсмени     | 0,748±0,282  |
|            | волейбол       | 0,089±0,101  |            | волейбол       | 0,751±0,267  |
|            | боротьба       | 0,121±0,056  |            | боротьба       | 0,661±0,255  |
|            | легка атлетика | 0,109±0,102  |            | легка атлетика | 0,797±0,297  |
| AVF        | неспортсмени   | 0,266±0,107  | V6         | неспортсмени   | 0,661±0,268  |
|            | спортсмени     | 0,248±0,124  |            | спортсмени     | 0,601±0,227  |
|            | волейбол       | 0,286±0,103  |            | волейбол       | 0,578±0,220  |
|            | боротьба       | 0,194±0,110  |            | боротьба       | 0,527±0,229  |
|            | легка атлетика | 0,262±0,133  |            | легка атлетика | 0,644±0,218  |

мВ, у спортсменів загалом 0,080-0,120 мВ, у волейболістів 0,08-0,22 мВ, у борців -0,03-0,15 мВ, у легкоатлетів 0,03-0,2 мВ; *в відведенні AVR* в неспортсменів -0,354--0,314 мВ, у спортсменів загалом -0,359--0,329 мВ, у волейболістів -0,42--0,32 мВ, у борців -0,38--0,23 мВ, у легкоатлетів -0,42--0,28 мВ; *в відведенні AVL* в неспортсменів 0,058-0,093 мВ, у спортсменів загалом 0,095-0,122 мВ, у волейболістів 0,03-0,13 мВ, у борців 0,09-0,16 мВ, у легкоатлетів 0,04-0,17 мВ; *в відведенні AVF* в неспортсменів 0,244-0,288 мВ, у спортсменів загалом 0,229-0,266 мВ, у волейболістів 0,2-0,35 мВ, у борців 0,1-0,28 мВ, у легкоатлетів 0,16-0,35 мВ; *в відведенні V1* в неспортсменів -0,003-0,072 мВ, у спортсменів загалом -0,007-0,059 мВ, у волейболістів -0,19-0,16 мВ, у борців -0,11-0,18 мВ, у легкоатлетів -0,15-0,21 мВ; *в відведенні V2* в неспортсменів 0,519-0,641 мВ, у спорт-

сменів загалом 0,502-0,600 мВ, у волейболістів 0,24-0,69 мВ, у борців 0,35-0,71 мВ, у легкоатлетів 0,31-0,75 мВ; *в відведенні V3* в неспортсменів 0,789-0,906 мВ, у спортсменів загалом 0,810-0,897 мВ, у волейболістів 0,56-1,04 мВ, у борців 0,66-0,95 мВ, у легкоатлетів 0,7-1,09 мВ; *в відведенні V4* в неспортсменів 0,794-0,921 мВ, у спортсменів загалом 0,815-0,901 мВ, у волейболістів 0,67-1,01 мВ, у борців 0,61-0,97 мВ, у легкоатлетів 0,7-1,08 мВ; *в відведенні V5* в неспортсменів 0,747-0,871 мВ, у спортсменів загалом 0,706-0,790 мВ, у волейболістів 0,55-0,9 мВ, у борців 0,47-0,83 мВ, у легкоатлетів 0,6-1 мВ; *в відведенні V6* в неспортсменів 0,606-0,716 мВ, у спортсменів загалом 0,567-0,635 мВ, у волейболістів 0,45-0,63 мВ, у борців 0,36-0,67 мВ, у легкоатлетів 0,48-0,8 мВ. Таким чином, межі довірчих інтервалів розмаху амплітуди зубця Т не розрізняються між спортсменами та загальними групами юнаків, які тренуються і тими, що не тренуються в усіх 12 стандартних відведеннях.

Показник розмаху зубця Т (табл. 5) в I відведенні достовірно більший у спортсменів, ніж у юнаків, які не займаються спортом ( $p<0,05$ ) та має тенденцію до збільшення у легкоатлетів порівняно з неспортсменами ( $p=0,058$ ). Показник розмаху зубця Т в II відведенні в борців достовірно менший, ніж у неспортсменів, волейболістів та легкоатлетів ( $p<0,01$  в усіх випадках). При порівнянні показника розмаху зубця Т у III відведенні було встановлено, що він достовірно більший у неспортсменів, ніж у спортсменів загалом ( $p<0,05$ ) та борців ( $p<0,001$ ); статистично значуще менший у борців порівняно з легкоатлетами ( $p<0,05$ ) і волейболістами ( $p<0,01$ ). Нами виявлено, що показник розмаху зубця Т у відведенні AVL у неспортсменів достовірно менший, ніж у спортсменів загалом ( $p<0,01$ ), борців ( $p<0,001$ ) та легкоатлетів ( $p<0,05$ ). При дослідженні показника розмаху зубця Т у відведенні AVF встановлено, що він достовірно менший у юнаків борців в порівнянні з волейболістами та легкоатлетами ( $p<0,01$  в обох випадках). Розмах зубця Т у відведенні V4 достовірно більший у легкоатлетів в порівнянні з борцями ( $p<0,05$ ). Нами встановлено, що даний показник у відведенні V5 статистично значуще менший у борців порівняно з легкоатлетами ( $p<0,05$ ) та неспортсменами ( $p<0,01$ ). Відзначимо, що цей показник у відведенні V6 у борців достовірно менший ніж у неспортсменів та легкоатлетів ( $p<0,01$  в обох випадках). Встановлена тенденція до збільшення даного показника у неспортсменів в порівнянні з загальною групою спортсменів та волейболістів ( $p=0,056$  в обох випадках).

Таким чином, показник розмаху зубця Т має більші значення в групі неспортсменів порівняно з загальною групою спортсменів в третьому стандартному відведенні, а в першому стандартному відведенні та AVL даний показник більший у спортсменів і в відведенні V6 має тенденцію до збільшення порівняно з юнаками, які не займаються спортом. При порівнянні окремих видів спорту встановлено, що показник розмаху зубця Т найменший в групі борців: другому та третьому стандартних відведеннях - порівняно з волейболістами та легкоатлетами, в відведенні AVF - порівняно з волейболістами, в відведеннях V4, V6 - порівняно з легкоатлетами, лише в відведенні AVL даний показник у борців більший, ніж у неспортсменів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Варіабельність меж довірчих інтервалів зубця Q і R в юнаків спортсменів в окремих випадках значно

менша в порівнянні з тими, хто не займається спортом, навпаки розмах зубця Р у них більший. При порівнянні окремих видів спорту встановлено, що у борців варіабельність меж довірчих інтервалів найменша в порівнянні з волейболістами та легкоатлетами для зубців Р і R, а найбільші межі перцентильного розмаху встановлені у волейболістів для зубців R, T.

2. При порівнянні амплітуди зубців Р і Т між спортсменами та неспортсменами встановлено, що дані параметри більші в групі юнаків, які не займаються спортом. При порівнянні окремих видів спорту встановлено, що у волейболістів амплітудні показники мають більші значення для більшості ЕКГ зубців (Q, R, S, T), а найменші значення даних параметрів, порівняно з іншими видами спорту, має група борців.

Отримані результати дають можливість в подальших дослідженнях проводити аналіз та визначати амплітудні ЕКГ параметри у волейболістів, легкоатлетів і борців юнацького віку.

### Список літератури

- Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика / Р.М. Баевский // Клиническая информатика и телемедицина. - 2004. - № 1. - С. 54-64.
- Захарова Н.Ю. Физиологические особенности вариабельности ритма сердца в разных возрастных группах / Н.Ю. Захарова, В.П. Михайлов // Вестник аритмологии. - 2004. - № 36. - С. 23-26.
- Макаров Л.М. Особенности динамики и изменения интервала Q-T при холтеровском мониторировании / Л.М. Макаров // Кардиология. - 2002. - № 1. - С. 98-102.
- Пархоменко А.Н. Интервал Q-T ЭКГ: значение его дисперсии в качестве маркера аритмогенеза / А.Н. Пархоменко, А.В. Шумаков, О.И. Иркин / Кардиология. - 2001. - № 4. - С. 83-86.
- Фролов А.В. Вариабельность и устойчивость - важнейшие свойства сердечно-сосудистой системы / А.В. Фролов // Клиническая информатика и телемедицина. - 2005. - № 1. - С. 32-36.
- Динамическая оценка электрокардиографических показателей на фоне электростимуляции мышц у спортсменов / [Хайретдинова Г.А., Федулаев Ю.Н., Андреева О.Н., Арьков В.В.] // Российский кардиологический журнал. - № 5(85). - 2010. - С. 30-34.
- Cardiovascular preparticipation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology / Corrado D., Pelliccia A., Bjornstad H.H., Vanhees L. [et al.] // Eur Heart J. - 2005. - № 26. - P. 516-524.
- Hettinga D.M. The feasibility of functional electrical stimulation indoor rowing for high-energy training and sport / D.M. Hettinga, B.J. Andrews // Neuromodulation. - 2007. - Vol. 10. - № 3. - P. 291-297.
- Anatomic basis for individualized surface EMG and homogeneous electrostimulation with neuroprosthesis of the extensor digitorum communis / [Leijnse J., Carter S., Gupta A., McCabe S.] // J. Neurophysiol. - 2008. - 100. - № 1. - P. 64-75.

*Сарафинюк Л.А., Кириченко Ю.В., Сухань С.С., Кулибаба С.О.*

### АМПЛИТУДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ У СПОРТСМЕНОВ И НЕСПОРТСМЕНОВ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА

**Резюме.** В статье установлены особенности амплитудных электрокардиографических показателей у спортсменов высокого уровня спортивной квалификации и у юношей, не занимающихся спортом.

**Ключевые слова:** электрокардиография, амплитуда, юноши, спортсмены, волейболисты, легкоатлеты, борцы, неспортсмены.

*Sarafinuk L.A., Kyrychenko Y.V., Suhan S.S., Kulibaba S.O.*

### AMPLITUDE INDICATORS ELECTROCARDIOGRAM IN ATHLETES AND NOT SPORTSMEN ADOLESCENCE

**Summary.** In this article the peculiarities of amplitude electrocardiographic parameters in athletes of high level sports training and youth who are not involved in sports.

**Key words:** electrocardiography, amplitude, youths, athletes, volleyball players, athletes, wrestlers, not athletes.

Стаття надійшла до редакції 2.10.2012 р.

© Драчук О.П.

УДК: 615.015:615.099.092

Драчук О.П.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра фармакології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ БЕНЗІМІДАЗОЛУ ТА КИСЛОТ ЦИКЛУ КРЕБСА

**Резюме.** При дослідженні гострої токсичності на мишах встановлено, що нові похідні бемітилу та кислот циклу Кребса за показником ЛД<sub>50</sub> можуть бути віднесені до IV класу малотоксичних речовин. При аналізі залежності безпечності досліджуваних сполук від характеру кислотного залишку встановлено, що лимонна та  $\alpha$ -кетоглутарова кислоти роблять сполуки менш токсичними. При порівнянні отриманих результатів з показником ЛД<sub>50</sub> еталонного актопротектора бемітила досліджувані сполуки володіють подібною або меншою токсичністю за бемітил.

**Ключові слова:** похідні бемітилу, кислоти циклу Кребса, гостра токсичність.

### Вступ

Похідне бензімідазолу, бемітил, як відомо, є еталонним представником групи актопротекторів - препаратів, які запобігають розвитку втоми і покращують працездатність в звичайних та екстремальних умовах (гіпоксія, високі і низькі температури, гіподинамія тощо) [Питкевич и др., 2001; Зарубина, Шабанов, 2004]. Завдяки своїм унікальним властивостям, спрямованим на економізацію енергетичних ресурсів організму, він знайшов широке коло показів для свого застосування: в загальномедичній практиці, військовій медицині, медицині екстремальних станів та при виконанні здоровою людиною особливо інтенсивних навантажень [Бобков и др., 1984; Питкевич и др., 2001]. Однак арсенал сучасних актопротекторів на сьогоднішній день обмежений практично одним бемітилом, побічні ефекти якого (головний біль, диспепсичні розлади, гастралгії, гіперемія обличчя, надлишок психоактивуючої дії, порушення засинання, алергічні реакції, нежить тощо [Питкевич и др., 2001], перешкоджають його широкому застосуванню.

Наведені дані вказують на доцільність пошуку нових хімічних сполук з актопротекторною та, можливо, іншими активностями, придатних для створення на їх основі більш ефективних та безпечних лікарських засобів із подібною дією.

В цьому плані нашу увагу привернули нові похідні бемітилу та кислот циклу Кребса. Інтерес до цих речовин обумовлений з одного боку наявністю різноманітних ефектів у бемітилу. Адже окрім актопротекторної дії йому притаманні також протигіпоксичний ефект та спроможність покращувати пам'ять, антимутагенна, імуностимулююча і антиоксидантна активності, здатність стабілізувати та прискорювати репаративні процеси, психотропна дія [Бобков и др., 1984; Питкевич и др., 2001]. Різноманітні ефекти бемітилу пояснює його подібність за будовою до пуринових основ нуклеїнових кислот - аденіну та гуаніну. Тому прийом бемітилу призводить до активації в організмі реакцій протеїнсинтезу, в тому числі підсиленню утворення білків-ферментів енергетичного обміну та антиоксидантного захисту [Зарубина, Шабанов, 2004].

Спроба поєднання бемітилу з кислотами циклу Кребса має на меті одержання більш ефективних та без-

печних препаратів - природних метаболітів організму з широким спектром ефектів. Адже, за даними літератури [Зарубина, Шабанов, 2004], застосування субстратів циклу Кребса викликає виражений протигіпоксичний ефект. А гіпоксія, як відомо, лежить в основі патогенезу багатьох патологічних станів [Коваль и др., 2008].

Дані дослідників свідчать, що малат та  $\alpha$ -кетоглутарат зменшують зону ішемії та нормалізують скоротливу здатність серця за умов експериментальної ішемії міокарда [Тишкин, 1990]. Їх виражена кардіопротекторна дія здійснюється через активацію циклу Кребса. В той же час малат активує пентозо-фосфатний цикл і тканинні дихальні ферменти. На основі фумарату створений та знайшов своє застосування для терапії невідкладних станів препарат мафусол [Селиванов и др., 2012]. Антигіпоксична дія фумарату натрію, основної діючої речовини препарату, забезпечується його участю в реакціях циклу Кребса в системі сукцинат-фумарат-малат. При вираженій нестачі кисню замість окислення фумарату в малат відбувається відновлення фумарату в сукцинат. Крім того, що реакція відновлення фумарату супроводжується самостійним синтезом АТФ, вона ще й звільняє для потреб гліколізу окислену форму НАД<sup>+</sup>. Отже за умов гіпоксії перетворення фумарату мають здатність підтримувати як аеробні, так і анаеробні шляхи синтезу АТФ, збільшуючи цим життєздатність клітин в гіпоксичних умовах [Селиванов и др., 2012].

Використання янтарної кислоти також викликає антигіпоксичну дію [Коваль и др., 2008]. Це пояснюється здатністю сукцинату посилювати незалежні від НАДН-оксидазного шляху компенсаторні метаболічні потоки, наприклад сукцинатоксидазний, що призводить до попередження ранніх порушень дихального ланцюга. Лимонна кислота, збільшуючи біодоступність янтарної кислоти, входить разом з останньою до комбінованих препаратів (наприклад, Лимонтар), ефективних при гіпоксичних станах [Коваль и др., 2008; Олейник и др., 2010].

Звичайно, вивчення фармакологічних властивостей нових хімічних сполук починається з дослідження їх гострої токсичності, що допомагає одержати інформацію щодо класу токсичності досліджуваних речовин,

**Таблиця 1.** Вивчення гострої токсичності похідних бемітилу на мишах при внутрішньошлунковому введенні.

| Лабораторний шифр сполуки | Доза, мг/кг | Кількість загиблих/ кількість тварин в групі | LD <sub>50</sub> та її довірчий інтервал, мг/кг | Основні ознаки гострого отруєння  |
|---------------------------|-------------|--|---|---|
| БС                        | 1000        | 1/3  | 1380<br>(920 ÷ 1830)                            | Пригнічення ЦНС, ускладнене дихання, зниження маси тіла                           |
|                           | 1260        | 1/3  |   |   |
|                           | 1580        | 2/3  |   |   |
| БМ                        | 944         | 1/3  | 1016<br>(767 ÷ 1264)                            | Пригнічення ЦНС, ускладнене дихання, порушення координації рухів, клонічні судоми |
|                           | 1000        | 2/3  |   |   |
|                           | 1260        | 2/3  |   |   |
| БФ                        | 944         | 1/3  | 1121<br>(931 ÷ 1311)                            | Пригнічення ЦНС, ускладнене дихання, участь додаткових м'язів в акті дихання      |
|                           | 1000        | 1/3  |   |   |
|                           | 1260        | 2/3  |   |   |
| БЦ                        | 1580        | 1/3  | 1870<br>(1150 ÷ 2600)                           | Збудження ЦНС, тахіпное, участь додаткових м'язів в акті дихання, клонічні судоми |
|                           | 2000        | 2/3  |   |   |
|                           | 2500        | 2/3  |   |   |
| БК                        | 1260        | 1/3  | 1740<br>(1150 ÷ 2320)                           | Пригнічення ЦНС, порушення координації, клонічні судоми, утруднене дихання        |
|                           | 1580        | 1/3  |   |   |
|                           | 2000        | 2/3  |   |   |
| БП                        | 1000        | 1/3  | 1180<br>(730 ÷ 1640)                            | Пригнічення ЦНС, порушення координації, клонічні судоми, тахіпное                 |
|                           | 1260        | 2/3  |   |   |
|                           | 1580        | 2/3  |   |   |

а також розрахувати їх LD<sub>50</sub>, що дасть можливість вибрати дози при проведенні скрінингового вивчення очікуваної активності сполук [Стефанов, 2001]. Тому мета даного дослідження: визначити показники LD<sub>50</sub> нових похідних бензімідазолу та кислот циклу Кребса та охарактеризувати їх токсикологічні властивості.

### Матеріали та методи

Для дослідження взято 6 нових похідних бемітилу - його солей з кислотами циклу Кребса: бемітилу сукцинат (БС), бемітилу цитрат (БЦ), бемітилу α-кетоглутарат (БК), бемітилу фумарат (БФ), бемітилу піруват (БП) та бемітилу малат (БМ). Досліди проведено на 90 білих мишах обох статей масою 18-25 г. Вивчення гострої токсичності з розрахунком середньолетальних доз при одноразовому внутрішньошлунковому введенні мишам проводили за методом [Пастушенко та ін., 1985]. Кожна доза вивчалась на трьох мишах. LD<sub>50</sub> і довірчі межі розраховували згідно таблиці, приведеній у названій публікації. При оцінці гострої токсичності препаратів при пероральному введенні враховували кількість загиблих тварин, їх загальний стан, поведінкові реакції, реакції на зовнішні подразники та ін. Спостереження велось протягом 14 днів. Ступінь токсичності визначали згідно класифікації токсичності хімічних речовин [Стефанов, 2001].

### Результати. Обговорення

Результати вивчення гострої токсичності похідних

бемітилу на мишах при внутрішньошлунковому введенні представлені в таблиці 1.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що LD<sub>50</sub> досліджуваних сполук знаходяться в межах 1016-1870 мг/кг при одноразовому внутрішньошлунковому введенні мишам. Отже всі досліджувані похідні бемітилу можуть бути віднесені до IV класу малотоксичних речовин.

При введенні токсичних доз похідних бемітилу у тварин спостерігали ознаки інтоксикації: знижувалась рухлива активність, був відсутній апетит, спостерігався набряк повік, порушувалась координація рухів, розвивався ступор, клоніко-тонічні судоми, після чого наступала загибель тварин. Практично всі досліджувані речовини (БС, БМ, БФ, БК, БП) в токсичних дозах пригнічували ЦНС, за виключенням бемітилу цитрату, введення якого призводило до збудження ЦНС.

Порівнюючи хімічну будову досліджуваних речовин, можна встановити, які саме радикали привносять зміни в бік збільшення чи зменшення гострої токсичності солей бемітилу. Так, зниження токсичності спостерігається за наявності в структурі похідних бемітилу залишків лимонної та α-кетоглутарової кислот (відповідно, сполуки з лабораторними шифрами БЦ та БК). Навпаки, незначне підвищення токсичності солей бемітилу має місце при присутності в їх складі яблучної та фумарової кислот (відповідно, сполуки з лабораторними шифрами БМ, БФ).

Оцінюючи отримані результати в порівнянні з да-

ними гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні еталонного актопротектора бемітила (ЛД<sub>50</sub> 1120 мг/кг) [Квитчатая, 2001], слід відмітити, що приєднання до бензімідазолу кислот циклу Кребса, не змінює або зменшує токсичність похідних бемітилу. Так, БМ та БФ ідентичні за показником ЛД<sub>50</sub> до бемітилу, решта досліджуваних сполук є менш токсичними за еталонний актопротектор.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отримані в результаті роботи дані дозволяють характеризувати досліджувані похідні бензімідазолу та

кислот циклу Кребса при пероральному введенні білим мишам як малотоксичні речовини і тому перспективні для подальших досліджень їх фармакологічних властивостей.

2. ЛД<sub>50</sub> похідних бензімідазолу та кислот циклу Кребса знаходяться в межах 1016-1870 мг/кг при одноразовому внутрішньошлунковому введенні мишам.

3. Досліджувані сполуки можуть бути віднесені до IV класу малотоксичних речовин.

Нові похідні бензімідазолу та кислот циклу Кребса представляють інтерес для подальшого вивчення їх фармакологічних властивостей, зокрема, актопротекторних та протигіпоксичних.

### Список літератури

- Бемитил (bemitylum) - антигіпоксанти, актопротектори: фармакологические эффекты и клиническое применение в медицине: Информ. бюл. / [Э.С. Питкевич, М.О. Лозинский, А.Н. Лызики и др.]. - К., 2001. - 44 с.
- Фармакологическая коррекция утомления / [Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов, В.Ф. Катков и др.]. - М.: Медицина, 1984. - 208 с.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - 528 с.
- Зарубина И. В. Молекулярная фармакология антигіпоксантов / И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов. - СПб.: Издательство Н-Л, 2004. - 368 с.
- Квитчатая А.И. Вестибулопротекторная активность и механизм действия бемитила и этоксибемитила: дис. кандидата мед. наук: 14.03.05 / Квитчатая А.И. - Киев, 2001. - 191 с.
- Гигиена и санитария / [Т.В. Пастушенко, Л.Б. Маруший, А.А. Жуков, Ю.А. Пилипенко]. - 1985. - № 6. - С. 46-48.
- Современные подходы к фармакологической коррекции гипоксических состояний / И. В. Коваль, Н. В. Вдовенко, В. А. Козловский, В. П. Кутняк // Спорт. мед. - 2008. - № 1. - С. 36-41.
- Тишкин В.С. Влияние а-кетоглутарата, малата и а-глицерофосфата на биоэнергетические процессы в ишемизированном сердце / В.С. Тишкин // Укр. биохим. журн. - 1990. - Т. 62, № 4. - С. 93-96.
- Фармакология спорта; под ред. С. А. Олейник, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейфула. - Киев: Олимпийская л-ра, 2010. - 638 с.
- Фумаратсодержащие инфузионные растворы как средство выбора при оказании неотложной медицинской помощи / [Е. А. Селиванов, Л. В. Слепнева, Н. Н. Алексеева и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. - 2012. - № 1(39). - С. 85-94.

**Драчук О.П.**

### ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА И КИСЛОТ ЦИКЛА КРЕБСА

**Резюме.** При исследовании острой токсичности на мышах установлено, что новые производные бемитила и кислот цикла Кребса по показателю ЛД<sub>50</sub> могут быть отнесены к IV классу малотоксичных веществ. Анализируя зависимость безопасности исследуемых соединений от характера кислотного остатка установлено, что лимонная и α-кетоглутаровая кислоты делают соединения менее токсичными. При сравнении полученных результатов с ЛД<sub>50</sub> эталонного актопротектора бемитила исследуемые соединения обладают подобной или меньшей токсичностью, чем бемитил.

**Ключевые слова:** производные бемитила, кислоты цикла Кребса, острая токсичность.

**Drachuk O.P.**

### RESEARCH OF ACUTE TOXICITY FOR NEW DERIVATIVES OF BENZIMIDAZOLE AND ACIDS OF KREBS CYCLE

**Summary.** It was researched on the mice that the new derivatives of bemithyl and acids of Krebs cycle belong to the 4th class of low-toxic substances. The analysis of dependence between safety of the investigated compounds and the character of acid residual showed that citric and α-ketoglutaric acids do compounds less toxic. The comparison of the received results with LD<sub>50</sub> of standard actoprotector bemithyl indicated that the investigated compounds are similar or less toxic, than bemithyl.

**Key words:** derivatives of bemithyl, acids of Krebs cycle, acute toxicity.

Стаття надійшла до редакції 7.09.2012 р.

© Качула С.О.

УДК: 547.455.623:612.391:599.323.4

**Качула С.О.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра біологічної та загальної хімії (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## БІОТРАНСФОРМАЦІЯ ІНДОМЕТАЦИНУ У ГОЛОДУЮЧИХ ЩУРІВ НА ФОНІ ВВЕДЕННЯ УДФ-ГЛЮКОЗИ

**Резюме.** Біотрансформація відіграє ключову роль в терапевтичному ефекті індометацину, оскільки його метаболіти позбавлені протизапальної дії. На перетворення препарату впливають різні чинники, зокрема введення УДФ-глюкози.

*Результати дослідження показали, що введення УДФ-глюкози на фоні голодування щурів, прискорює елімінацію неметаболізованого індометацину, зумовлює зменшення часу напіввиведення та середнього часу утримання препарату в крові й збільшує його кліренс з плазми крові.*

**Ключові слова:** УДФ-глюкоза, голодування, біотрансформація, індометацин, параметри фармакокінетики

### Вступ

Нестероїдні протизапальні препарати заслужено відносяться до життєво важливих лікарських засобів. Уже багато років препарати цієї фармакологічної групи традиційно використовуються при суглобовому синдромі, невралгіях, міалгіях, травматичних запаленнях м'яких тканин, дифузних хворобах сполучних тканин та ін. [Argoff, 2013].

Індометацин - один з популярних препаратів цієї груп, який використовується в різних галузях медицини [Alfaleh et al., 2011]. Біотрансформація індометацину відіграє ключову роль в терапевтичному ефекті препарату, оскільки метаболіти індометацину позбавлені протизапальної дії [Friedman et al., 1991].

Індометацин швидко і майже повністю всмоктується з шлунково-кишкового тракту, а період його напівелімінації складає близько 3-5 годин [Dahan et al., 2007]. Метаболічні перетворення індометацину є багатостадійними і умовно поділяються на 2 фази.

Першою реакцією метаболізму протизапального засобу індометацину є його О-деметилування, яка каталізується ізоферментами підроддини цитохрому P450 2C (у людей - P450 2C9) [Nakajima et al., 1998]. Ще один шлях елімінації індометацину пов'язаний з кон'югацією з глюкуроною кислотою по карбоксильній групі, або по гідроксильній групі, що звільнилась після О-деметилування. Більшість метаболітів індометацину (біля 60%) покидають організм шляхом ниркової екскреції у вигляді глюкуронідів [Mauro et al., 2007].

Голодування є одним з поширених фізіологічних станів, супроводжує багато захворювань і здатне суттєво змінити реакцію організму на дію багатьох лікарських препаратів та токсикантів. Голодування викликає перебудову метаболізму, кінцевою метою якого є пристосування до гострого енергетичного дефіциту. В печінці, жировій тканині та інших органах гальмується ліпогенез і одночасно стимулюються процеси ліполізу, кетогенезу, окиснення жирних кислот та глюконеогенезу.

На фоні голодування відбуваються закономірні зміни активностей ферментів кон'югації, насамперед залежних від УДФ-глюкуронілтрансферазної. УДФ-глюкуронілтрансфераза (КФ 2.4.1.17) це велика родина ферментів, яка налічує більше 50 білків і складається з двох підродин: UGT1 і UGT2 [Miners et al., 2002]. У людини ідентифіковано 16 ізоформ, які відрізняються за субстратною специфічністю. Найбільша їх активність зосереджена в печінці, але потужна експресія білків цієї підроддини відмічена в кишківнику, легенях та нирках [Tukey, Strassburg, 2000]. Процес глюкуронидації традиційно вважається таким, що веде до детоксикації ксено- і ендобіотиків. З літературних даних відомо, що

при голодуванні процеси глюкуронідної кон'югації зменшуються [Xu et al., 2012]. Тому можна припустити, що за умов такого стану і зміниться біотрансформація індометацину. УДФ-глюкоза являється субстратом УДФ-глюкуронілтрансферази і як вона вплине на метаболічні перетворення індометацину не досліджено.

У зв'язку з цим метою роботи було дослідження впливу УДФ-глюкози в умовах голодування, на показники біотрансформації індометацину в плазмі крові щурів.

### Матеріали та методи

Досліди проведені на нелінійних щурах-самцях масою 180-240 г. Щурі двох груп перед дослідом протягом тижня отримували повноцінний раціон. Потім тварин позбавляли харчування протягом 1, 2 та 3 днів, залишаючи вільним доступ до води. В контрольній групі тварини голодували протягом всього досліду, а в дослідній групі, голодуючим щурам вводили УДФ-глюкози в дозі 300 мг/кг за 3 і 6 годин до введення індометацину. Досліди виконували згідно правилами гуманного ставлення до експериментальних тварин, затвердженими комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Щурам перорально вводили 30 мг/кг індометацину і через 0,5, 1, 2, 4, 8 та 12 годин в плазмі крові визначали вміст незміненої форми індометацину. Параметри фармакокінетики розраховували за двохчастинною моделлю зі всмоктуванням [Холодов, 1985]. Рівень індометацину в плазмі крові визначали методом рідинної хроматографії, після екстракції з підкисленої плазми крові хлороформом. Використали хроматограф HP 1100 Leonardo (США), колонка Hypersil BDS C18 125x4 mm 5 мкм, елюент 0,03М цитратний буфер рН 3,9 - ацетонітрил (50:50). Швидкість потоку елюенту 1 мл/хв, час виходу індометацину з колонки 5,2 хв., довжина хвилі детектора 260 нм.

### Результати. Обговорення

На першому етапі дослідження для з'ясування можливих механізмів участі субстрату кон'югації - УДФ-глюкози в біотрансформації індометацину було досліджено вплив УДФ-глюкози на динаміку концентрації незміненої форми індометацину в плазмі крові. Ці дані наведені в таблиці 1.

Як видно з наведених даних, введення УДФ-глюкози починаючи з 2 і до 8 годин дещо зменшувало концентрацію індометацину в плазмі крові, вірогідне зниження рівня індометацину було зареєстровано лише на строк 12 годин (зменшення склало 31%).



**Таблиця 1.** Вплив УДФ-глюкози на фоні голодування на динаміку концентрації незміненої форми індометацину в плазмі крові щурів при внутрішньошлунковому введенні індометацину в дозі 30 мг/кг ( $M \pm m$ ;  $n=10$ ).

| Час після введення індометацину, год. | Групи тварин                                     |                                   |               |
|---------------------------------------|--|-----------------------------------|---------------|
|                                       | Контроль (голодування), $n=10$                   | Голодування + УДФ-глюкоза, $n=10$ | % до контролю |
|                                       | Концентрація індометацину в плазмі крові, мкг/мл |                                   |               |
| 0,5                                   | 37,2±6,54  | 40,2±8,04                         | 108           |
| 1,0                                   | 44,5±5,05  | 45,5±4,67                         | 102           |
| 2,0                                   | 31,8±1,31  | 30,0±3,36                         | 94            |
| 4,0                                   | 22,2±2,80  | 20,0±2,52                         | 90            |
| 8,0                                   | 13,3±0,65  | 11,4±0,93                         | 86            |
| 12,0                                  | 8,78±0,84  | 6,02±0,50*                        | 69            |

**Примітка:** знаком \* позначені достовірні відмінності порівняно з контролем.

**Таблиця 2.** Вплив УДФ-глюкози на параметри фармакокінетики індометацину у голодуючих щурів при його внутрішньошлунковому введенні в дозі 30 мг/кг.

| Параметри фармакокінетики       | Контроль (голодування) | Голодування + УДФ-глюкоза | % до контролю |
|---------------------------------|------------------------|---------------------------|---------------|
| $C_{max}$ (мкг/мл)              | 43,3                   | 43,4                      | 100           |
| $t_{max}$ (хв)                  | 39,0                   | 40,0                      | 103           |
| $t_{1/2\alpha}$ (хв)            | 8,6                    | 9,3                       | 108           |
| $t_{1/2\beta}$ (хв)             | 396,7                  | 281,6                     | 71            |
| AUC (мкг/год/мл <sup>-1</sup> ) | 19641                  | 16310                     | 83            |
| MRT (год)                       | 508,6                  | 375,4                     | 74            |
| Cl (мл/хв)                      | 1,53                   | 1,84                      | 120           |

**Примітка:** параметри фармакокінетики розраховано за середніми з чотирьох величин на основі двохчастинної моделі зі всмоктуванням.

Висновки щодо впливу УДФ-глюкози на елімінацію індометацину знайшли своє підтвердження при

### Список літератури

- Холодов Л.Е. Клиническая фармакокинетика / Л.Е. Холодов, В.П. Яковлев. - М.: Медицина, 1985. - 464 с.
- A decision aid for considering indomethacin prophylaxis vs. symptomatic treatment of PDA for extreme low birth weight infants / K.M. Alfaleh, E. Al Luwaimi, T.M. Alkharfi [et al.] // BMC Pediatr. - 2011. - Vol. 3, № 11. - P. 78.
- A novel mechanism for oral controlled release of drugs by continuous degradation of a phospholipid prodrug along the intestine: in-vivo and in-vitro evaluation of an indomethacin-lecithin conjugate / A. Dahan, R. Duvdevani R, E. Dvir [et al.] // J. Contr. Rel. - 2007. - Vol 119, №1. - P. 86-93.
- Argoff C.E. Topical analgesics in the management of acute and chronic pain / C.E. Argoff // Mayo Clin. Proc. - 2013. - Vol. 88, №2. - P. 195-205.
- Cytochrome P450 2C9 catalyzes indomethacin O-demethylation in human liver microsomes / M. Nakajima, T. Inoue, N. Shimada [et al.] // Drug. Metab. Dispos. - 1998. - Vol. 26, №3. - P. 261-266.
- Mano Y. Comparison of inhibition potentials of drugs against zidovudine glucuronidation in rat hepatocytes and liver microsomes / Y. Mano, T. Usui, H. Kamimura // Drug Metab. Dispos. - 2007. - Vol. 35, №4. - P. 602-606
- Metabolism and disposition of indomethacin in preterm infants / C.A. Friedman, D.M. Temple, D.F. Wender [et al.] // Dev. Pharmacol. Ther. - 1991. - Vol. 17, №1-2. - P. 1-7.
- Miners J.O. Genetic polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferases and their functional significance / J.O. Miners, R.A. McKinnon, P.I. Mackenzie // Toxicology. - 2002. - Vol. 181-182. - P. 453-456.
- Tukey R.H. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease / R.H. Tukey, C.P. Strassburg // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. - 2000. - Vol. 40. - P. 581-616.
- UDP-glucuronosyltransferase expression in mouse liver is increased in obesity- and fasting-induced steatosis / J. Xu, S.R. Kulkarni, L. Li [et al.] // Drug Metab. Dispos. - 2012. - Vol. 40, №2. - P. 259-266.

*Качула С.А.*

#### **БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ИНДОМЕТАЦИНА У ГОЛОДАЮЩИХ КРЫС НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ УДФ-ГЛЮКОЗЫ**

**Резюме.** Биотрансформация играет ключевую роль в терапевтическом эффекте индометацина, поскольку его метаболиты лишены противовоспалительного действия. На превращения препарата влияют различные факторы, в частности введение УДФ-глюкозы. Результаты исследования показали, что введение УДФ-глюкозы на фоне голодания крыс, ускоряет элиминацию неизмененного индометацина, способствует уменьшению времени полувыведения и среднего времени удержания препарата в крови и увеличивает его клиренс из плазмы крови.

**Ключевые слова:** УДФ-глюкоза, голодание, биотрансформация, индометацин, параметры фармакокинетики.

*Kachula S.A.*

#### **BIOTRANSFORMATION OF INDOMETHACIN IN HUNGRY RATS AGAINST INTRODUCTION OF UDP-GLUCOSE**

**Summary.** Biotransformation plays a key role in the therapeutic effect of indomethacin because its metabolites are devoid of anti-inflammatory action. On conversion of the drug is influenced by various factors, including the introduction of UDP-glucose. The results showed that the introduction of UDP of glucose on the background of starvation rats, accelerates elimination nonmetabolised indomethacin, results in the reduction of semi breeding time in blood and half-life time of the drug and increases its clearance from blood plasma.

**Key words:** UDP of glucose, starvation, biotransformation, indomethacin, pharmacokinetic parameters.

Стаття надійшла до редакції 6.09.2012р.

© Олійниченко А.В.

УДК: 616.53-008:17+616-056.52-02+616.43

*Олійниченко А.В.*

Житомирський інститут медсестринства кафедра "Сестринська справа" (вул. Велика Бердичівська 46/15, м.Житомир, 10002, Україна)

## **ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ, ПОЄДНОАНОЇ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

**Резюме.** У статті наведено результати дослідження гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, поєднаної з метаболічним синдромом. У дослідженні взяли участь 490 пацієнтів, яким окрім загальноклінічного обстеження проводилося добуве моніторування рН у стравоході, антропометрія, відеофіброгастроуденоскопія. Автором зроблено висновок, що симптоми печії і здуття живота можуть слугувати надійними діагностичними критеріями гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, поєднаної з метаболічним синдромом. Для діагностики метаболічного синдрому найбільш цінними є такі антропометричні показники: індекс маси тіла (>27,0 кг/м<sup>2</sup>), абдомінальне ожиріння (окружність талії у чоловіків >94 см, у жінок - >80 см, ), а також підвищення інтенсивності основного обміну (>1500 ккал/добу). Чинниками ризику для гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, поєднаної з метаболічним синдромом, є чоловіча стать і вік більше 50 років. Біль в епігастрії є ознакою рефлюкс-езофагіту, ступінь вираженості якого можна встановити лише при ендоскопії.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, діагностичні критерії, антропометрія, основний обмін.

### **Вступ**

Актуальність проблеми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) поєднаної з метаболічним синдромом (МС) зумовлена зростанням кількості хворих з цією патологією і її ускладненнями. Епідеміологічні дані за наслідками досліджень останніх років свідчать про збільшення як частоти ГЕРХ, так і МС [Вдовиченко та ін., 2006; Острогляд, 2008; Бабак, 2010; Ierardi et al., 2010].

Характерними симптомами ГЕРХ є печія і регургітація, а найбільш поширеним ускладненням - рефлюкс-езофагіт. В основі патогенезу ГЕРХ лежать моторні порушення, сприяючі виникненню гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР). До них перш за все відносять дисфункцію нижнього стравохідного сфінктера (НСС) і неадекватність перистальтики стравоходу, що забезпечує його кліренс. Оцінити моторику стравоходу, тиск НСС, а також тиск у фундальному відділі шлунка дозволяє стравохідно-шлункова манометрія. Для виявлення і оцінки вираженості гастроєзофагеального та дуодено-гастрального рефлюксу використовують рН-моніторинг стравоходу та

шлунку в різних модифікаціях: добовий, 12-тигодинний, 6-тигодинний, 4-годинний [Вдовиченко та ін., 2006; Острогляд, 2008]. Проте, ці методи не позбавлені недоліків, найбільш вагомим серед яких є неможливість за їх допомогою оцінити стан слизової оболонки стравоходу та діагностувати наявність ускладненої ГЕРХ.

Тому вирішальною, як у діагностиці ГЕРХ, так і при визначенні тактики лікування, є ендоскопічна візуалізація слизової оболонки стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки, яка дозволяє оцінити не лише морфологічні зміни верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, але й їх моторику за наявністю жовчного рефлюксу до шлунку й стравоходу. За ендоскопічними змінами стравоходу виділяють 2 основні форми ГЕРБ: з рефлюкс-езофагітом і без езофагіту (ендоскопічно негативна). Діагноз ендоскопічно негативною ГЕРБ базується на виявленні симптомів, що турбують хворого, тобто на суб'єктивних даних. При цьому ведучим, а нерідко і єдиним, клінічним проявом ГЕРБ є печія, яка негативно впливає на само-

почуття і якість життя. Найчастіше вона виникає внаслідок патологічного рефлюксу, проте разом з останнім, формування відчуття печії може бути пов'язане з гіперчутливістю стравоходу на тлі змін психічного статусу пацієнта [Бордін, 2010; Ігнашук, Серкова, 2010].

Клінічна картина ускладненої рефлюкс-езофагітом ГЕРХ визначається ступенем змін слизової оболонки стравоходу згідно з Лос-Анджелеською класифікацією езофагітів ("Малі ознаки", рефлюкс-езофагіт А, В, С, D).

Причина ГЕРХ до сих пір не встановлена. Натомість виявлено низку чинників ризику, серед яких особливе місце посідає ожиріння. Одні дослідники визнають чинником ризику ГЕРХ ожиріння загалом, інші - лише його особливу форму - МС [Dent et al., 2001; Vakil et al., 2006; Bechade et al., 2009; Ierardi et al., 2010].

Антропометричні показники, зокрема індекс маси тіла (ІМТ) дозволяє визначати зайву (надлишкову) масу тіла без ожиріння ( $25,0 \leq \text{ІМТ} < 30,0 \text{ кг/м}^2$ ), помірне ожиріння або ожиріння I ст. ( $30,0 \leq \text{ІМТ} < 35,0 \text{ кг/м}^2$ ), ожиріння середньої важкості або II ст. ( $40,0 \leq \text{ІМТ} < 45,0 \text{ кг/м}^2$ ), а величина абдомінального периметру (окружність талії) у чоловіків  $>94 \text{ см}$ , у жінок  $>80 \text{ см}$ , є вирішальним критерієм в діагностиці абдомінального (вісцерального) ожиріння як невід'ємної складової МС. З появою нових апаратно-інструментальних методів визначення вмісту в організмі загальної, внутрішньої та абдомінальної жирової тканини (спіральна комп'ютерна томографія, імпедансний аналізатор складу тканин організму тощо) відкрились нові перспективи досліджень у цьому напрямку.

*Мета* дослідження: вивчити клінічну картину гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби, поєднаної з метаболічним синдромом, оптимізувати діагностику та визначити чинники ризику з урахуванням показників антропометрії, вмісту в організмі (питомої ваги) жирової тканини, інтенсивності основного обміну та ендоскопічних змін слизової оболонки стравоходу.

### Матеріали та методи

Як ГЕРХ, так і МС не входять до затвердженого МОЗ України переліку діагнозів статистичної звітності. Тому показники захворюваності на ГЕРХ і МС, а також на їх поєднання, формувалися на основі проспективного когортного дослідження, проведеного автором за класичними критеріями формування когорти.

Згідно з авторською концепцією, за якої при МС гіперглікемія та артеріальна гіпертензія є симптоматичними, а сам МС не є простою комбінацією есенціальної артеріальної гіпертензії, ожиріння і цукрового діабету 2 типу як нозологічних одиниць, а є перехідною стадією розвитку загального захворювання організму, своєрідною розвилкою на перехресті поліморбідності, де відбувається формування певної нозологічної одиниці зі всіма притаманними для неї ускладненнями, а саме: есенціальної артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу, тяжкого ожиріння, ішемічної хвороби серця, жов-

чно-кам'яної хвороби, жирового гепатозу → стеатогепатиту, стеатозу підшлункової залози → панкреонекрозу → хронічного панкреатиту тощо.

Тому до досліджуваної когорти не включали занедбаних хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію, декомпенсований та компенсований інсуліном цукровий діабет 2 типу, тяжке ожиріння III ст., нестабільну стенокардію, атеросклеротичний та постінфарктний кардіосклероз із недостатністю кровообігу II-III ст., жовчно-кам'яну хворобу та стеатогепатит з їхніми ускладненнями, що потребували строгого дотримання власних протоколів і стандартів лікування.

Крім того, при відборі хворих використовували наступні критерії: чоловіки та жінки у віці 18 - 80 років; наявність клінічних та лабораторно-інструментальних ознак ГЕРХ і ГЕРХ+МС: пацієнти, що дали згоду перед включенням до дослідження і здатні виконувати належним чином діагностичні і лікувальні процедури.

Критерії виключення: участь у будь-якому іншому науковому дослідженні; невідповідність хворого критеріям включення до протоколу дослідження; ВІЛ-інфікування; наркоманія; хронічний гепатит з гепатоцелюлярною недостатністю; цироз печінки з гепатоцелюлярною недостатністю; обтураційна жовтяниця; новоутворення будь-якої локалізації; енцефалопатія та інші психічні розлади і захворювання; хвороби нирок та сечовидільної системи з нирковою недостатністю (креатинін крові  $>0,15 \text{ ммоль/л}$ ); інші хронічні хвороби з декомпенсацією органів і систем 2-го і 3-го ступенів; вагітність і лактація; гострі інфекційні захворювання та активний туберкульоз; непереносність омепразолу і пантопразолу, урсодоєксихолової кислоти, метформіну, антигіпертензивних препаратів, денолу, сиропу солодки, пацієнти, які завідомо не будуть виконувати вимоги протоколу дослідження або нездатні його виконувати, не дивлячись на їх згоду; хворі, котрі змушені приймати ліки, що могли вплинути на результати даного протоколу: кортикостероїди, інсулін, інтерферон, імуномодулятори тощо.

Критеріями діагностики ГЕРХ був "Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на гастро-езофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ)", затверджений наказом МОЗ України від 13.06.2005 р. № 271, з урахуванням критеріїв Монреальського та Гштадського консенсусів (2006) по діагностиці і стратегії лікування ГЕРХ з використанням шкали ReQuest.

При проведенні аналізу даних користувались Лос-Анджелеською класифікацією езофагітів (1994). За наявності ускладненого перебігу ГЕРХ (стравохід Баррета, кила стравохідного отвору діафрагми, запально-виразкова стриктура стравоходу) використовували Паризькі критерії (2004) метаплазії епітелію стравоходу.

При клінічному спостереженні аналізувалися скарги і результати фізикального обстеження. Оцінка симптомів проводилась за модифікованою шкалою Лайкерта. Класична шкала Лайкерта у загальному вигляді включає 5 пунктів: категорично не згоден; не згоден; трудно відпо-

вісти; згоден; повністю згоден. Адаптована нами до завдань дослідження вагомості симптомів шкала Лайкерта, наприклад стосовно печії має наступну градацію: печії немає; інколи (не частіше, ніж 1 раз на місяць), не змінює звичного режиму праці і відпочинку, не порушує сну, не погіршує якості життя; не часто (менше 1 разу на 2 тижні), з'являється після куріння або прийому алкоголю, незначно змінює звичний режим праці і відпочинку, не порушує сну, дещо погіршує якість життя, часто (більше 1 разу на 2 тижні), провокується їжею, змінює звичний режим праці і відпочинку, не порушує сну, однак погіршує якість життя; щодня, постійна впродовж дня і ночі, порушує звичний режим праці і відпочинку, порушує сон та істотно погіршує якість життя.

Для діагностики МС використовували критерії діагностики Міжнародної федерації з вивчення діабету (IDF, 2005), за якими наявність абдомінального ожиріння визначається як його обов'язковий компонент, критерії ATP III (Adult Treatment Panel 2001) з корективами, які були внесені у 2005 р. на I Міжнародному конгресі "Преддіабет і метаболічний синдром" (Берлін) та на 75-му конгресі Європейського товариства з атеросклерозу в Празі (2005), з врахуванням рекомендацій експертів Всеросійського наукового товариства кардіологів по діагностиці і лікуванню метаболічного синдрому другого перегляду (2009).

Серед пацієнтів, що зверталися до Житомирського обласного консультативного діагностичного центру методом випадкової вибірки було відібрано дві групи. Основну групу (250 осіб) склали хворі з ГЕРХ, поєднану з МС, контрольну групу порівняння склали 240 хворих на ГЕРХ без МС.

Діагностичні критерії МС, що використовувалися:

*основні:* центральний (абдомінальний) тип ожиріння (обвід талії у чоловіків >94 см, у жінок >80 см, вимірювання обводу талії проводили гнучкою стрічкою з точністю до 0,001 м);

*додаткові:* артеріальна гіпертензія (АТ $\geq$ 130/85 мм рт ст.); рівень тригліцеридів крові (ТГ)  $\geq$ 1,7 ммоль/л; вміст ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у чоловіків <1,0 ммоль/л, у жінок <1,2 ммоль/л; вміст ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) >3,0 ммоль/л; гіперглікемія натще (рівень глюкози в плазмі крові >6,1 ммоль/л); порушення толерантності до глюкози (рівень глюкози в плазмі крові через 2 години після навантаження глюкозою в межах  $\geq$ 7,8 і  $\leq$ 11,1 ммоль/л).

Наявність у пацієнта центрального ожиріння та двох додаткових критеріїв було підставою для діагностики МС.

Ендоскопічне дослідження стравоходу проводили за допомогою відеоендоскопічної системи "Olimpus", модель GIF-V-70, і "Fuginon" WG-88FP. Гістологічне дослідження біоптатів слизової оболонки проводилось фахівцями вищої кваліфікаційної категорії Житомирського обласного патологоанатомічного центру за стандартною методикою. Гістологічне дослідження було виконано 106

пацієнтам з ерозивною формою ГЕРХ та 3 пацієнтам із стравоходом Баррета. Аналізувалися наступні гістологічні параметри слизової оболонки стравоходу, які відображались у відсотках від кількості всього гістологічно дослідженого матеріалу: гіперплазія поверхневого і базального шарів, набряк і розшарування епітелію, ектазія судин, крововиливи, здовження сосочків, акантоз, паракератоз, інфільтрація нейтрофілами та еозинофілами, некроз, метаплазія. За відсутності у біоптатах вищезазначених ознак гістологічними критеріями ГЕРХ вважали гіперплазію базального шару епітелію та інфільтрацію його еозинофілами та/або нейтрофілами [Острогляд, 2008].

Пацієнтам проводилося моніторування інтрагастрального та інтрастравохідного рН з використанням апаратного комплексу АГ 1Д-02 конструкції В.М.Чернобрового ("Орімет", м. Винниця). Критеріями патологічного гастроэзофагеального рефлюксу слугували: частота епізодів рефлюксу  $\geq$ 50 за добу, тривалість самого тривалого епізоду рефлюксу з рН $\leq$ 4,0 більше 9,2 хв., загальний період закіснення стравоходу (рН $\leq$ 4,0) більше 4,2% від 24 годин (тобто >1 год). Критерієм патологічного дуодено-гастрального рефлюксу було збільшення рН шлунка впродовж добової реєстрації показників, що перевищували 5,0.

Крім вищезазначених критеріїв для діагностики МС додатково використовували низку антропометричних та біохімічних показників. Зокрема: вимірювання зросту з точністю до 0,001 м; визначення маси тіла в кг, обчислення індексу маси тіла (ІМТ) в кг/м<sup>2</sup>, вмісту (%) в організмі загальної жирової тканини, вмісту (%) абдомінальної жирової тканини, вмісту (%) м'язової тканини та інтенсивності основного обміну речовин в кК/добу, які визначали на моніторі складу тіла BF 500 фірми OMRON.

Біохімічні показники визначали за допомогою уніфікованих біохімічних методик та наборів реактивів вітчизняного і зарубіжного виробництва.

Візуалізацію органів черевної порожнини та заочеревинного простору виконували за допомогою ехографії на апаратах SC 240 фірми "Pie Medical" та УЗ-сканері "Toshiba SSA-220A" конвексним датчиком 3,75 МГц з використанням стандартизованого протоколу ультразвукового дослідження органів черевної порожнини і комп'ютерної обробки цифрових зображень.

## Результати. Обговорення

За гендерною ознакою досліджувана когорта істот-

**Таблиця 1.** Питома вага чоловіків і жінок серед населення Житомирської області та серед досліджуваної когорти.

| Назва показника | Житомирська область |                 | Досліджувана когорта |                | p     |
|-----------------|---------------------|-----------------|----------------------|----------------|-------|
|                 | Абс. ч., тис.       | Питома вага, %  | Абс. ч., тис.        | Питома вага, % |       |
| Чоловіки        | 590,1               | 46,3 $\pm$ 0,04 | 280                  | 57,1 $\pm$ 2,2 | <0,01 |
| Жінки           | 683,9               | 53,7 $\pm$ 0,04 | 210                  | 42,9 $\pm$ 2,2 | <0,01 |

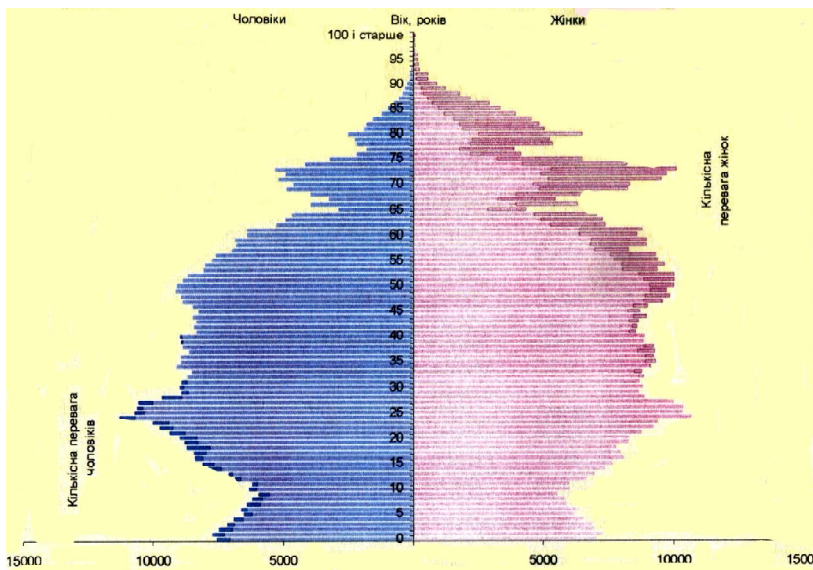


Рис. 1. Статтєво-вiковий розподiл населення Житомирської облaстi на 01.01.2012 р.

но вiдрiзнялась вiд населення Житомирської облaстi, таблиця 1.

Жiнок серед дослiджуваної когорти було - 210 ( $42,9 \pm 2,2\%$ ), чоловiкiв - 280 ( $57,1 \pm 2,2\%$ ). Рiзниця мiж чоловiками i жiнками статистично вiрогiдна, оскiльки серед населення Житомирської облaстi у вiцi вiд 18 до 80 рокiв переважають жiнки.

На 01.01.2012 р. населення Житомирської облaстi складало 1 273,2 тис. осiб, серед них: чоловiки становили 590,1 ( $46,3 \pm 0,04\%$ ); жiнки - 683,9 ( $53,7 \pm 0,04\%$ ). При цьому, у вiкових iнтервалах до 30 рокiв незначно переважають чоловiки, а в рештi вiкових iнтервалiв значно бiльше жiнок, питома вага яких наростає з вiком, рис. 1.

Розподiл хворих на ГЕРХ i хворих на ГЕРХ, поєднану з МС, за вiком i статтю представлено у таблицi 2.

Хворих на ГЕРХ без МС було 240 осiб ( $49,0 \pm 2,3\%$ ),

на ГЕРХ, поєднану з МС, - 250 ( $51,0 \pm 2,3\%$ ). Рiзниця мiж питоною вагою чоловiкiв i жiнок бiльш значима при ГЕРХ, поєднанiй з МС, нiж при ГЕРХ без МС.

Середнiй вiк пацiєнтiв дослiджуваної когорти становив  $45,4 \pm 1,4$  рокiв. Середнiй вiк чоловiкiв становив  $46,2 \pm 1,6$  рокiв, жiнок -  $44,4 \pm 1,7$  рокiв. Середнiй вiк хворих на ГЕРХ без МС становив  $41,2 \pm 1,5$ , хворих на ГЕРХ, поєднану з МС, -  $49,4 \pm 1,5$  рокiв. Порiвняння середнього вiку чоловiкiв i жiнок серед хворих на ГЕРХ без МС i на ГЕРХ, поєднану з МС, представлено у таблицi 3.

Звертає на себе увагу бiльш високий вiк чоловiкiв хворих на ГЕРХ, поєднану з МС. Вiн iстотно бiльший, нiж вiк, як чоловiкiв, так i жiнок хворих на ГЕРХ без МС ( $p < 0,01$ ), i значно бiльший за середнiй вiк жiнок хворих на ГЕРХ, поєднану з МС ( $p < 0,01$ ).

Рiзниця мiж середнiм вiком чоловiкiв i жiнок серед хворих на ГЕРХ без МС статистично невiрогiдна.

Клiнiчна симптоматика вiдрiзнялася вiд класичних ознак ГЕРХ. Особливостями її у хворих на ГЕРХ, поєднану з МС, при порiвняннi з ГЕРХ без МС були посиленa iнтенсивнiсть болю та диспепсичних скарг, що вiдповiдала за шкалою Лайкерта 5 балам при локалiзацiї в епiгастрiї та 4 балам для здуття живота та печiї.

У таблицi 4 представлено частоту клiнiчних симптомiв, якi спостерiгаються при ГЕРХ без МС та при ГЕРХ на тлi МС. Печiя, яка у хворих на ГЕРХ без МС була симптомом, що зустрiчається найчастiше, при ГЕРХ на тлi МС займає лише третю позицiю за частотою. Звертає на себе увагу висока частота при ГЕРХ, поєднанiй з МС, оральних симптомiв, спричинених не скiльки пошкодженням емалi зубiв, як ураженням ясен парадон-

Таблиця 2. Розподiл хворих за вiком i статтю.

| Вiк, роки | Групи пацiєнтiв (n=490) |                |            |                |                        |                |            |                |
|-----------|-------------------------|----------------|------------|----------------|------------------------|----------------|------------|----------------|
|           | ГЕРХ без МС             |                |            |                | ГЕРХ+МС                |                |            |                |
|           | Чоловiки                |                | Жiнки      |                | Чоловiки               |                | Жiнки      |                |
|           | Абс. число              | Питома вага, % | Абс. число | Питома вага, % | Абс. число             | Питома вага, % | Абс. число | Питома вага, % |
| До 20     | 8                       | $1,6 \pm 0,6$  | 8          | $1,6 \pm 0,6$  | 2                      | $0,4 \pm 0,3$  | 4          | $0,8 \pm 0,4$  |
| 20-29     | 26                      | $5,3 \pm 1,0$  | 20         | $4,1 \pm 0,9$  | 12                     | $2,4 \pm 0,6$  | 8          | $1,6 \pm 0,6$  |
| 30-39     | 30                      | $6,1 \pm 1,1$  | 24         | $4,9 \pm 1,0$  | 16                     | $3,3 \pm 0,8$  | 14         | $2,9 \pm 0,8$  |
| 40-49     | 31                      | $6,3 \pm 1,2$  | 27         | $5,5 \pm 1,1$  | 35                     | $7,1 \pm 1,2$  | 28         | $5,7 \pm 1,1$  |
| 50-59     | 20                      | $4,1 \pm 0,9$  | 20         | $4,1 \pm 0,9$  | 47                     | $9,0 \pm 1,3$  | 29         | $5,9 \pm 1,1$  |
| 60-69     | 12                      | $2,4 \pm 0,6$  | 8          | $1,6 \pm 0,6$  | 32                     | $6,5 \pm 1,1$  | 12         | $2,4 \pm 0,6$  |
| 70-79     | 3                       | $0,6 \pm 0,3$  | 3          | $0,6 \pm 0,3$  | 6                      | $1,2 \pm 0,4$  | 5          | $1,0 \pm 0,4$  |
| Всього:   | 130                     | $26,5 \pm 1,9$ | 110        | $22,4 \pm 1,8$ | 150                    | $30,6 \pm 1,9$ | 100        | $20,4 \pm 1,8$ |
| Разом:    | 240 ( $49,0 \pm 2,3$ )  |                |            |                | 250 ( $51,0 \pm 2,3$ ) |                |            |                |

**Таблиця 3.** Порівняння віку чоловіків і жінок досліджуваної когорти хворих.

| Назва показника | ГЕРХ без МС |                     | ГЕРХ+МС    |                     | p     |
|-----------------|-------------|---------------------|------------|---------------------|-------|
|                 | Абс. число  | Середній вік, років | Абс. число | Середній вік, років |       |
| Чоловіки        | 130         | 41,1±1,7            | 150        | 56,6±1,8            | <0,01 |
| Жінки           | 110         | 41,3±1,8            | 100        | 45,4±1,9            | >0,05 |

**Таблиця 4.** Клінічна симптоматика хворих на ГЕРХ без МС та хворих на ГЕРХ на тлі МС.

| Назва показника  | ГЕРХ+МС, n=250 | ГЕРХ без МС, n=240 | p     |
|--|----------------|--------------------|-------|
| Здуття живота після їди, %                             | 98,9±0,6       | 3,3±1,1            | <0,01 |
| Болючість при пальпації в епігастрії, %                | 95,2±1,5       | 36,7±3,1           | <0,01 |
| Печія, %   | 93,9±1,5       | 91,1±1,5           | >0,05 |
| Кровоточивість ясен, %                                 | 84,0±2,3       | 45,8±3,2           | <0,01 |
| Втрата кількох зубів з повноцінним протезуванням       | 72,0±2,3       | 50,4±3,2           | <0,01 |
| Відрижка повітрям, %                                   | 64,3±3,0       | 57,3±3,2           | >0,05 |
| Регургітація, %  | 58,5±3,2       | 54,5±3,2           | >0,05 |
| Запах із рота, на який звертають увагу сторонні %      | 55,2±3,1       | 36,7±3,1           | <0,01 |
| Запах із рота, на який звертає увагу пацієнта лікар, % | 50,4±3,2       | 32,1±3,0           | <0,01 |
| Запах із рота, який пацієнт сам відчуває, %            | 44,0±3,1       | 27,1±2,9           | <0,01 |
| Біль в епігастрії (відчуття), %                        | 44,2±3,1       | 38,5±3,1           | >0,05 |
| Сухість в роті, %                                      | 40,8±3,1       | 3,3±1,1            | <0,01 |
| Закрепи, %   | 18,9±2,5       | 19,4±2,6           | >0,05 |
| Відчуття комля в горлянці, %                           | 16,8±2,3       | 54,2±3,1           | <0,01 |
| Нудота, %  | 16,2±2,3       | 12,2±2,1           | >0,05 |
| Біль при ковтанні, %                                   | 12,3±1,9       | 14,3±2,2           | >0,05 |
| Втрата кількох зубів з неповним протезуванням          | 12,0±2,1       | 15,4±2,2           | >0,05 |
| Гикавка, %   | 12,1±2,1       | 18,3±1,8           | >0,05 |
| Охриплість голосу, %                                   | 11,3±2,0       | 9,4±1,8            | >0,05 |
| Біль в ділянці серця, %                                | 10,4±2,0       | 11,7±2,1           | >0,05 |
| Першіння в горлі, %                                    | 6,8±1,6        | 7,1±1,6            | >0,05 |
| Сухий кашель, %  | 6,4±1,5        | 7,5±1,7            | >0,05 |
| Підвищена саливація, %                                 | 4,8±1,4        | 29,2±3,0           | <0,01 |
| Дисфагія, %  | 4,0±1,3        | 6,3±1,5            | >0,05 |
| Проноси, %   | 3,2±1,1        | 6,3±1,5            | >0,05 |
| Блювання, %  | 2,8±1,1        | 6,7±1,6            | >0,05 |
| Оталгія, %   | 2,0±1,1        | 2,9±1,1            | >0,05 |
| Бронхоспазм, %   | 1,2±1,1        | 2,1±1,1            | >0,05 |
| Афонія, %  | 0,8±0,8        | 1,7±1,0            | >0,05 |

тозом, який спричиняє кровоточивість ясен, втрату зубів та неприємний запах із рота. При цьому у чоловіків частота такого симптому, як запах із рота, на який звертають увагу сторонні, (зазвичай дружина) істотно перевищує частоту відчуття запаху із рота, який пацієнт відчу-

ває сам, або наявність якого констатує лікар.

Значно частіше при ГЕРХ на тлі МС спостерігається сухість в роті, ніж при ГЕРХ без МС. Підвищена саливація, навпаки, вірогідно частіше спостерігається при ГЕРХ без МС.

У хворих на ГЕРХ, поєднану з МС, болючість при пальпації в епігастрії спостерігається вірогідно частіше, ніж суб'єктивний симптом відчуття болю.

Невротичний симптом відчуття комля в горлянці притаманний ГЕРХ без МС і не характерний для ГЕРХ на тлі МС.

Загалом позастравохідні симптоми: некоронарогенні болі в ділянці серця, кашель, бронхоспазм, охриплість голосу, гикавка, першіння в горлі, біль в горлі при ковтанні, афонія, оталгія мало характерні для ГЕРХ, поєднаної з МС.

**Таблиця 5.** Показники біохімічного та апаратно-інструментального обстеження хворих на ГЕРХ та хворих на ГЕРХ, поєднану з МС.

| Назва показника                           | ГЕРХ+МС, n=250 | ГЕРХ без МС, n=240 | p     |
|---|----------------|--------------------|-------|
| Глюкоза крові, ммоль/л                    | 6,5±0,8        | 4,3±0,3            | <0,05 |
| Загальні ліпіди крові, г/л                | 9,1±1,2        | 4,7±0,7            | <0,01 |
| Тригліцериди крові, ммоль/л               | 2,49±0,41      | 1,5±0,13           | <0,01 |
| Загальний холестерин крові (ЗХ), ммоль/л  | 7,0±0,9        | 4,6±0,3            | <0,05 |
| ЛПВЩ, ммоль/л                             | 0,9±0,08       | 1,5±0,26           | <0,01 |
| ЛПНЩ, ммоль/л                             | 3,49±0,41      | 1,8±0,13           | <0,01 |
| Загальний білірубін, мкмоль/л             | 24,6±3,2       | 20,8±2,8           | >0,05 |
| Аланін-аміно-трансфераза, од/л            | 62,4±9,1       | 38,8±8,3           | >0,05 |
| Аспартат-аміно-трансфераза, од/л          | 58,5±9,4       | 35,9±8,7           | >0,05 |
| Лужна фосфатаза, од/л                     | 280,4±12,1     | 239,2±10,6         | >0,05 |
| γ-глутаміл-транспептидаза, од/л           | 88,4±16,3      | 66,3±14,1          | >0,05 |
| Гепатомегалія, передньо-задній розмір, см | 18,4±1,6       | 13,3±1,2           | <0,05 |
| Гепатомегалія, %                          | 98,6±0,2       | 3,1±1,1            | <0,01 |
| Біліарний сладж, %                        | 67,9±3,0       | 15,2±2,3           | <0,01 |

**Таблиця 6.** Антропометричні показники, інтенсивність основного обміну, вміст (%) жирової тканини в організмі хворих на ГЕРХ без МС та у хворих на ГЕРХ, поєднану з МС.

| Назва показника                                 | ГЕРХ+МС, n=250 | ГЕРХ без МС, n=240 | p     |
|---|----------------|--------------------|-------|
| Абдомінальний периметр (окружність талії), см   | 107,4±8,2      | 84,3±6,3           | <0,01 |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>                          | 32,2±0,2       | 21,8±0,1           | <0,01 |
| Інтенсивність основного обміну, кК/добу         | 1818,8±22,0    | 1426,2±15,3        | <0,01 |
| Вміст в організмі (частка) жирової тканини, %   | 43,9±1,2       | 23,1±0,7           | <0,01 |
| Вміст (частка) абдомінальної жирової тканини, % | 14,9±0,3       | 8,7±0,2            | <0,01 |
| Вміст (частка) м'язової тканини, %              | 31,5±1,1       | 33,9±0,6           | <0,05 |

**Таблиця 7.** Розподіл чоловіків і жінок за індексом маси тіла.

| ІМТ, кг/м <sup>2</sup> | Чоловіки |          | Жінки   |          | Разом   |          | p     |
|------------------------|----------|----------|---------|----------|---------|----------|-------|
|                        | Абс. ч.  | %        | Абс. ч. | %        | Абс. ч. | %        |       |
| <18,5                  | 7        | 1,4±0,4  | 11      | 2,2±0,6  | 18      | 3,7±0,9  | >0,05 |
| 18,5-24,9              | 123      | 25,1±2,0 | 99      | 20,2±1,8 | 222     | 45,3±2,2 | >0,05 |
| 25,0-29,9              | 71       | 14,5±1,6 | 50      | 10,2±1,4 | 121     | 24,7±2,0 | >0,05 |
| 30,0-34,9              | 69       | 14,1±1,6 | 45      | 8,2±1,3  | 114     | 23,3±1,9 | <0,05 |
| 35,0-39,0              | 10       | 2,0±0,6  | 5       | 1,0±0,4  | 15      | 3,1±0,8  | >0,05 |
| ≥40,0                  | 0        | 0        | 0       | 0        | 0       | 0        | -     |
| Всього:                | 280      | 57,1±2,2 | 210     | 42,9±2,2 | 490     | 100,0    | <0,05 |

**Таблиця 8.** Показники моніторингу рН у нижній третині стравоходу у пацієнтів основної та контрольної груп.

| Назва показника                                    | Показники моніторингу рН |                   | p     |
|--|--------------------------|-------------------|-------|
|  | ГЕРХ+МС, n=50            | ГЕРХ без МС, n=50 |       |
| Загальна кількість кислих рефлюксів                | 124,0±22,3               | 136,0±19,4        | >0,05 |
| Загальна кількість лужних рефлюксів                | 40,0±8,3                 | 34,0±9,6          | >0,05 |
| Загальна кількість слабокислих рефлюксів           | 184,0±29,9               | 210,0±23,0        | >0,05 |
| Загальний час рН стравоходу <4,0 впродовж доби (%) | 68,1±4,4                 | 76,3±5,8          | >0,05 |

ГЕРХ на тлі МС від ГЕРХ без МС відрізняє також низка біохімічних показників, притаманних МС і не характерних для ГЕРХ без МС, таблиця 5. Це - гіперглікемія, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, а також підвищений рівень  $\gamma$ -глутаміл-транспептидази, трансаміназ, лужної фосфатази, які відображають не стільки порушення жирового обміну, як наявність жирового гепатозу, що підтверджується ехографічними симптомами гепатомегалії та біліарного сладжу.

Ще більш вагома різниця спостерігається у хворих на ГЕРХ, поєднану з МС, з боку показників антропометрії та показників, що характеризують накопичення і перерозподіл жирової тканини в організмі, таблиця 6.

Особливої уваги заслуговує показник інтенсивності основного обміну, який поряд з абдомінальним периметром, ІМТ та часткою абдомінальної жирової тканини

**Таблиця 9.** Наявність і ступінь рефлюкс-езофагіту у хворих на ГЕРХ та хворих на ГЕРХ, поєднану з МС.

| Ендоскопічні зміни стравоходу, %   | ГЕРХ+МС, n=250 |          | ГЕРХ без МС, n=240 |          | p     |
|--|----------------|----------|--------------------|----------|-------|
|  | Абс. ч.        | %        | Абс. ч.            | %        |       |
| Незмінена слизова оболонка стравоходу  | 94             | 37,6±3,1 | 121                | 50,4±3,2 | <0,01 |
| "Малі ознаки" рефлюкс-езофагіту - гіперемія, контактна ранимість, витонченість слизової оболонки | 89             | 35,6±3,0 | 77                 | 32,1±3,0 | >0,05 |
| Ендоскопічні ознаки рефлюкс-езофагіту А  | 30             | 12,0±2,1 | 25                 | 10,4±1,9 | >0,05 |
| Ендоскопічні ознаки рефлюкс-езофагіту В  | 21             | 8,4±1,7  | 11                 | 4,6±1,4  | >0,05 |
| Ендоскопічні ознаки рефлюкс-езофагіту С  | 14             | 5,6±1,5  | 5                  | 2,1±0,9  | >0,05 |
| Ендоскопічні ознаки рефлюкс-езофагіту D  | 0              | 0        | 0                  | 0        | -     |
| Стравохід Баррета  | 2              | 0,8±0,6  | 1                  | 0,4±0,4  | >0,05 |
| Всього:  | 250            | 100,0    | 240                | 100,0    | -     |

є визначальними для МС, а відтак підвищені рівні цих показників спостерігаються і при ГЕРХ, поєднаній з МС.

ІМТ у хворих на ГЕРХ має певну структуру, яка представлена у таблиці 7 та на рис. 2. Найбільшу частку, майже половину, складають хворі з нормальною масою тіла (45,3±2,2% від всіх пацієнтів). Хворі з надлишковою масою тіла та з ожирінням I ст. мають приблизно однакову питому вагу серед всіх пацієнтів. Хворі з ожирінням II ст. складають лише 3,1%. Хворих з тяжким ожирінням III ст. серед досліджуваної когорти не було. Істотної різниці між чоловіками і жінками не спостерігали.

Не спостерігали істотної, статистично вірогідної, різниці між ГЕРХ без МС і ГЕРХ на тлі МС за показниками стравохідного рН-моніторингу, таблиця 8.

У хворих на ГЕРХ, поєднану з МС, спостерігали статистично вірогідну різницю з хворими на ГЕРХ без МС за ендоскопічними ознаками рефлюкс-езофагіту. Так, незмінена слизова оболонка стравоходу, іншими словами неерозивна форма гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (НЕРХ), вірогідно частіше спостерігається при ГЕРХ без МС. Відповідно при ГЕРХ на тлі МС частіше спостерігали "малі ознаки" рефлюкс-езофагіту - гіперемію, контактну ранимість, витонченість слизової оболонки та рефлюкс-езофагіт А, рефлюкс-езофагіт В, рефлюкс-езофагіт С. Жодного випадку рефлюкс-езофагіту D не спостерігали. Натомість, у 3 чоловіків, в одного з ГЕРХ без МС та у 2-х - з ГЕРХ на тлі МС, спостерігали стравохід Баррета, що складає менше 1% від досліджуваної когорти, таблиця 9.

Ще більш показовою є структура ендоскопічних змін слизової оболонки стравоходу залежно від ІМТ, таблиця 10.

Ендоскопічні зміни у стравоході не корелюють із частотою кислого і лужного рефлюксів за даними рН-моніторингу. Пряма середнього ступеня кореляція виявлена при ГЕРХ на тлі МС між ІМТ та ендоскопічними ознаками рефлюкс-езофагіту. При ГЕРХ, поєднаній з МС, спостерігали слабого ступеня прямий кореляційний зв'язок між болючістю в епігастрії при пальпації і ендоскопічними змінами слизової оболонки стравоходу.

Таблиця 10. Ендоскопічні зміни з боку стравоходу залежно від індексу маси тіла.

| Ендоскопічні зміни стравоходу, %      | Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup> |           |           |           |           |
|---------------------------------------|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                       | <18,5                               | 18,5-24,9 | 25,0-29,9 | 30,0-34,9 | 35,0-39,9 |
| Незмінена слизова оболонка стравоходу | 50,0±11,8                           | 50,4±3,4  | 52,9±4,5  | 24,6±4,1  | 13,3±8,7  |
| "Малі ознаки" рефлюкс-езофагіту       | 16,7±8,9                            | 33,3±3,2  | 34,7±4,3  | 36,8±4,5  | 33,3±12,1 |
| Рефлюкс-езофагіт А                    | 16,7±8,9                            | 9,9±2,0   | 5,8±2,2   | 16,7±3,5  | 26,7±11,5 |
| Рефлюкс-езофагіт В                    | 11,1±7,4                            | 4,1±1,3   | 3,3±1,6   | 13,2±3,1  | 13,3±8,7  |
| Рефлюкс-езофагіт С                    | 5,6±5,6                             | 1,8±0,9   | 1,7±1,2   | 4,4±1,8   | 13,3±8,7  |
| Рефлюкс-езофагіт D                    | 0                                   | 0         | 0         | 0         | 0         |
| Стравохід Баррета                     | 0                                   | 0,5±0,5   | 1,7±1,2   | 0         | 0         |
| Всього:                               | 100,0                               | 100,0     | 100,0     | 100,0     | 100,0     |

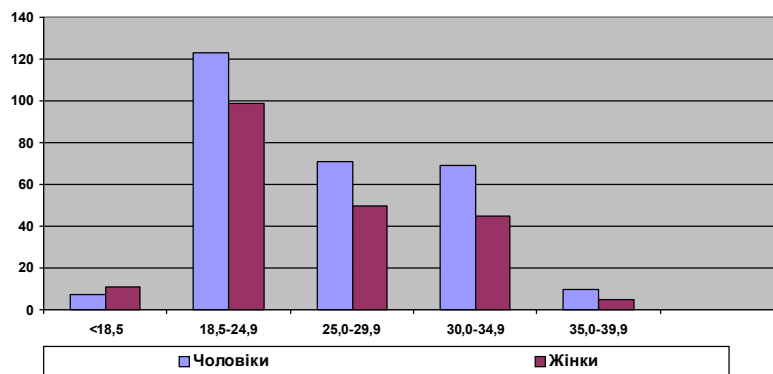


Рис. 2. Розподіл чоловіків і жінок за індексом маси тіла.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Аналіз суб'єктивних симптомів (скарги пацієнтів), об'єктивних даних, результатів антропометричного, біохімічного та апаратно-інструментального обстеження дозволяють зробити висновок, що для ГЕРХ, по-

єднаній з МС, найхарактернішими симптомами є здуття живота після їди, печія і болючість в епігастрії при пальпації.

2. Причиною болю в епігастрії (відчуття) та болючості в епігастрії при пальпації є рефлюкс-езофагіт, наявність якого та ступінь вираженості можна встановити лише при ендоскопічному обстеженні пацієнтів.

3. Більш виражену інтенсивність больового синдрому при поєднаній патології можна пояснити наявністю загальних патогенетичних ланок ГЕРХ та МС, що призводять до більшої частоти ерозивних уражень стравоходу, а здуття живота - порушеннями травлення та перфузії газів.

Перспективи подальших розробок у цьому напрямку полягають в поглибленому вивченні морфологічних змін слизової оболонки стравоходу залежно від метаболічних порушень притаманних ГЕРХ на тлі МС.

### Список літератури

- Бабак О.М. Клініко-ендоскопічні особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в осіб із надлишковою масою тіла // Сучасна гастроентерологія. - 2010. - № 1 (51). - С. 16-20.
- Бордін Д.С. Клинико-патогенетические варианты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и их дифференцированная терапия. / Автореф. дис. ... д. мед. н. 14.01.28. Москва, - 2010. - 39 с.
- Вдовиченко В.І. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба і нерефлюксний езофагіт: їх місце в Міжнародній номенклатурі захворювань Х перегляду / В.І. Вдовиченко, А.В. Острогляд, О.О. Бондаренко // Наук.-практ. конф. - Тернопіль: Медкнига, 2006. - С. 18-19.
- Ігнашук О.В. Патологічні механізми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та можливі шляхи їх терапевтичної корекції. / О.В. Ігнашук, В.К. Серкова // Вісник морфології. - 2010. - № 3(16). - С. 729-732.
- Острогляд А.В. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: діагностика, поширеність, фактори ризику. Автореф. ... дис. д. мед. н., 14.01.36. - Івано-Франківськ. - 2008. - 34 с.
- Donnees actuelles concernant l'association de l'obesite au reflux gastro-oesophagien et a ses complication / D. Bechade, H. Blondon, Y. Sekkach, J. Desramo, J.P. Algayres // Gastroenterol. Clinique et Biologique. - 2009. - 33. - S. 155-156.
- Management of gastro-oesophageal reflux disease in general practice / Dent J., Jones R., Kahrilas P., Talley N. // BMJ. - 2001. - Vol. 322. - P. 344-347.
- Metabolic syndrome and gastro-oesophageal reflux: a link towards a growing interest in developed countries / E. Ierardi, R. Rosania, M. Zotti et al. // World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology. - 2010. - 1(3). - P. 91-96.
- The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil, S.V. Van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // Am. J. Gastroenterol. - 2006. - Vol. 101. - P. 1900-1920.

Олійниченко А.В.

### ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ, СОЧЕТАННОЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**Резюме.** В статье приведены результаты исследования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, объединенной с метаболическим синдромом. В исследовании приняли участие 490 пациентов, которым кроме общеклинического обследования



довання проводили суточне моніторинг рН в пищеводе, антропометрію, видеофіброгастроуденоскопію. Автором зроблено висновок, що симптоми изжоги і вздутие живота можуть служити надійними діагностичними критеріями гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби, об'єднаної з метаболічним синдромом. Для діагностики метаболічного синдрому найбільш цінними є такі антропометричні показники: індекс маси тіла ( $>27,0 \text{ кг/м}^2$ ), абдоминальне ожиріння (обхват талії у чоловіків  $>94 \text{ см}$ , у жінок  $>80 \text{ см}$ ), а також підвищення інтенсивності основного обміну ( $>1500 \text{ ккал/время}$ ). Факторами ризику для гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби, об'єднаної з метаболічним синдромом, є чоловічий пол і вік старше 50 років. Боль в епігастрії є ознакою рефлюкс-езофагіта, ступінь вираженості якого можна встановити лише при ендоскопії.

**Ключові слова:** гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба, діагностичні критерії, антропометрія, основний обмін.

*Olynychenko A. V.*

#### THE PECULIARITIES OF DIAGNOSTIC OF GASTROESOPHAGAL REFLUXED DISEASE CONNECTED WITH METABOLITIC SYNDROME

**Summary.** The article presents the results of research on gastroesophageal refluxed disease (GERD) combined with metabolic syndrome. 490 patients took part in research. In addition to clinical examination and 24-hour pH esophageal monitoring, the patients received video-fibro-gastro-duodenoscopy and antropometry. The author made the conclusion that heartburn symptoms and flatulence might be treated as reliable diagnostic criterion of gastroesophageal reflux disease combined with metabolic syndrome. For diagnostics of metabolic syndrome most valuable are the such anthropometric indexes: index of body mass (IBM)  $>27,0 \text{ кг/м}^2$ , abdominal obesity (circumference of waist for men  $>94 \text{ cm}$ , for women  $>94 \text{ cm}$ ), and also increase of intensity of basal metabolic rate. (BMR)  $>1500 \text{ kcal/day}$ . As risk factors for gastroesophageal reflux disease, combined with metabolic syndrome, is sex of men and age more than 50 years. Pain in epigastrium is the sign of reflux-esophagitis, the degree of expressed of which can be set only with endoscopy.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, diagnostic criterion, antropometry, basal metabolic rate.

Стаття надійшла до редакції 1.10.2012 р.

© Цимбалюк В.І., Третяк І.Б., Гацький О.О., Вернигородський С.В.

УДК: 616.833.58-089.844-092.9

<sup>1</sup>Цимбалюк В.І., <sup>1</sup>Третяк І.Б., <sup>1</sup>Гацький О.О., <sup>2</sup>Вернигородський С.В.

<sup>1</sup>Відділення відновної нейрохірургії, ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України" (вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, Україна, 04050), Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, <sup>2</sup>кафедра патологічної анатомії та судової медицини з курсом основ права (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

#### МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕГЕНЕРАЦІЇ СІДНИЧНОГО НЕРВА У ЩУРА В ЕКСПЕРИМЕНТІ В УМОВАХ КОМБІНОВАНОЇ ПЛАСТИКИ

**Резюме.** Метою проведеної експериментальної роботи було визначення патоморфологічних особливостей регенерації сідничного нерва у щура в експерименті в умовах комбінованої пластики та обґрунтування переваг використання варіантів комбінованої пластики сідничного нерва при його великому дефекті у щурів в експерименті. Для оцінки морфологічних змін гістологічні зрізи сідничного нерва фарбували гематоксиліном і еозиним, пікрофуксином за ван Гізоном. З метою оцінки стану нейрофібрил використовували імпрегнацію сріблом за Більшовським-Грос, для ідентифікації мієлінових волокон за Шпільмейєром. Використання гелевого композиту Neurogel™ при застосуванні варіантів комбінованої пластики з метою заміщення дефекту сідничного нерва стримує надлишкове розростання колагенових волокон, насичення гелевого композиту щурячим фактором росту нервів NGF-В сприяє більш впорядкованій регенерації нервових волокон.

**Ключові слова:** патоморфологічне дослідження, тубаж, комбінована пластика, великий дефект нерва, сідничний нерв щура.

#### Вступ

Процеси регенерації пошкодженого периферичного нерва (ПН) інтенсивно вивчаються протягом останніх років [Sarikioglu et al., 2009].

Значний негативний вплив травми ПН на якість життя людини, збільшення медичних та соціальних вимог до рівня медичної допомоги призвело до бурхливого розвитку великої кількості оперативних методик для з'єднання кінців ураженого нерва [Цимбалюк, Сташкевич, 1987]. Найбільшого розповсюдження дістали наступні: виконання анастомозу кінець-в-кінець з використанням епіневрального шва, котрий виконують за умов наближення відрізків нерву без "натягу" із мінімальним залишковим діастазом в 1мм, та пластика ПН аутологічним трансплантатом, котра виконується

при неможливості усунути діастаз між відрізками ушкоджених нервів [Григорович, 1981].

Дотепер, результати аутотрансплантації залишаються залежними від розміру діастазу між кінцями ушкодженого ПН, а, відповідно, і від довжини трансплантату [Цимбалюк та ін., 2001]. За даними різних авторів "критичні" розміри діастазу складають від 4 до 15см [Olivera et al., 2004].

Ще в 1881 році запропоновано альтернативну методику для подолання дефекту периферичного нерва - це техніка тубажу [Ijima et al., 2008]. Тубаж нерва (англ. - entubulation) - це хірургічна методика, котра передбачає з'єднання дистального та проксимального кінця ушкодженого ПН шляхом вміщення та фіксації останніх

в трубчатий протез із збереженням діастазу між кінцями нерва [Olivera et al., 2004]. Для покращення процесів регенерації ушкодженого нерва порожнину трубчастого протезу заповнюють як синтетичними матеріалами різної хімічної структури, так і біологічними субстанціями, субстратами та клітинами, формуючи всередині протезу унікальне мікрооточення, що сприяє процесам регенерації ушкодженого нерва [Olivera et al., 2004]. Дана методика носить назву комбінованої пластики.

Для вивчення процесів регенерації периферичного нерва в експерименті розроблено та використано велику кількість різних експериментальних моделей [Sarikcioglu et al., 2009]. Використання сідничного нерва у щура у якості об'єкту дослідження є найбільш прийнятним [Dellon, Mackinnon, 1989; Mackinnon et al., 1985], що зумовлено цілим рядом факторів, зокрема: доступністю великої кількості тварин з однаковим генотипом, великим регенераторним потенціалом нерва, що дорівнює такому у приматів тощо [Mackinnon et al., 1985].

Регенерацію периферичного нерва в експерименті оцінюють за допомогою 3-х основних широковживаних методів: електрофізіологічного, гістоморфометричного та різних функціональних тестів [Dellon, Mackinnon, 1989; Munro et al., 1998]. Вважають, що усі вищевказані методи оцінки регенерації потужно корелюють один з одним, проте, дані традиційних, тобто кількісних методів (електрофізіологічний та гістоморфометричний), не завжди корелюють з даними, що оцінюють рівень функціонального відновлення, тобто якісної оцінки регенерації [Dellon, Mackinnon, 1989; Munro et al., 1998]. Клінічні спостереження та дані експериментальних досліджень підтверджують цей факт [Kanaya et al., 1996; Mackinnon et al., 1991]. Наприклад, висока ступінь мієлінізації та велика кількість аксонів підрахована методом гістоморфометрії [Kanaya et al., 1996; Mackinnon et al., 1991], чи максимальна сила скорочення м'язу-ефектора за даними електрофізіологічного методу [Urbanchek et al., 1999] не завжди спроможні забезпечити адекватну та якісну функцію ходи, що в першу чергу пов'язано з процесами неселективної реіннервації м'язу-ефектора [Gramsbergen, Meek, 2000] та, відповідно, розсинхронізацією між центральним та периферичним компонентом локомоції [Dellon, Mackinnon, 1989].

Таким чином, від вибору належних методів об'єктивізації регенераторних процесів залежить загальний успіх експерименту, тому поєднання електрофізіологічного та морфологічного методів з методами оцінки відновлення функції є найбільш оптимальним.

### Матеріали та методи

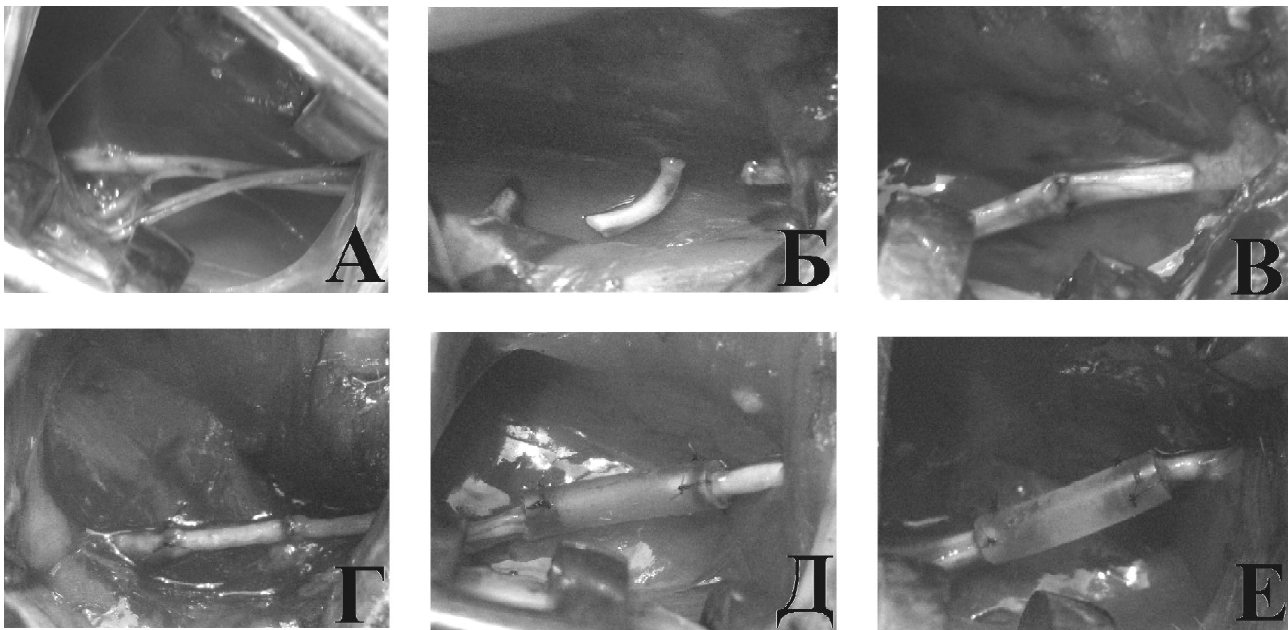
Метою проведеної експериментальної роботи було визначення патоморфологічних особливостей регенерації сідничного нерва у щура в експерименті в умовах комбінованої пластики та обґрунтування переваг використання варіантів комбінованої пластики сідничного нерва при його великому дефекті у щурів в експерименті.

Робота була проведена на 60 білих безпородних щурах, самців масою 200-250 г. Тварин згідно до поставлених задач було розподілено 12 груп: 6 груп контролю по 5 тварин в кожній (група №1-№2, №3-№4 та №5-№6 відповідно) та 6 експериментальних груп по 5 тварин в кожній (групи №7-№8, №9-№10 та №11-№12 відповідно).

Оперативне втручання у подальшому виконували в стерильних умовах під перитонеальним наркозом сумішшю каліпсола та седазину на 0,9% розчині хлориду натрію. Дози препаратів становили 5мг/100г і 2мг/100г відповідно. Доступ виконувався в середній-верхній третині стегна за проекційною лінією сідничного нерва на лівому стегні. Після обробки операційного поля розтинали м'які тканини, а потім тупо за допомогою затискача типу "москіт" виділяли сідничний нерв (рис. 1.А.). Лівий сідничний нерв в середній третині стегна (на відстані 20±1,5 мм від точки виходу сідничного нерва з порожнини малого тазу, вимірювалася за допомогою лінійки) пересікали лезом безпечної бритви та висікали ділянку до 10 мм, таким чином формували дефект (рис. 1.Б), інтраопераційно підтверджували неможливість самовільного наближення кінців нерва навіть в положенні максимального згинання кінцівки в колінному суглобі.

У групах контролю №1 та №2 проводили виконання дефекту сідничного нерва. У групах контролю №3 та №4 після перерізки сідничного нерва накладали мікрохірургічні епіпериневральні шви у кількості 3-6 до задовільного співставлення пучків (рис. 1.В). В групах контролю №5 та №6 після виконання дефекту сідничного нерва проводили аутонейропластику дефекту сідничного нерва "вставкою" з попередньо висіченого сідничного нерва довжиною до 10±2мм. На обидва кінці "вставки" та сідничного нерва накладали мікрохірургічні епіпериневральні шви у кількості 3-6 до задовільного співставлення пучків (рис. 1.Г). У групах контролю №3-6 шви накладали при допомозі атравматичної голки з монофіламентною поліамідною ниткою 10/0 фірми Ethicon®. Операцію проводили з використанням операційного мікроскопа при збільшенні 12. В усіх групах контролю №1-6 після проведення гемостазу рану ретельно зашивали.

В експериментальних групах тварин №7-12 для проведення тубажу в якості трубчастого протезу використовували порожню трубку з поліхлорвінілу дозволеною для медичного використання, стерилізованою  $\gamma$ -промінням та упакованою у індивідуальні поліетиленові контейнери за відомою методикою, довжиною 10±2 мм, внутрішнім просвітом трубки 2 мм та товщиною стінки трубки до 0,5±0,05 мм. Для проведення комбінованої ксенопластики порожнину трубчастого протезу попередньо туго заповнювали стерильним дегідратованим (для забезпечення умов максимальної гідрофільності) гелевим композитом - Neurogel™ - високо гідрофільний полі[N-(2-гідроксіпропіл)метакриламід] (PHРМА) [Грабовий, Проша, 1994] за допомогою шпателя за-



**Рис. 1.** Мікрохірургічні методики використанні для відновлення функції сідничного нерва у щурів.

**Примітка:** **А** - загальний вигляд сідничного нерва, **Б** - виконання дефекту сідничного нерва, **В** - шов сідничного нерва, **Г** - аутонейропластика сідничного нерва, **Д** - тубаж сідничного нерва порожнім трубчастим протезом, **Е** - тубаж сідничного нерва трубчастим протезом заповненим селевим композитом Neurogel™.

гальним об'ємом до 31 мм<sup>3</sup> - групи №9 та №10, в групах №11-12 попередньо дегідратований стерильний Neurogel™ насичували розчином, що містить щурячий фактор росту нервів NGF-В у дозі 80 пг/кг. В усіх експериментальних групах №7-12 після виконання дефекту сідничного нерва за вищенаведеною методикою, проксимальний та дистальний кінці нерва вводили в порожнину трубчастого протезу на глибину до 0,5мм та фіксувались до його стінок за допомогою епіневральних швів з 4 сторін атравматичною голкою з монофіламентною поліамідною ниткою 10/0 фірми Ethicon® (рис. 1.Д, рис. 1.Е). Фасцикули проксимального та дистального кінців нерва просторово орієнтували в порожнині трубчастого протезу таким чином, щоб максимально виключити процеси гетеротопної реіннервації. Операцію проводили з використанням операційного мікроскопа при збільшенні 12. Після проведення гемостазу рану ретельно зашивали.

Після проведення оперативного втручання усі піддослідні тварини отримували внутрішньом'язево одноразово антибактеріальний препарат цефтріаксон у дозі 20 мг/кг. Усі контрольні і експериментальні тварини отримували однаково харчування згідно норм віварію.

Для проведення патоморфологічного дослідження, після наркотизації тварини за зазначеною вище методикою, за допомогою мікрохірургічного інструментарію виділяли сідничний нерв від місця виходу з малого тазу до місця розподілу на гілки на оперованому стегні через 30 (групи №3, №5, №7, №9 та №11) та 60 дб (групи №4, №6, №8, №10 та №12) після операції.

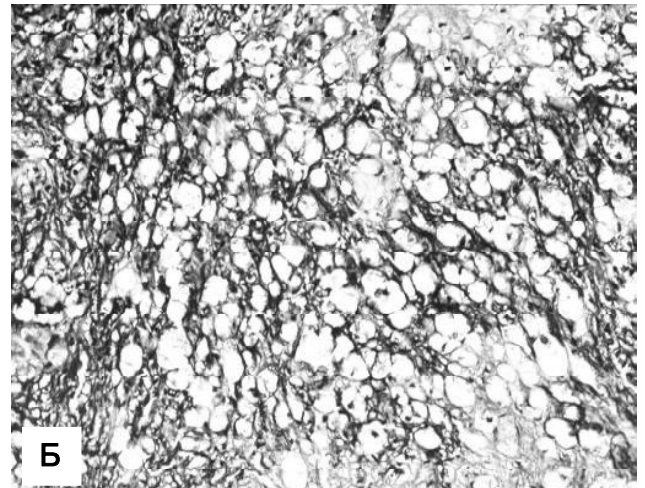
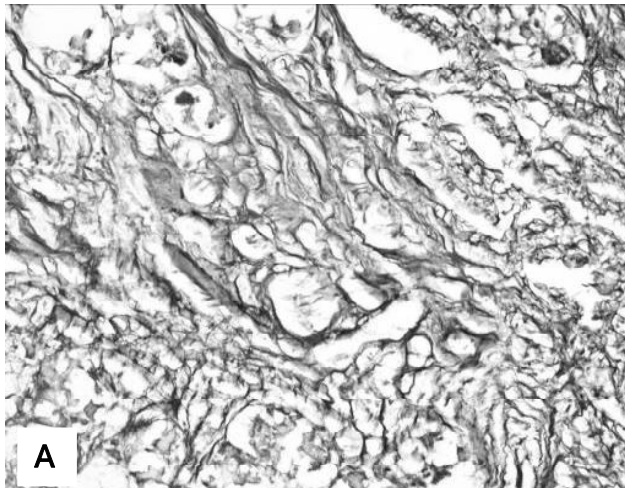
У групах тварин №1-2, в яких виконували дефект

сідничного нерва без подальшого відновлення його цілісності, патоморфологічне дослідження не проводилось. У групах тварин №3 та №4 в якості матеріалу для патоморфологічного дослідження використовували ділянку сідничного нерва довжиною 5 мм дистальніше зони мікрохірургічного зшивання. У групах тварин №5 та №6 в якості матеріалу для патоморфологічного дослідження використовували ділянку сідничного нерва довжиною 5 мм дистальніше зони мікрохірургічного зшивання з аутоотрансплантатом. У групах тварин №7-12 в якості матеріалу для патоморфологічного дослідження використовували ділянку сідничного нерва довжиною 5 мм дистальніше зони мікрохірургічного зшивання з трубкою з поліхлорвінілу.

Відібрані за вказаною вище методикою матеріали готували за стандартною методикою: фіксували в 10% нейтральному розчині формаліну протягом 24-48 годин і потім заливали в парафін [Грабовий, Проша, 1994].

Для оцінки морфологічних змін гістологічні зрізи сідничного нерва товщиною 5-7 мкм виготовляли за допомогою автоматичного мікротома HM 360 (CarlZeissJena GmbH, Німеччина), фарбували гематоксилином і еозином, пікрофуксином за ван Гізоном. З метою оцінки стану нейрофібрил використовували імпрегнацію сріблом за Більшовським-Грос, для ідентифікації мієлінових волокон за Шпільмейером [Сапожников, Доросевич, 2000; Автандилов, 2007].

Мікроскопію і фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях у 40, 100, 200 і 400 разів.

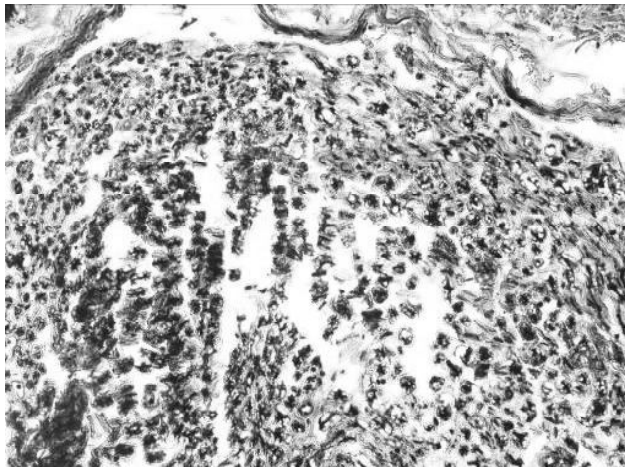


**Рис. 2. А.** Інтенсивна аргірофілія осьових циліндрів периферичного відділу нервового стовбура. Імпрегнація сріблом за Більшовским-Грос x 200. **Б.** Тонка мієлінова оболонка аксонів великого калібру. Вогнищева проліферація нейролемоцитів. Забарвлення за Шпільмейером x 400.

### Результати. Обговорення

У 4-х тварин (6,6%) з 12 груп спостерігали формування контрактур гомілково-ступеневого суглоба експериментальної кінцівки, при яких тварини використовували при ході внутрішньо-медіальну частину лівої стопи (2 тварини з груп №1 та №2 - 3,3%; 1 тварини з групи №3(1,6%) та 1 тварини з групи №11 (1,6%), у 3-х тварин (5%) з груп №1(2 - 3,3%) та №2 (1 - 1,6%) спостерігали виражені трофічні зміни на п'яті лівої (експериментальної кінцівки), ампутацій фаланг, пальців чи частини стопи протягом 30 та 60 днів експерименту зафіксовано не було.

У групах тварин №7, №9 та №11 на 30-у добу експерименту в оболонках дистальної частини сідничного нерва виявляється велика кількість судин з ознаками



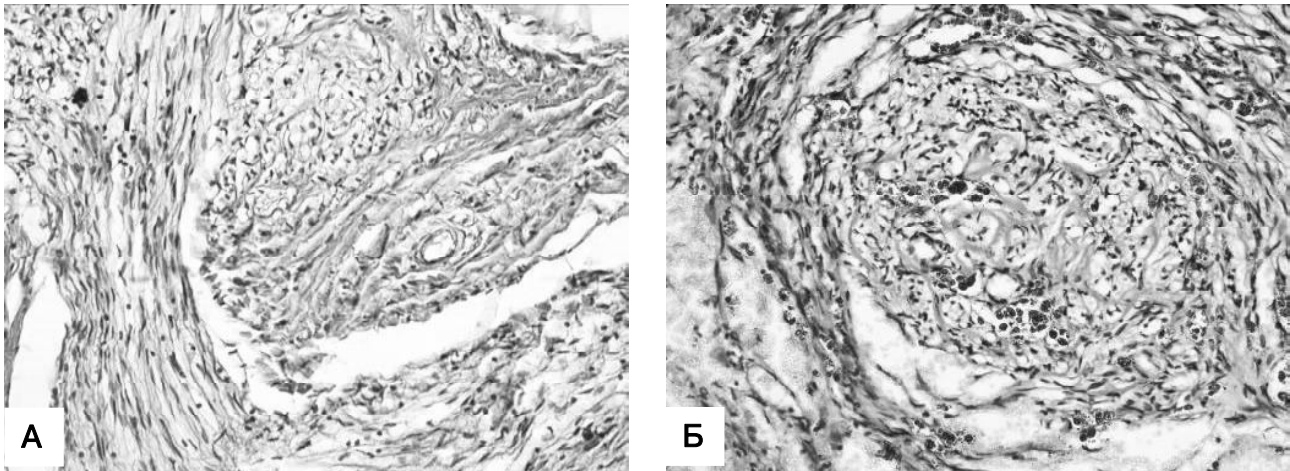
**Рис. 3.** Дистальна частина сідничного нерва після заміщення його дефекту трубчастим протезом заповненим гелевим композитом Neurogel™, що насичений шурячим фактором росту нервів NGF-B (в дозі 80пг/кг) на 60-у добу (група тварин №12). Збільшення кількості осьових циліндрів мієлінових волокон. Забарвлення за Шпільмейером x 400.

дилатаційного ремоделювання. У більшій мірі це характерно для епіневральних судин, в яких визначається як потовщення стінки (головним чином за рахунок медії та адвентиції), так і розширення просвіту. В епіневрію - головним чином в його внутрішньому відділі, що безпосередньо оточує фасцикули - підвищена кількість колагенових волокон. Тому при малих збільшеннях мікроскопа зазначений шар різко виділяється своєю фуксинофілією. В окремих випадках щілиноподібні простори між внутрішніми шарами епіневральних клітин були розширені, а субпериневральна визначалася помірна мононуклеарна запальна інфільтрація.

На 30-у добу експерименту в ендоневрії дистальної частини сідничного нерва в групах тварин №7, №9 та №11 рівномірно і щільно розташовані мієлінові та безмієлінові нервові волокна. При великих збільшеннях мікроскопу виявляється безліч аксо-гліальних комплексів з ознаками структурної перебудови: значною різницею в діаметрі осьових циліндрів, нерегулярним їх розташуванням по відношенню до цитоплазми нейролемоцитів (клітин Шванна), ексцентрично розташованим ядром. Багато з них не мають повздовжньої орієнтації, або навіть мають поперечний або рекурентний напрям.

На 30 добу експерименту у двох тварин з групи №7 та у однієї із тварин з групи №9 в одному з пучків виявлена масова деструкція нервових волокон. Периневрій був різко потовщений, субпериневральний простір розширений, нервові волокна розшаровані за рахунок вираженого ендоневрального набряку. Внаслідок деструкції великої кількості нервових волокон підвищена кількість нейролемоцитів, фібробластів, макрофагів, лімфоцитів та сегментоядерних лейкоцитів. Більшість нервових волокон втрачають аксони.

Отже на 30-добу експерименту значна частина нервових волокон дистальної частини сідничного нерва має порушення структурної організації мієліну: фрагментація і вакуолізація. Дистальна частина нервового



**Рис. 4. А.** Дистальна частина сідничного нерва після заміщення його дефекту порожнім трубчастим протезом на 60-у добу (група тварин 4(60)). Проростання колагенових волокон (червоного кольору) з епіневрію в ендоневрій. Забарвлення за ван Гізон x 200. **Б.** Дистальна частина сідничного нерва після заміщення його дефекту порожнім трубчастим протезом на 60-у добу (група тварин 4(60)). Набряк субпериневральних просторів з крововиливами, вогнищевий гемосидероз, склероз нервового стовбура. Гематоксилін-еозин x 200.

стовбура характеризується вираженими деструктивними змінами: фрагментація мієліну з інтенсивною його гіперхромазією, розплавлення мієліну, овоїди та еліпсоїди. Зустрічаються ділянки, де нервові волокна частково заміщені сполучною тканиною. На таких ділянках подекуди розташовуються фрагменти мієлінових волокон без осьових циліндрів.

Найбільш висока щільність аксонів і їх колатералей різної товщини і ступеня мієлінізації визначається в зовнішніх пучках нервового стовбура, де має місце інтенсивна аргірофілія осьових циліндрів (рис. 2.А). Аксони великого калібру, як правило, містять тонку мієлінову оболонку (рис. 2.Б).

На 60 добу експерименту при гістоморфологічному дослідженні дистальної частини сідничного нерва у всіх тварин групи №6 виявили у 10% тварин групи №6 відмічено перетворення периневрію з рихлої клітковини в щільний сполучнотканний футляр, проте в групах тварин №8, №10 та №12 наведені вище патологічні зміни визначали у 14%, 18% та 12%.

На 60-у добу експерименту в дистальній частині сідничного нерва знаходиться набагато більше, в порівнянні із 30 добою експерименту, новоутворених осьових циліндрів (рис. 3). На кінцях деяких з них виявляються колби росту.

На 60-у добу експерименту в більшості поперечних зрізів дистальної частини сідничного нерва в групах тварин №8, №10 та №12 визначалися збережені мієлінові волокна з бімодальним розподіленням за діаметром. При використанні імерсійного збільшення мікроскопу в центральних відділах пучків дистальної частини сідничного нерву були помітні циліндри м'якотних волокон із зруйнованою мієліною оболонкою. Вони були оточені макрофагами та лімфоцитами, що розглядалося нами як ділянки з вогнищевою демієлінізацією. На нашу думку

це пов'язано з тим, що ендоневральна система кровопостачання менш розвинута в порівнянні з епіневральною та при деформаційному стресі нервові волокна зазнають впливу гіпоксії перед усім в глибоких ділянках пучків. Основна кількість аксонів була дистрофічно змінена і характеризувалася вираженим набряком нейроплазми. В групі тварин №10 та №12 більша частина нервових волокон дистальної частини сідничного нерва мала мініфасцикулярну будову.

У жодній тварини з групи №12 на 60-у добу експерименту не виявлено масової деструкції нервових волокон дистальної частини сідничного нерва. Тільки в поодиноких волокнах відзначалися прояви аксональної або Валлеровської дегенерації, первинної або вторинної демієлінізації. Реактивні та, ймовірно, оборотні зміни осьових циліндрів склалися в чергуванні "варикозних потовщень" (локусів набряку), та витончень в поздовжніх зрізах; в поперечних зрізах також зустрічалися профілі нервових волокон з аксонами в стані набряку або з непропорційно тонкими для їх мієлінової оболонки осьовими циліндрами. В деяких нервових волокнах визначалися стоншення, випини та інвагінації мієлінової оболонки, але неперервність її залишається збереженою. Спостерігалися потовщення ендоневрію, периневрію та епіневрію внаслідок склеротичних явищ та ангіоматозу.

У групі тварин №8 переважали склеротичні зміни в ендоневрію з міжаксональним проростанням колагенових волокон, що добре було помітно при забарвленні зрізів пікрофуксином за ван-Гізон (рис. 4.А). Поряд з вираженим склерозом, характерним для усіх тварин групи №8, було виявлено старих крововиливів з вогнищевим гемосидерозом у 50% випадків (рис. 4.Б), що свідчить про збереження ознак травматизації фасцикул на 60-у добу експерименту.

Новоутворені нервові волокна розташовувалися в

більшості випадків непорядковано, чого не спостерігається в групах тварин №10 та №12. В групах тварин №10 та №12 гемосидероз спостерігався лише у 4%. Лімфоцитарно-плазмочитарних інфільтратів в епіневрії дистальної частини сідничного нерву в групі тварин №12 не виявлено.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. При використанні тубажу порожнім трубчастим протезом (групи тварин №7-8) з метою заміщення дефекту сідничного нерва, процеси дегенерації нервових волокон супроводжувались значними склеротичними змінами пери-, епі-, ендоневрію та явищами гемосидерозу та набували найбільш вираженого характеру серед усіх груп тварин;

2. Використання гелевого композиту Neurogel™ при застосуванні варіантів комбінованої пластики з метою заміщення дефекту сідничного нерва (групи тварин №9-12) стримує надлишкове розростання колагенових во-

локон.

3. Використання варіанту комбінованої пластики, а саме тубажу сідничного нерва щура трубчастим протезом, заповненим гелевим композитом Neurogel™, що насичений щурячим фактором росту нервів NGF-B (в дозі 80пг/кг) (групи тварин №11-12), сприяє більш впорядкованій регенерації нервових волокон.

4. Насичення гелевого композиту Neurogel™ щурячим фактором росту нервів NGF-B (групи тварин №11-12) стимулює неоваскулогенез і відновлення ендоневральної судинної мережі, сприяє регенераційній гіпертрофії адвентиції і медії кровоносних судин з експансивним ремоделюванням судинного русла в епіневрії, що в кінцевому результаті створює умови для збереження та адаптаційного ремоделювання аксонів та оболонок нерва.

Перспективним напрямком подальшого наукового пошуку вважаємо уточнення патоморфологічних особливостей регенерації сідничного нерва у людей при використанні гелевого композиту Neurogel™.

### Список літератури

- Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики: рук. (изд. 3 дополненное) / Г.Г. Автандилов - М.: Российская медицинская академия последипломного образования, 2007. - 480 с.
- Грабовий О.М. Ізопропанол-целоїдин-парафіновий метод заливки матеріалу для гістологічних досліджень / О.М. Грабовий, М.В. Проша // Укр. журн. мед. техніки та технології. - 1994. - № 1-2. - С. 34-36.
- Григорович К.А. Хирургическое лечение поврежденных нервов / К.А. Григорович. - Л.: Медицина, 1981. - 301 с.
- Сапожников А.Г. Гистологическая и микроскопическая техника: рук. / А.Г. Сапожников, А.Е. Доросевич. - Смоленск: САУ, 2000. - 476 с.
- Хірургічне лікування ушкоджень плечового сплетення / [Цимбалюк В.І., Гайко Г.В., Сулій М.М., Страфун С.С.]. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. - 211 с.
- Цымбалюк В.И. Хирургическое лечение поврежденных периферических нервов при больших дефектах / В.И. Цымбалюк, А.Т.Сташкевич // Врачебное дело. - 1987. - № 6. - С. 47.
- de Olivera A.R.L. Peripheral nerve regeneration through the nerve tubulization technique / A.R.L. de Olivera, A. Pierucci, K. de Brito Pereira // Braz. J. Morphol. Sci. - 2004. - Vol. 21 (4). - P. 225-231.
- Dellon A.L. Selection of the appropriate parameter to measure neural regeneration / A.L. Dellon, S.E. Mackinnon // Ann. Plast. Surg. - 1989. - Vol. 23. - P. 197-202.
- Gramsbergen A. Sciatic nerve transection in the adult rat: abnormal EMG patterns during locomotion by aberrant innervation of hindleg muscles / A. Gramsbergen, M.F. Meek // Exp. Neurol. - 2000. - Vol. 161. - P. 183-193.
- Ijpmma F.F. A. The early history of tubulation in nerve repair / F.F. A. Ijpmma, R.C. Van De Graaf, M.F.J. Meek // Hand Surg. (European Volume). - 2008. - Vol. 33. - P. 581-586.
- Kanaya F. Sciatic function index, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphometry as indicators of regeneration / F. Kanaya, J.C. Firrell, W.C. Breidenbach // Plast. Reconstr. Surg. - 1996. - Vol. 98. - P. 1264-1271 (discussion 1272-1264).
- Lack of association between outcome measures of nerve regeneration / C.A. Munro, J.P. Szalai, S.E. Mackinnon [et al.] // Muscle Nerve. - 1998. - Vol. 21. - P. 1095-1097.
- Mackinnon S.E. Changes in nerve fiber numbers distal to a nerve repair in the rat sciatic nerve model / S.E. Mackinnon, A.L. Dellon, J.P. O'Brien // Muscle Nerve. - 1991. - Vol. 14. - P. 1116-1122.
- Mackinnon S.E. Histologic assessment of nerve regeneration in the rat / S.E. Mackinnon, A.R. Hudson, D.A. Hunter // Plast. Reconstr. Surg. - 1985. - Vol. 75. - P. 384-388.
- Rat walking tracks do not reflect maximal muscle force capacity / M.S. Urbanek, K.C. Chung, H. Asato [et al.] // J. Reconstr. Microsurg. - 1999. - Vol. 15. - P. 143-149.
- Walking track analysis: an assessment method for functional recovery after sciatic nerve injury in the rat / L. Sarikcioglu, L. Sarikcioglu, B.M. Demirel [et al.] // Folia Morphol. - 2009. - Vol. 68, № 1. - P. 1-7.

**Цымбалюк В.И., Третьяк И.Б., Гацкий А.А., Вернигородский С.В.**

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ В УСЛОВИЯХ КОМБИНИРОВАННОЙ ПЛАСТИКИ

**Резюме.** Целью проведенного экспериментального исследования было определение патоморфологических особенностей регенерации седалищного нерва у крыс в условиях комбинированной пластики и обоснование преимуществ использования комбинированной пластики седалищного нерва при его большом дефекте. С целью оценки морфологических изменений седалищного нерва гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону. С целью оценки состояния нейрофибрилл использовали импрегнацию серебром по Бильшовский-Грос, для идентификации миелиновых оболочек - окраску по Шпильмайеру. Использование гелевого композита Neurogel™ при выполнении комбинированной пластики с целью замещения дефекта седалищного нерва сдерживает избыточное разрастание коллагеновых волокон, насыщение гелевого композита крысиным фактором роста нервів NGF-B способствует более упорядоченной регенерации нервных волокон.

**Ключевые слова:** патоморфологическое исследование, тубаж, комбинированная пластика, большой дефект нерва, седалищный нерв, крысы.

*Tsybalyuk V.I., Tretyak I.B., Gatskiy A.A., Vernigorodskyy S.V.*

#### MORPHOLOGIC FEATURES OF REGENERATION OF RAT SCIATIC NERVE AT BRIDGING ITS LARGE GAP BY MODIFIED NERVE GUIDANCE TUBES: EXPERIMENTAL STUDY

**Summary.** *The primary goal of this experimental study was to define morphologic features of regeneration of rat sciatic nerve at bridging its large gap by modified nerve guidance tubes and to substantiate major advantages of modified nerve guidance tubes at bridging large rat sciatic nerve gap. To define morphologic changes in rat sciatic nerve histologic samples were stained with H&E, picrofuxin on Van-Hizon. To quantify status of neural fibres we utilized silver impregnation by Bilshovskyy-Gross, to identify myelin sheaths - samples were stained by Spielmeyer. Modification of intraluminal space of nerve guidance tubes with NeurogelTM restrains excessive outgrowth of collagen fibers, saturation of NeurogelTM with rat NGF-B facilitates more ordered regeneration of nerve fascicles.*

**Key words:** *pathomorphologic features, tubulization, modified nerve guidance tubes, large nerve gap, rat sciatic nerve.*

Стаття надійшла до редакції 2.10.2012 р.

© Борис Р.М.

УДК: 616-001.3/6-06:616.36-005.4-076]-092.9

**Борис Р.М.**

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (вул. Руська, 12, м. Тернопіль, 46001, Україна)

## СУБМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПОЛІТРАВМІ ТА ІШЕМІЇ

**Резюме.** *В експерименті на білих щурах досліджено ультраструктурні зміни печінки при політравмі та ішемії. В динаміці дослідження встановлено, що при експериментальній політравмі та ішемії в печінці на фоні порушення будови синусоїдних гемокapілярів розвиваються пошкодження гепатоцитів в часточках органу. Дестабілізація і деструкція плазматичних і органоїдних мембран клітин печінки негативно впливає на морфофункціональний стан органу.*

**Ключові слова:** *печінка, електронномікроскопічні зміни, політравма та ішемія.*

### Вступ

Актуальною медичною проблемою як з теоретичною так і практичною точками зору є травматизм. Статистичні данні показують, що внаслідок травм в світі помирає 5,8 млн людей за рік [Петухова, 2006; Weber, 1999] і згідно прогнозів очікується зростання летальності.

Встановлено, що політравма викликає значні патологічні зміни органів систем організму, розвивається поліорганна недостатність [Ельський, 2002]. Порушується судинна система, внаслідок цього виникає гіпоксія, а інтенсифікація вільнорадикального окиснення ліпідів призводить до деструкції клітинних і внутрішньоклітинних мембран [Гураль, 2007]. На сьогодні недостатньо вивченими залишаються патогенетичні особливості перебігу травматичної хвороби поєднаної з крововтратами. Проте в науковій літературі мало даних, які стосуються електронномікроскопічних змін у внутрішніх органах, зокрема печінці. Тому доцільним було проведення дослідження субмікроскопічного стану її структурних компонентів за умов поєднаної патології організму в експерименті.

Метою даної роботи було встановити перебіг субмікроскопічних змін структурних компонентів печінки в різні періоди після експериментальної політравми та ішемії.

### Матеріали та методи

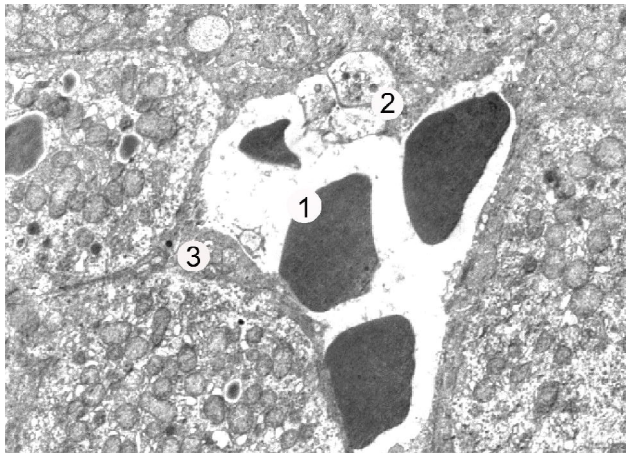
Досліди проведені на 24 статевозрілих білих щурах-самцях. В умовах тіопентало-натрієвого знеболю-

вання (40 мг/кг) у дослідній групі моделювали політравму та ішемію за розробленою моделлю [Козак, 2011]. Тварин виводили з експерименту методом тотального кровопускання з серця в умовах знеболювання на 3, 7, 14 та 25 доби після моделювання патології. Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались міжнародних вимог про гуманне поводження з ними відповідно до правил "Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою" (European Convention, 1984); методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України про "Доклінічні дослідження лікарських засобів" (2001).

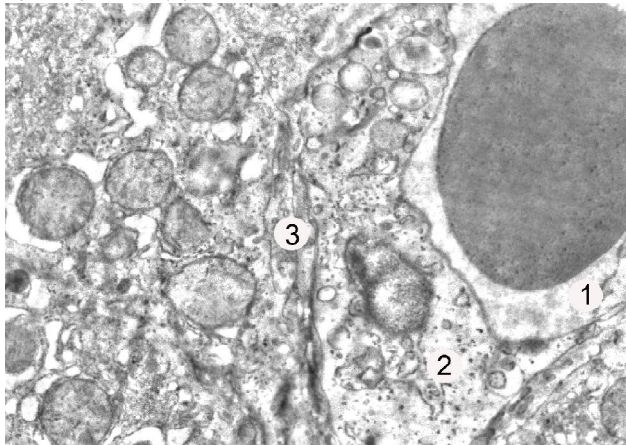
Для електронномікроскопічного дослідження маленькі шматочки печінки фіксували в 2,5% розчині глютаральдегіду, постфіксували в 1% розчині тетраоксиду осмію на фосфатному буфері рН 7,2-7,4, зневоднювали в спиртах і ацетоні та заливали в суміш аралдиту з епоксидними смолами. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі LKB-3, контрастували уранілацетатом та цитратом свинцю за методом Рейнольдса і вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

### Результати. Обговорення

Електронномікроскопічні дослідження печінки на 3 добу при експериментальному моделюванні політравми та ішемії встановили ознаки розвитку деструктивних змін структурних компонентів органу. Відбувається реорганізація мікроциркуляторного русла, в часточ-



**Рис. 1.** Ультраструктура гемокапіляра печінки тварини на 3 добу при політравмі та ішемії. Просвіт з еритроцитами (1), цитоплазма ендотеліоцита (2), нечисельні мікрворсинки у просторі Діссе (3) x 12 000.

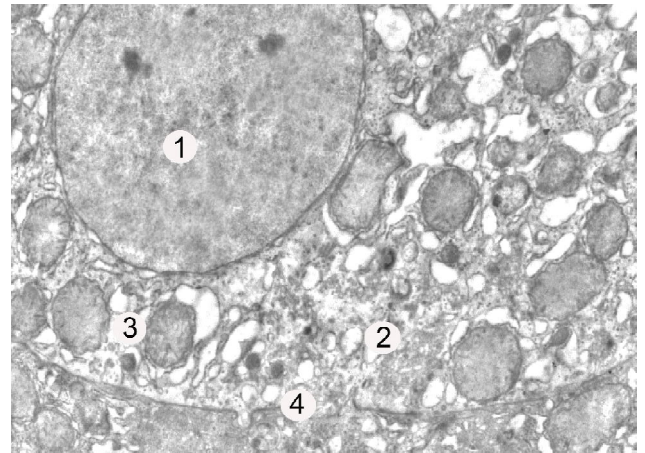


**Рис. 3.** Субмікроскопічні зміни гемокапіляра печінки тварини на 7 добу при політравмі та ішемії. Просвіт капіляра (1), цитоплазма ендотеліоцита (2), нечисельні мікрворсинки у просторі Діссе (3) x 12 000.

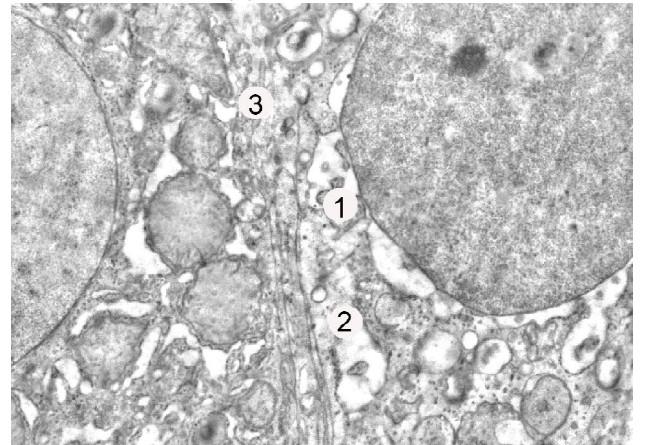
ках, особливо у ділянках біля центральних вен наявні розширені синусоїди, проте формених елементів в них небагато. Ендотеліоцити мають компактну, а місцями набряклу, електроннопрозору цитоплазму, у якій мало органел і вони пошкоджені. По периферії часточок відмічаються кровоносні капіляри з вузькими просвітами. Простори Діссе в багатьох синусоїдах погано виявляються (рис. 1).

В різних зонах печінкових часточок спостерігаються гепатоцити з просвітленою гіалоплазмою за рахунок пошкодження органел і зменшення їх щільності. Клітини обмежують плазмолемі, які нечітко контуровані, локально потовщені. Округлі ядра мають електроннопрозору каріоплазму, в ній наявні невеликі ядерця. Зовнішня мембрана ядерної оболонки утворює локально збільшені перинуклеарні простори, вип'ячування. В каріолемі зменшена кількість ядерних пор.

Гранулярна та агранулярна ендоплазматична сітка



**Рис. 2.** Ультраструктурний стан гепатоцита. Печінка тварини на 3 добу при політравмі та ішемії. Кругле ядро (1), просвітлена цитоплазма (2), деструкція мітохондрій (3), нечіткі плазмолемі (4). x 15 000.



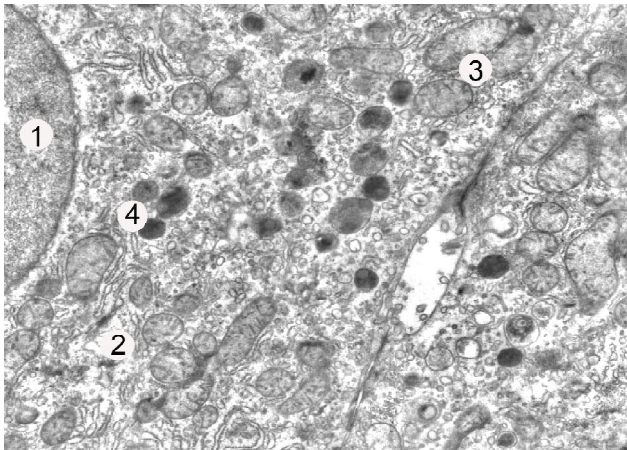
**Рис. 4.** Субмікроскопічні зміни гепатоцита. Печінка тварини на 14 добу при політравмі та ішемії. Значні перинуклеарні простори (1), розширені, фрагментовані канальці ендоплазматичної сітки (2), нечіткі контури плазмолемі (3). x 21000.

пошкоджені, канальці вогнищево розширені, фрагментовані. Погано виражені структурні компоненти комплексу Гольджі. Округло-овальні мітохондрії мають просвітлений матрикс, редуковані кристи. В цитоплазмі гепатоцитів мало рибосом і полірибосом. Гранули глікогену поодинокі, зростає вміст лізосом (рис. 2).

У біліарних зонах гепатоцитів спостерігаються збільшення числа первинних і вторинних лізосом, між плазмолемами наявні розширені жовчні капіляри з незначною кількістю мікрворсинок. Частина жовчних капілярів спалася.

Електронномікроскопічні дослідження печінки тварин на 7 і, особливо, 14 доби при експериментальній політравмі та ішемії встановили глибокі деструктивні зміни всіх структурних компонентів часточок. Зростають судинні розлади, виявляються синусоїдні гемокапіляри з розширеними і вузькими просвітами. В цитоплазмі ендотеліоцитів спостерігається мало органел і





**Рис. 5.** Ультраструктура гепатоцита печінки тварини на 25 добу при політравмі та ішемії. Фрагмент ядра (1), канальці ендоплазматичної сітки (2), мітохондрія (3), лізосома (4). x 21 000.

піноцитозних пухирців. Простори Діссе нерівномірні, мають розширені і вузькі ділянки, а кількість мікроворсинок незначна (рис. 3).

Зростає кількість клітин Купфера. Для печінкових макрофагів характерна наявність у цитоплазмі чисельних вторинних лізосом та осміофільного матеріалу, що фагоцитується. Неправильної форми з нерівними контурами каріолеми ядра, мають електроннощільні гетерохроматинові ділянки. Конттури плазмолемі клітин Купфера нерівні, мають випинання у вигляді цитоплазматичних виростів.

В складі часточок наявні значно змінені гепатоцити. Ядра таких гепатоцитів виглядають зменшеними за площею, їх зовнішня ядерна мембрана утворює значні вип'ячування, нерівна, хвиляста. Тому перинуклеарні простори нерівномірно і значно потовщені. В каріолемі мало ядерних пор. У каріоплазмі зустрічаються компактні, невеликі ядерця, але рибосомальних гранул навколо небагато.

Для гранулярної ендоплазматичної сітки характерні нерівномірні просвіти канальців, наявні як вузькі, так і значно розширені ділянки. Рибосом на мембранах ГЕС мало, проте наявні вільні рибосоми і полісоми. У біліарному полюсі в диктіосомах комплексу Гольджі зміни цистерн проявляються їх нерівномірним розширенням, фрагментацією, збільшуються також вакуолі і мало пухирців. Частина мітохондрій гіпертрофована, має по-

мірно осміофільний матрикс та невелику кількість коротких крист (рис. 4).

Дослідження ультраструктури жовчних капілярів показало, що наявні як значно розширені так і зі звуженими просвітами структури, що характеризує явище застою. У просвітах жовчних капілярів спостерігаються окремі короткі мікроворсинки, частина їх фрагментується, наявні ділянки плазмолемі без мікроворсинок. Плазмолемі гепатоцитів у біліарних полюсах втрачають чіткість. Наявні десмосомальні контакти, але їх протяжність і структура порушені.

Субмікроскопічні дослідження печінки на 25 добу при експериментальному моделюванні політравми та ішемії встановили зменшення деструктивних змін в печінці піддослідних тварин. В частині гепатоцитів наявні ознаки репаративної регенерації, проте вони не такі виразні як при експериментальній політравмі.

В складі часточок окремі гепатоцити мають крупні, круглі ядра. В їх каріоплазмі переважає еухроматин та є великі ядерця. У цитоплазмі таких гепатоцитів канальці ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі помірно розширені, наявні рибосоми і полісоми. Відмічаються гетерогенні зміни мітохондрій. Спостерігаються пошкоджені гіпертрофовані органели та невеликі, з помірно осміофільним матриксом та кристами (рис. 5).

В біліарних частинах цитоплазми гепатоцитів спостерігаються первинні і вторинні лізосоми, наявні пероксисоми. Жовчні капіляри помірно розширені, в них є короткі мікроворсинки.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, проведенні дослідження встановили, що при експериментальній політравмі та ішемії в печінці на фоні порушення синусоїдних гемокапілярів поступово розвиваються значні пошкодження гепатоцитів в часточках органу. Вони найбільші на 14 добу досліду, а на 25 добу відмічається часткове оновлення ультраструктури гемокапілярів і гепатоцитів. Дестабілізація і деструкція плазматичних і органоїдних мембран клітин печінки негативно впливає на метаболічні та функціональні можливості органу.

Отримані нові наукові дані можна використати для проведення подальших досліджень впливу корегуючих чинників на печінку при експериментальній політравмі та ішемії.

### Список літератури

- Гураль К. А. Стадії розвитку шока и травматической болезни / К. А. Гураль, К. С. Бразовский // Политравма. - 2007. - № 3. - С. 17-24.
- Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни / [Єльський В. Н., Климовицкий В. Г., Золотухи С. Е. и др.]. - Донецк: ООО "Либідь", 2002. - 360 с.
- Пат. 63997 Україна, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання політравми / Козак Д. В.; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. - № u 201104110; заявл. 05.04.11; опубл. 25.10.11, Бюл. 20.
- Петухова О. В. Содержание липопротеидов и продуктов перекисного окисления липидов у больных в остром периоде политравмы / О. В. Петухова, И. М. Устьянцева, В. В. Агаджанян // Политравма. - 2006. - № 3. - С. 65-68.
- Weber W. Populations and genetic polymorphisms / W. Weber // Mol. Diagn. - 1999. - Vol. 4 (4). - P. 299-307.

*Борис Р.М.*

#### СУБМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЛИТРАВМЕ И ИШЕМИИ

**Резюме.** В эксперименте на белых крысах исследованы ультраструктурные изменения печени при политравме и ишемии. В динамике опыта установлено, что при экспериментальной политравме и ишемии в печени на фоне нарушения строения синусоидальных гемокапилляров развиваются повреждения гепатоцитов в дольках органа. Дестабилизация и деструкция плазматических и органоидных мембран клеток печени негативно влияет на морфофункциональное состояние органа.

**Ключевые слова:** печень, электронномикроскопические изменения, политравма и ишемия.

*Boris R.M.*

#### SUBMICROSCOPIC CHANGES IN THE LIVER IN EXPERIMENTAL TRAUMA AND ISCHEMIA

**Summary.** In the experiment on white rats ultrastructural changes in the liver in multiple trauma and ischemia were studied. In the research dynamics it was found that experimental multiple trauma and ischemia has caused the hepatocytes damages in the liver lobules and the sinusoidal hemocapillaries violation. Destabilization and destruction of the outer plasmolemma and inner organelle membranes of hepatic cells adversely affects morphofunctional state of the organ.

**Key words:** liver, electron microscopic changes, multiple trauma and ischemia.

Стаття надійшла до редакції 24.10.2012 р.

© Фоміна Н. С.

УДК: 576.8.06:615.281

*Фоміна Н. С.*

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, кафедра мікробіології, вірусології та імунології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## ВИВЧЕННЯ АНТИАДГЕЗИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АНТИСЕПТИКІВ НА КЛІНІЧНИХ ШТАМАХ МІКРООРГАНІЗМІВ

**Резюме.** В статті представлені результати вивчення впливу антисептичних лікарських препаратів горостену, декасану, мірамистину, септефрилу на музейні та клінічні штами стафілококів та ешерихій. Доведено, що в присутності антисептичних лікарських препаратів адгезія мікроорганізмів зменшувалась. Адгезію у стафілококів та ешерихій краще знижували антисептики горостен, декасан.

**Ключові слова.** адгезія, антисептики, горостен, декасан, стафілокок, кишкова паличка.

### Вступ

Внутрішньолікарняні інфекції являють собою проблему, важливість якої постійно зростає. Цьому сприяють низка факторів, а саме: патогенність мікроорганізмів, загальний та місцевий рівень імунітету пацієнтів, проведення інвазивних процедур, нерациональне використання антибіотиків Marcel, 2008. Основними в етіологічній структурі внутрішньолікарняних інфекцій залишаються коагулазопозитивні стафілококи [Haddadin, 2002]. В теперішній час зростає кількість внутрішньолікарняних інфекцій викликаних грамнегативними мікроорганізмами, причому в структурі збільшується кількість неферментуючих грамнегативних патогенів Решедько і др., 2006. Ці мікроорганізми володіють, як правило, резистентністю антибактеріальних препаратів.

Практична медицина постійно потребує епідеміологічного моніторингу госпітальних патогенів, їх чутливості до антимікробних препаратів для підвищення ефективності лікування пацієнтів. Високий адаптивний потенціал мікробів і здатність швидко набувати резистентності до антибіотиків зумовлюють необхідність постійного вивчення проблеми та впровадження нових ефективних засобів попередження госпітальних інфекцій Палій та ін., 2008. Тому доцільно застосовувати антисептичні лікарські препарати для санації ротової порожнини.

Антисептичні препарати є однією з найбільш поши-

рених і ефективних груп протимікробних лікарських препаратів, що використовують для лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань. Перспективними та сучасними антимікробними препаратами є антисептики із групи четвертинних амонієвих сполук [Гнат'єва, 2010]. Вітчизняні антисептики із даної групи представлені переважно сполуками декаметоксину, який на фармацевтичному ринку зарекомендував себе як препарат з широкими антимікробними властивостями, і має бактерицидну, вірусцидну, фунгіцидну та антипротозойну дію. Антисептики володіють високими протимікробними властивостями, не мають побічних ефектів, не чинять токсичного кумулятивного впливу на організм людини. На відміну від антибіотиків антисептичні препарати володіють антиадгезивними властивостями, і запобігають пусковому процесу у розвитку запалення [Палій, 2008].

Адгезія і колонізація - пускові механізми інфекційного процесу. Патогенні мікроорганізми активно долають природні захисні бар'єри макроорганізму, прикріплюючись до поверхні шкіри та слизових оболонок. Щоб викликати хворобу бактерії мають здатність прикріплюватися до поверхні тканин організму хазяїна. Стафілококи входять до складу мікрофлори слизової оболонки ротової порожнини, і адгезуються на рецепторах

чутливих клітин. Адгезивна здатність стафілококів виражена відносно клітин та міжклітинних речовин різних тканин (епітелій, фібронектин, колаген, фібриноген та ін.). Білок А, який розміщується в клітинній стінці *S. aureus*, володіє антифагоцитарними властивостями. Він зв'язується з фібронектином - адгезивним глікопротеїном, який вкриває поверхню клітин і знаходиться в базальних мембранах сполучної тканини. У грамнегативних мікроорганізмів молекули адгезинів входять до складу спеціалізованих органел - ворсинок (фімбрії, пілі), внаслідок чого отримали назву фімбріальних (I тип), а також білки зовнішньої мембрани і ліпополісахариди (II тип) [Павлова, 2002; Бирюкова, 2006]. Дослідження взаємодії бактерій з клітинами еукаріот є актуальним завданням, яке відкриває перспективу для створення антиадгезивних препаратів. Адгезія бактерій на клітинах макроорганізму детермінується адгезинами, які чутливі до протимікробних засобів. На даний процес можна впливати за допомогою препаратів, в яких поєднуються різноманітні властивості. Відповідно перспективним напрямком сучасної мікробіології є вивчення адгезивного процесу.

Метою роботи було вивчення антиадгезивних властивостей антисептичних препаратів на клінічні та музейні штами стафілокока та кишкової палички.

### Матеріали та методи

Для дослідження нами було використано лікарські антисептичні препарати горостен, декасан, мірамистин, септефрил. Об'єктом вивчення були штами стафілококу та кишкової палички, виділені від хворих з інфекційними ускладненнями. Біохімічні властивості ентеробактерій визначали за допомогою ЕНТЕРОтест-24 (PLIVA - Lachema a. s. Брно, Чеська республіка). Для дослідження біохімічної активності стафілококів вивчали плазмокоагулюючу здатність, гемолітичні властивості, наявність лецитиназної активності, ферментацію маніту в анаеробних умовах. Властивості стафілококів ідентифікували всередині роду за допомогою СТАФтест-16 (PLIVA - Lachema a. s. Брно, Чеська республіка). Для порівняння дії антисептичних препаратів були використані музейні штами *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922.

Для вивчення адгезивних властивостей користувались методикою В. І. Бріліса [Брилліс, 1981], яка передбачає використання формалінованих еритроцитів людини O(I) групи Rh(+). Бактерії культивували протягом доби. Потім готували бактеріальну суспензію ак-

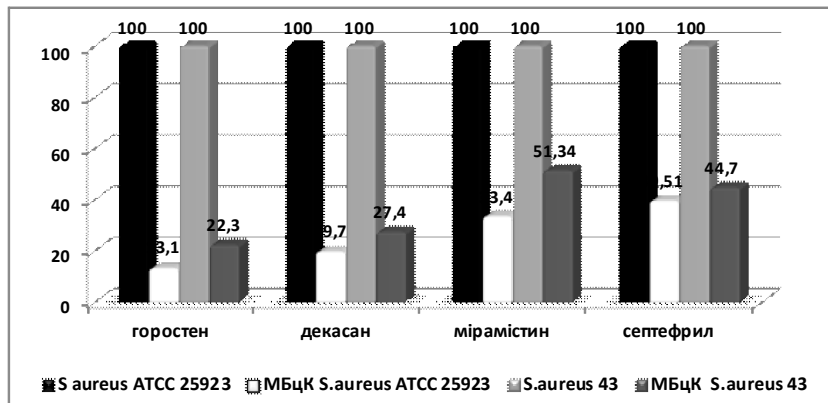


Рис. 1. Вплив антисептичних препаратів на адгезивні властивості стафілококів.

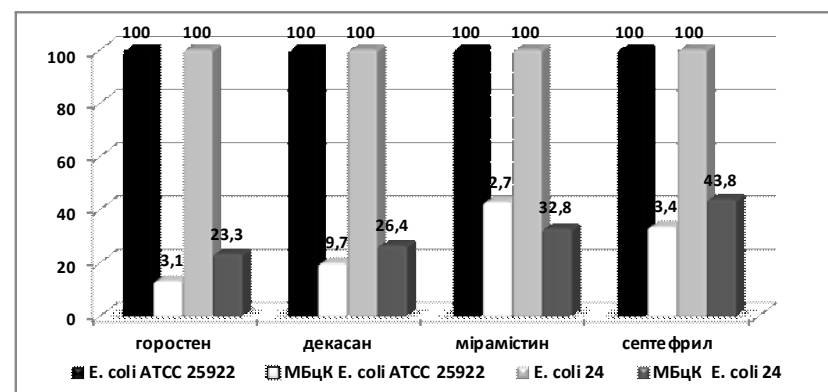


Рис. 2. Вплив антисептичних препаратів на адгезивні властивості кишкової палички.

тивно ростучих культур в концентрації  $10^9$ /мл; еритроцитів -  $10^8$ /мл. Після проведених досліджень готували мазки, висушували на повітрі, фіксували метиловим спиртом, фарбували за Романовським - Гімза. Під мікроскопом на 100 еритроцитах визначали індекс адгезивності (IA) - число прикріплених мікроорганізмів на одному еритроциті, котрі приймали участь в адгезивному процесі.

### Результати. Обговорення

Як показали результати досліджень антисептичні препарати горостен, декасан, мірамистин, септефрил негативно впливали на адгезивну здатність музейних і клінічних штамів стафілококів. Так, у присутності всіх антисептичних препаратів адгезивна здатність бактерій зменшувалась.

У контролі кількість адгезованих клітин музейного, клінічного штамів стафілококів була найвищою і складала 100 %. Крайні антиадгезивні властивості виявили у горостену. Відсоток еритроцитів, які мали на своїй поверхні мікроорганізми, знизився до 13,1 % у музейного штаму стафілокока та до 22,3 % - у клінічного штаму. В присутності декасану відсоток адгезії склав 19,7 % у *S. aureus* ATCC 25923 та 27,4 % - *S. aureus* 43.

Мірамистин проявляв нижчу антиадгезивну дію в порівнянні з горостеном, декасаном і септефрилом. У

клінічного штаму стафілокока адгезія мікробних клітин знизилась вдвічі в порівнянні з контролем і становила 51,3 %. Адгезивна здатність стафілококів в присутності септефрилу становила 39,51 % для музейного штаму та 44,7 % - для клінічного штаму стафілококів (рис. 1).

Відомо, що адгезія кишкової палички забезпечується специфічними фімбріями, зв'язаними з рецепторами епітеліальних клітин. Вони розділені на декілька типів і значно відрізняються по складу у патогенних і непатогенних ешерихій. Ця властивість дозволяє кишковій паличці проявляти високу адгезивну активність і успішно конкурувати з патогенними видами ентеробактерій. Результати антиадгезивних властивостей антисептиків щодо кишкових паличок були наступні (рис. 2).

При дослідженні лікарського антисептичного препарату горостену відсоток прикріплених музейного штаму *E. coli* до еритроцитів складав 13,1 % та 23,3 % - до клінічного штаму цих бактерій.

За отриманими даними, адгезивна здатність кишкової палички в присутності декасану для штаму *E. coli* ATCC 25922 складала 13,7 %, для *E. coli* 24 - 26,4 % відповідно. Необхідно зазначити, що горостен та декасан виявились високоефективними антиадгезивними препаратами по відношенню до кишкової палички При дії МБЦК септефрилу 80 мкг/мл кількість клітин музей-

ного штаму *E. coli* ATCC 25922, яка приймала участь у адгезії, була 33,4 %. На клінічний штам *E. coli* 24 МБЦК цього препарату в дозі 80 мкг/мл знизилась адгезія до 43,8 %. Мірамистин також проявляв антиадгезивні властивості до кишкової палички. Так, відсоток адгезії клінічного штаму кишкової палички становив 32,8 %, у музейного штаму - 42,7 %.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Антисептичні препарати горостен, декасан, мірамистин, септефрил зменшують адгезивну здатність музейних, клінічних штамів стафілококів, ешерихій.

2. Лікарські антисептичні препарати горостен, декасан краще пригнічують адгезію у клінічних штамів бактерій.

Перспективним та доступним вважається впровадження отриманих результатів дослідження в практичну медицину для запобігання прикріплення мікроорганізмів до епітеліоцитів; переривання пускового механізму у розвитку інфекційного процесу. Доцільно застосовувати лікарські антисептичні препарати декасан, септефрил, мірамистин, горостен для зменшення адгезивних властивостей у збудників госпітальних інфекцій.

### Список літератури

- Бирюкова С. В. Адгезивный потенциал *S. aureus* и *C. albicans*, выделенных из экссудата воспаленных слюнных желез под влиянием озонирования / С. В. Бирюкова, Г. М. Большакова // *Анали Мечніківського інституту*. - Харьков: Харьковский институт микробиологии и иммунологии им. Мечникова, 2006. - № 2. - С. 17 - 21.
- Бриллис В. И. Изучение действия противомикробных препаратов на адгезивные свойства микроорганизмов / В. И. Бриллис, Л. А. Левков // *Журнал микробиологии*. - 1981. - № 4. - С. 47 - 50.
- Ігнат'єва В. І. Ефективність антисептика декасан у комплексному лікуванні хворих із загостренням хронічного поліпозно-гнійного гайморитом / В. І. Ігнат'єва, Г. Л. Гуменюк, Г. Б. Капітан // *Український хімотерапевтичний журнал*. - 2010. - № 1-2 (23). - С. 54 - 57.
- Обґрунтування ефективності антисептичного препарату "Амосепт" у профілактиці госпітальної інфекції / Г. К. Палій, В. П. Ковальчук, В. Г. Палій [та ін.] // *Клінічна фармація*. - 2008. - Т. 12, № 4. - С. 19 - 24.
- Павлова І. Б. Електронно-мікроскопічне дослідження адгезивності бактерій / І. Б. Павлова, Е. М. Левченко // *Журн. микробиол.* - 2002. - № 1. - С. 3 - 6.
- Решедько Г. К. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности / Г. К. Решедько, Е. Л. Рябова, А. Н. Фаранчук, Л. С. Стречунский // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. - 2006. - Т. 8, № 3. - С. 243 - 259.
- Haddadin A. S. Methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit / A. S. Haddadin, S. A. Fappiano, P. A. Lipsett // *Postgrad. Med. J.* - 2002. - Vol. 78, № 921. - P. 385 - 392.
- Marcel J.-P. Healthcare-associated infections: think globally, act locally / J.-P. Marcel // *Clinical microbiology and infection*. - 2008. - Vol. 14. - P. 895 - 907.

**Фомина Н. С.**

### ИЗУЧЕНИЕ АДГЕЗИВНЫХ СВОЙСТВ АНТИСЕПТИКОВ НА КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММАХ МИКРООРГАНИЗМОВ

**Резюме.** В статье представлены результаты изучения влияния антисептических лекарственных препаратов горостена, декасана, мирамистина, септефрила на музейные и клинические штаммы стафилококков и эшерихий. Доказано, что в присутствии всех антисептических лекарственных препаратов адгезия микроорганизмов уменьшалась. Лучше, адгезию у стафилококков и эшерихий уменьшали горостен и декасан.

**Ключевые слова:** адгезия, антисептики, стафилококк, кишечная палочка.

**Fomina N. S.**

### THE STUDY ANTI-ADHESIVE QUALITIES OF ANTISEPTICS ON CLINICAL STRAINS OF MICROORGANISMS

**Summary.** The article presents the results of a study of the influence of antiseptic drugs gorosten, dekasana, miramistin, septeфрил on museum and clinical strains of *Staphylococcus* and *Escherichia*. Microbial adhesion has been proven to decrease in the presence of all antiseptic drugs. Antiseptics gorosten, dekasana reduced adhesion in *Staphylococcus* and *Escherichia* better than others.

**Key words:** adhesion, antiseptics, *Staphylococcus*, *Escherichia*.

Стаття надійшла до редакції 1.11.2012 р.

© Сергета Д.П.

УДК: 616-053.3-071.3:572

Сергета Д.П.

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## ПРОГНОСТИЧНА ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ У МАТЕРІВ, ЩО МЕШКАЮТЬ В УМОВАХ МІСТА

**Резюме.** В ході проведених досліджень розроблені та науково-обґрунтовані рівняння лінійної регресії, що є інформаційно-здатними і практично-значущими та дозволяють здійснити адекватну прогностичну оцінку провідних показників фізичного розвитку новонароджених дітей, які народилися у матерів, котрі мешкають в умовах міста.

**Ключові слова:** фізичний розвиток, новонароджені, матері, що мешкають в умовах міста.

### Вступ

Фізичний розвиток являє собою унікальний критерій оцінки стану здоров'я осіб різного віку, що надає можливість як оцінити глобальні зміни біологічної природи, котрі відбуваються і є властивими для розвитку людини, так і визначити особливості швидкоплинних змін, які відбуваються або в певних популяціях, або в певних віково-статевих групах [Баранов, Щеплягіна, 2006; Баранов и др., 2008; Антипкін, 2007; Полька и др., 2009; Платонова, 2010; Платонова, 2012; Кучма и др., 2011]. Не можна не відзначити, що фізичний розвиток є надзвичайно важливою та надзвичайно інформативною характеристикою морфофункціонального стану новонароджених дітей. Так, зокрема, новонароджені з дисгармонійним фізичним розвитком протягом першого року життя суттєво відстають у психомоторному розвитку та мають значно вищий індекс поширення інфекційної патології порівняно із здоровими дітьми [Майданник, 1995; Могилевкіна, 2000; Майданник, 2008].

Саме тому особливого значення набуває процес здійснення адекватної прогностичної оцінки особливостей фізичного розвитку і морфофункціонального стану новонароджених дітей, наукове обґрунтування прогностичних критеріїв формування їх організму в онтогенезі тощо.

Метою дослідження було здійснення прогностичної оцінки провідних показників фізичного розвитку новонароджених дітей, що народилися у матерів, які мешкають в умовах міста.

### Матеріали та методи

Дослідження проводились на базі відділень для новонароджених дітей Вінницької дитячої обласної лікарні і Вінницького обласної лікарні та пологових будинків м. Вінниця. Оцінка фізичного розвитку і морфофункціонального стану новонароджених дітей здійснювалась з використанням загальноприйнятих антропометричних методик. Крім того, визначався ряд анамнестичних та об'єктивних показників щодо морфофункціонального стану організму їх матерів. Статистичний аналіз одержаних результатів (описова статистика і регресійний аналіз) проводився на підставі застосування стандартного пакету прикладних програм багатовимірною ста-

тистичного аналізу "Statistica 6.0 for Windows" (належить Центру нових інформаційних технологій Вінницького національного університету імені М.І. Пирогова, ліцензійний №АХХ910А374605FA).

### Результати. Обговорення

Одним із найбільш адекватних інструментів для здійснення прогностичної оцінки особливостей фізичного розвитку і морфофункціонального стану новонароджених дітей є регресійний аналіз, що використовується з метою встановлення особливостей залежності певних, результуючих за своїм змістом, характеристик сукупності даних, які вивчаються, від дії цілого ряду номінальних показників шляхом побудови рівнянь лінійної регресії, та надає можливість здійснити комплексну оцінку закономірностей впливу чинників, які діють [Реброва, 2006; Антомонов, 2006].

В ході наших досліджень як результуючі за своїм змістом показники використовувались дані щодо маси тіла (МТ), довжини тіла (ДТ), окружності голови (ОГ) та окружності грудної клітки (ОГК) новонароджених, як номінальні показники - дані, що відображували вік матерів, особливості місць їх постійного мешкання та перебування у шлюбі, термін і порядковий номер вагітності, особливості перебігу і порядковий номер пологів, початок менструацій та статевого життя, ДТ і МТ матері та прибавку МТ під час вагітності, особливості морфофункціонального стану новонародженого (МТ і ДТ, ОГ і ОГК, стан новонародженого за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилини життя). Такий підхід визначив як найбільш оптимальне застосування методу прямого покрокового регресійного аналізу, що передбачав здійснення поетапного включення досліджуваних змінних у рівняння лінійної регресії з наступною перевіркою ступеня міцності їх кореляційних зв'язків з певною результуючою величиною відповідно до рівня значущості.

Отже, за даними проведеного прямого покрокового регресійного аналізу закономірності взаємозв'язку МТ новонароджених дівчат, що народилися у матерів, які мешкали в умовах міста, з цілим рядом досліджуваних ознак, котрі відображували особливості морфофункціонального стану новонароджених, анамнестичні дані

та особливості перебігу вагітності і пологів, необхідно було визначити у такому вигляді ( $R^2 = 0,711$ ;  $F(7,115) = 41,633$ ;  $p < 0,001$ ):

$$y = 3432,849 \times 0,536x_1 + 0,241x_2 + 0,084x_3 - 0,079x_4 + 0,117x_5 + 0,071x_6 + 0,061x_7;$$

де,  $y$  - МТ новонародженого (г);  $x_1$  - ОГК новонародженого (см);  $x_2$  - ДТ новонародженого (см);  $x_3$  - порядковий номер пологів;  $x_4$  - особливості шлюбу (1 - мати перебуває у шлюбі, 2 - мати не перебуває у шлюбі);  $x_5$  - ОГ новонародженого (см);  $x_6$  - початок статевого життя (роки);  $x_7$  - початок менструацій (роки).

Водночас взаємозв'язок ДТ новонароджених дівчат, що народилися у матерів, які мешкали в умовах міста, з досліджуваними ознаками, котрі відображували особливості морфофункціонального стану новонароджених, анамнестичні дані та особливості перебігу вагітності і пологів, слід було представити в наступному вигляді ( $R_2 = 0,696$ ;  $F(7,115) = 24,259$ ;  $p < 0,001$ ):

$$y = -1101,782 + 0,328x_1 + 0,273x_2 - 0,157x_3 + 0,084x_4 - 0,092x_5 + 0,150x_6 - 0,087x_7;$$

де,  $y$  - ДТ новонародженого (см);  $x_1$  - МТ новонародженого (г);  $x_2$  - ОГ новонародженого (см);  $x_3$  - особливості трудової діяльності матерів (група фізичної активності);  $x_4$  - маса матері перед пологами (кг);  $x_5$  - початок статевого життя (роки);  $x_6$  - ОГК новонародженого (см);  $x_7$  - вік матері (роки).

Разом з тим закономірності взаємозв'язку ОГ новонароджених дівчат, що народилися у матерів, які мешкали в умовах міста, з досліджуваними ознаками, котрі відображували особливості морфофункціонального стану новонароджених, анамнестичні дані та особливості перебігу вагітності і пологів, необхідно було визначити у такому вигляді ( $R^2 = 0,711$ ;  $F(7,115) = 41,633$ ;  $p < 0,001$ ):

$$y = -471,972 + 0,442x_1 + 0,227x_2 + 0,127x_3 + 0,137x_4 - 0,062x_5 + 0,064x_6 + 0,059x_7;$$

де,  $y$  - ОГ новонародженого (см);  $x_1$  - ОГК новонародженого (см);  $x_2$  - ДТ новонародженого (см);  $x_3$  - вік матері (роки);  $x_4$  - МТ новонародженого (г);  $x_5$  - оцінка стану здоров'я новонародженого за шкалою Апгар на 1 хвилині життя (бали);  $x_6$  - прибавка МТ матері протягом періоду вагітності (кг);  $x_7$  - особливості трудової діяльності матерів (група фізичної активності).

Зрештою, взаємозв'язок ОГК новонароджених дівчат, що народилися у матерів, які мешкали в умовах міста, з цілим рядом досліджуваних ознак, котрі відображували особливості морфофункціонального стану новонароджених, анамнестичні дані та особливості перебігу вагітності і пологів, слід було представити в наступному вигляді ( $R^2 = 0,723$ ;  $F(6,116) = 50,634$ ;  $p < 0,001$ ):

$$y = -1748,765 + 0,509x_1 + 0,348x_2 + 0,095x_3 + 0,074x_4 - 0,065x_5 + 0,050x_6;$$

де,  $y$  - ОГК новонародженого (см);  $x_1$  - МТ новонародженого (г);  $x_2$  - ОГ новонародженого (см);  $x_3$  - ДТ новонародженого (см);  $x_4$  - початок статевого життя (роки);  $x_5$  - вік матері (роки);  $x_6$  - початок менструацій (роки).

Таким чином, по-перше, потрібно відзначити, що

найчастіше до складу рівнянь лінійної регресії, які були розроблені для новонароджених дівчат у матерів, які мешкали в умовах міста, входили дані щодо морфофункціонального стану новонароджених та окремі анамнестичні дані матерів, зокрема показники відносно особливостей перебігу періоду вагітності та особливостей статевого розвитку, віку матері тощо. По-друге не міг не звернути на себе увагу і той факт, що побудовані лінійні рівняння відрізнялись високою інформаційною здатністю (значення коефіцієнта детермінації ( $R^2$ ) перебував у межах від 0,696 до 0,723) та статистичною достовірністю (значення критерію Фішера ( $F$ ) характеризувались ступенем достовірності на рівні  $p < 0,001$ ).

Відповідно до даних проведеного прямого покрокового регресійного аналізу закономірності взаємозв'язку МТ новонароджених хлопчиків, що народилися у матерів, які мешкали в умовах міста, з цілим рядом досліджуваних ознак, котрі відображували особливості морфофункціонального стану новонароджених, анамнестичні дані та особливості перебігу вагітності і пологів, необхідно було визначити у такому вигляді ( $R^2 = 0,713$ ;  $F(8,106) = 33,054$ ;  $p < 0,001$ ):

$$y = 3518,494 + 0,468x_1 + 0,379x_2 + 0,122x_3 + 0,089x_4 + 0,094x_5 + 0,065x_6 + 0,064x_7 + 0,056x_8;$$

де,  $y$  - МТ новонародженого (г);  $x_1$  - ОГК новонародженого (см);  $x_2$  - ДТ новонародженого (см);  $x_3$  - МТ матері перед пологами (кг);  $x_4$  - початок статевого життя (роки);  $x_5$  - термін вагітності (тиждень);  $x_6$  - особливості шлюбу (1 - мати перебуває у шлюбі, 2 - мати не перебуває у шлюбі);  $x_7$  - оцінка стану здоров'я новонародженого за шкалою Апгар на 1 хвилині життя (бали);  $x_8$  - порядковий номер пологів.

Водночас взаємозв'язок ДТ новонароджених хлопчиків, що народилися у матерів, які мешкали в умовах міста, з досліджуваними ознаками, котрі відображували особливості морфофункціонального стану новонароджених, анамнестичні дані та особливості перебігу вагітності і пологів, слід було представити в наступному вигляді ( $R^2 = 0,633$ ;  $F(6,108) = 31,145$ ;  $p < 0,001$ ):

$$y = -1780,64 + 0,509x_1 + 0,315x_2 + 0,104x_3 - 0,136x_4 + 0,074x_5 + 0,074x_6;$$

де,  $y$  - ДТ новонародженого (см);  $x_1$  - МТ новонародженого (г);  $x_2$  - ОГ новонародженого (см);  $x_3$  - термін вагітності (тиждень);  $x_4$  - маса матері перед пологами (кг);  $x_5$  - початок менструацій (роки);  $x_6$  - ДТ матері (см).

Разом з тим закономірності взаємозв'язку ОГ новонароджених хлопчиків, що народилися у матерів, які мешкали в умовах міста, з цілим рядом досліджуваних ознак, котрі відображували особливості морфофункціонального стану новонароджених, анамнестичні дані та особливості перебігу вагітності і пологів, необхідно було визначити у такому вигляді ( $R^2 = 0,645$ ;  $F(4,110) = 50,183$ ;  $p < 0,001$ ):

$$y = 0,301 + 0,600x_1 + 0,259x_2 + 0,132x_3 - 0,161x_4;$$

де,  $y$  - ОГ новонародженого (см);  $x_1$  - ОГК новонародженого (см);  $x_2$  - ДТ новонародженого (см);  $x_3$  - оці-

нка стану здоров'я новонародженого за шкалою Апгар на 5 хвилині життя (бали);  $x_4$  - особливості трудової діяльності матерів (група фізичної активності).

Зрештою, взаємозв'язок ОГК новонароджених хлопчиків, що народилися у матерів, які мешкали в умовах міста, з досліджуваними ознаками, котрі відображували особливості морфофункціонального стану новонароджених, анамнестичні дані та особливості перебігу вагітності і пологів, слід було представити в наступному вигляді ( $R^2 = 0,744$ ;  $F(8, 106) = 38,709$ ;  $p < 0,001$ ):

$$y = -1681,389 + 0,480x_1 + 0,475x_2 + 0,130x_3 + 0,073x_4 + 0,097x_5 - 0,073x_6 - 0,074x_7 - 0,059x_8;$$

де,  $y$  - ОГК новонародженого (см);  $x_1$  - ОГ новонародженого (см);  $x_2$  - МТ новонародженого (г);  $x_3$  - оцінка стану здоров'я новонародженого за шкалою Апгар на 1 хвилині життя (бали);  $x_4$  - початок менструацій (роки);  $x_5$  - початок статевого життя (роки);  $x_6$  - порядковий номер пологів;  $x_7$  - особливості трудової діяльності матерів (група фізичної активності);  $x_8$  - ДТ матері (см).

Отже, найчастіше до складу рівнянь лінійної регресії, які були розроблені для новонароджених хлопчиків у матерів, які мешкали в умовах міста, входили дані щодо морфофункціонального стану новонароджених та окремі анамнестичні дані матерів, зокрема показники відносно порядкового номеру пологів, особливостей перебігу періоду вагітності та особливостей статевого розвитку, трудової діяльності, довжини тіла матері тощо. Лінійні рівняння, що були розроблені, відрізнялись високою інформаційною здатністю (значення коефіцієнта детермінації ( $R^2$ ) перебував у межах від 0,633 до 0,744) та статистичною достовірністю (значення критерію Фішера ( $F$ )) характеризувались ступенем достовірності на рівні  $p < 0,001$ .

### Список літератури

- Антипкін Ю. Г. Наукові та практичні проблеми збереження здоров'я дітей України / Ю. Г. Антипкін // *Врачебная практика*. - 2007. - № 1 (55). - С. 7-11.
- Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М. Ю. Антомонов. - К., 2006. - 558 с.
- Баранов А. А. Физиология роста и развития детей и подростков: (теоретические и клинические вопросы). Т. 1: Руководство / Ред. А. А. Баранов, Л. А. Щеплягина. - [2-е изд.]. - М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2006. - 432 с.
- Баранов А. А. Физическое развитие детей и подростков зарубежье тысячелетий / А. А. Баранов, В. Р. Кучма, Н. А. Скоблина. - М., 2008. - С. 58-61.
- Кучма В. Р. Физическое развитие московских и киевских школьников / В. Р. Кучма, Н. А. Скоблина, А. Г. Платонова // *Гигиена и санитария*. - 2011. - № 1. - С. 75-78.
- Майданник В. Г. Діагностика порушень фізичного та психічного розвитку дітей / В. Г. Майданник, М. А. Дадакіна. - К., 1995. - 124 с.
- Майданник В. Г. Нові нормативи фізичного розвитку дітей, розроблені експертами ВООЗ / В. Г. Майданник / *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. - 2008. - № 2. - С. 5-12.
- Могілевкіна І. О. Диференційований підхід до оцінки маси новонародженого / І. О. Могілевкіна // *Перинатологія та педіатрія*. - 2000. - № 3. - С. 20-23.
- Платонова А. Г. Физическое развитие городских школьников в динамике 30 лет // III Конгресс Российского общества школьной и университетской медицины и здоровья, Москва, 24-27 февраля 2012г. - М.: Издатель НЦЗД РАМН, 2012. - С. 312-314.
- Платонова А. Г. Фізичний розвиток підлітків - мешканців столиць України та Росії / А. Г. Платонова // *Гігієна населених місць*. - К., 2010. - Вип. 55. - С. 317-321.
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ Statistica // О. Ю. Реброва - М.: Медиасфера, 2006. - 312 с.
- Сучасні тенденції у фізичному розвитку міських дітей / [Полька Н. С., Джурінська С. М., Яцковська Н. Я., Платонова А. Г.] // *Гігієна населених місць*. - К., 2009. - Вип. 53. - С. 299-303.

*Сергєта Д.П.*

### ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ У МАТЕРЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ГОРОДА

**Резюме.** В ходе проведенных исследований разработаны и научно обоснованы информационно-способные и практически-значимые уравнения линейной регрессии, позволяющие осуществить адекватную прогностическую оценку ведущих

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. В ході проведених досліджень розроблені та науково-обґрунтовані рівняння лінійної регресії, що є інформаційно-здатними і практично-значущими та дозволяють здійснити адекватну прогностичну оцінку провідних показників фізичного розвитку новонароджених дітей, які народилися у матерів, котрі мешкають в умовах міста.

2. Найчастіше до складу рівнянь лінійної регресії, які були розроблені для новонароджених дівчат у матерів, які мешкали в умовах міста, входили дані щодо морфофункціонального стану новонароджених та окремі анамнестичні дані матерів, зокрема показники відносно особливостей перебігу періоду вагітності та особливостей статевого розвитку, віку матері тощо. Найбільш часто до складу рівнянь лінійної регресії, які були розроблені для новонароджених хлопчиків у матерів, які мешкали в умовах міста, входили дані щодо морфофункціонального стану новонароджених та окремі анамнестичні дані матерів, зокрема показники відносно порядкового номеру пологів, особливостей перебігу періоду вагітності та особливостей статевого розвитку, трудової діяльності, довжини тіла матері тощо.

3. Дані щодо прогностичної оцінки провідних показників фізичного розвитку новонароджених дітей, що народилися у матерів, які мешкали в умовах міста, отримані під час проведених досліджень, потребують подальшого урахування в ході розроблення сучасних профілактичних технологій збереження репродуктивного здоров'я жінок, які мешкають в різних етно-територіальних, соціокультурних та екологічних умовах.

*показателей физического развития новорожденных детей, родившихся у матерей, проживающих в условиях города.*  
**Ключевые слова:** *физическое развитие, новорожденные, матери, проживающие в условиях города.*

**Serheta D.P.**

**PROGNOSTIC EVALUATION OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN BORN TO MOTHERS WHO LIVE IN THE CITY**

**Summary.** *In the research developed and science-based linear regression equation, which is information able and practically significant and can make an adequate assessment of the predictive leading indicators of physical development of infants born to mothers who live in the city.*

**Key words:** *physical development, newborns, mothers who live in the city.*

*Стаття надійшла до редакції 7.09.2012 р.*

---



© Козак Д.В.

УДК: 616-001.1/3-06:616.36-008]-092.9

Козак Д.В.

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського" (Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46000).

## ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ В ДИНАМІЦІ РАНЬОГО ПОСТТРАВМАТИЧНОГО ПЕРІОДУ ПОЛІТРАВМИ

**Резюме.** В динаміці політравми жовчоутворювальна і жовчовидільна функції печінки зазнає коливальних відхилень із пригніченням жовчовиділення на другу годину після політравми, компенсаторним збільшенням - на першу добу і розвитком печінкової недостатності на третю добу. Починаючи із сьомої доби функціональний стан печінки у тварин, що вижили, змінюється в бік покращення жовчоутворювальної функції.

**Ключові слова:** політравма, печінка, жовчоутворення, жовчовиділення.

### Вступ

В патогенезі політравми останнім часом значну увагу приділяють органам травлення, в основному через можливість розвитку дисбактеріозу в кишках, транслокації мікрофлори з розвитком системної реакції організму на запалення [Розанов и др., 2008]. Важливе значення у цьому процесі відіграє печінка, що пов'язано із її детоксифікуючою функцією. Однак печінка постійно утворює й виділяє у кишковий тракт жовч, що не може не позначитися на розвитку мікрофлори хімусу та безпосередньому її функціональному стані завдяки кишково-печінковій рециркуляції жовчних кислот.

**Мета роботи:** з'ясувати особливості жовчоутворювальної та жовчовидільної функції печінки в динаміці раннього посттравматичного періоду після політравми.

### Матеріали та методи

В експериментах використано 43 нелінійних білих щурів-самців масою 180-200 г. Усіх тварин розділили на 5 груп: перша - контрольна (6 тварин), у другій-п'ятій (37 тварин) моделювали політравму за розробленою методикою: кровопускання зі стегнової вени (20-25 % ОЦК), перелом стегна із внутрішньочеревним введенням 1 мл для відтворення гематоми Козак, 2011. Нанесення травм відбувалося в умовах тіопентало-натрієвого знеболення (40 мг кг<sup>-1</sup>). Контрольну групу тільки вводили у тіопентало-натрієвий наркоз.

Жовчоутворювальну та жовчовидільну функцію вивчали у тварин, що вижили: у другій групі через 2 год. після травми, у третій - через 1 добу, у четвертій - через 3 доби і п'ятій - через 7 діб після травми Дроговоз и др., 1994. Під тіопентало-натрієвим наркозом (60 мг на кілограм маси тіла) у тварин катетеризували загальну жовчну протоку і здійснювали забір жовчі протягом 1 год. У жовчі визначали концентрацію загальних жовчних кислот і холестеролу. На основі одержаних результатів розраховували швидкість жовчовиділення, а холато-холестероловий коефіцієнт. Одержані дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

### Результати. Обговорення

Як видно з табл. 1, через 2 год. після травми значно знижувалася швидкість жовчовиділення (на 37,8 %,  $p < 0,001$ ). Через 1 добу даний показник, різко збільшувався і статистично достовірно переважав аналогічну величину контрольної групи (на 51,5 %,  $p < 0,001$ ) та попереднього терміну спостереження (більше, ніж 2 рази,  $p_1 < 0,001$ ). В подальшому даний показник знижувався й на третю і сьому доби був істотно меншим від контролю та величини першої доби посттравматичного ( $p < 0,05$ ,  $p_2 < 0,001$ ), проте значно переважав аналогічний показник другої години спостереження ( $p_1 < 0,001$ ).

Вміст у жовчі загальних жовчних кислот у динаміці політравми змінювався так: на 2 год. його величина суттєво не відрізнялася від контролю, на 1 і 3 доби поступово знижувалася досягаючи 75,6 % рівня стосовно контролю ( $p < 0,001$ ). На сьому добу величина досліджуваного показника підвищувалася та істотно переважала попередній термін спостереження, відповідала другій годині і першій добі і статистично достовірно була нижчою від контролю ( $p < 0,05$ ).

Коливання стосовно контрольної групи в динаміці політравми відмічалися й за вмістом у жовчі холестеролу: на другу годину його концентрація суттєво знижувалася (на 23,9 %,  $p < 0,01$ ), на першу і третю доби - знаходилася на рівні контролю, проте на сьому добу знижувалася знову (на 26,0 %,  $p < 0,01$ ). Зниження величини досліджуваного показника на другу годину і сьому доби спостереження виявилися також істотно меншими й стосовно першої і третьої діб спостережень.

Аналогічні відхилення, тільки протилежні за фазою виявлені за величиною холато-холестеролового співвідношення. Із збільшенням концентрації холестеролу даний показник зменшувався, що було характерно для третьої доби спостереження - на. В останньому випадку відмічалася тенденція до більшої величини (на 33,2 %,  $p < 0,01$ ).

Отримані результати свідчать, що в умовах тяжкої травми зі значною гемічною гіпоксією значно змінюється функціональний стан печінки. На другу годину істотно пригнічується жовчовидільна функція печінки із

**Таблиця 1.** Динаміка показників жовчоутворювальної і жовчовидільної функції печінки в умовах політравми (M±m).

| Показник  | Контроль (n=6) | Політравма     |   |  |  |
|---|----------------|----------------|---|--|--|
|   |                | 2 год (n=6)    | 1 доба (n=6)                            | 3 доба (n=6)   | 7 доба (n=6)   |
| Швидкість жовчовиділення, мл год <sup>-1</sup> · кг <sup>-1</sup> | 2,641±0,092    | 1,642±0,079*** | 4,002±0,164***<br>p <sub>1</sub> <0,001 | 2,326±0,072*<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001 | 2,384±0,038*<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,001<br>p <sub>3</sub> >0,05 |
| Жовчні кислоти, г · л <sup>-1</sup>                               | 2,150±0,063    | 2,075±0,105    | 1,950 ±0,055*<br>p <sub>1</sub> >0,05   | 1,625±0,090***<br>p <sub>1</sub> <0,01<br>p <sub>2</sub> >0,05 | 1,900±0,074*<br>p <sub>1</sub> >0,05<br>p <sub>2</sub> >0,05<br>p <sub>3</sub> <0,05   |
| Холестерол, г · л <sup>-1</sup>                                   | 0,426±0,022    | 0,324±0,021**  | 0,413±0,010<br>p <sub>1</sub> <0,01     | 0,485±0,019#<br>p <sub>1</sub> <0,01<br>p <sub>2</sub> >0,05   | 0,315±0,021**<br>p <sub>1</sub> >0,05<br>p <sub>2</sub> <0,01<br>p <sub>3</sub> <0,001 |
| Холато-холестероловий коефіцієнт                                  | 5,09±0,24      | 6,56±0,58*     | 4,72±0,12<br>p <sub>1</sub> <0,01       | 3,40±0,33<br>p <sub>1</sub> <0,001<br>p <sub>2</sub> <0,01     | 6,21±0,52#<br>p <sub>1</sub> >0,05<br>p <sub>2</sub> <0,05<br>p <sub>3</sub> <0,01     |

**Примітки:** 1. \*, # - достовірність відмінностей стосовно контролю (\* - p 0,05; \*\* - p 0,01; \*\*\* - p 0,001; # - p 0,10); 2. p<sub>1</sub> - достовірність відмінностей стосовно 2 год. посттравматичного періоду; 3. p<sub>2</sub> - достовірність відмінностей стосовно 1 доби посттравматичного періоду; 4. p<sub>3</sub> - достовірність відмінностей стосовно 3 доби посттравматичного періоду.

зменшенням концентрації в жовчі холестеролу, що можна пов'язати із гострою реакцією організму на травму. На першу добу - навпаки, компенсаторно посилюється жовчовиділення, однак у жовчі зменшується вміст жовчних кислот, що вказує на порушення мікросомальних реакцій, зокрема тих, що відповідають за синтез жовчних кислот [Gonzales et al., 2004].

На третю-сьому доби швидкість жовчовиділення стає стабільно зниженою стосовно контролю та попереднього терміну спостереження. На третю добу значно знижується утворення холатів, що вказує на суттєве пригнічення мікросомальних реакцій, супроводжується тенденцією до збільшення виділення неокисненого холестеролу, що призводить до збільшення літогенних властивостей жовчі. На сьому добу функціональний стан печінки пригнічений, однак мікросомальні реакції посилюються, що вказує на значні адаптаційні можливості даного органа до зовнішніх пошкоджувальних впливів [Аруин, 1998].

Отже, в умовах експериментальної політравми, найбільше пригнічення функції печінки відмічається на третю добу спостереження, що співпадає із збільшенням загибелі тварин.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. В динаміці політравми жовчоутворювальна і жовчовидільна функція печінки зазнає коливальних відхилень із пригніченням жовчовиділення на другу добу, компенсаторним збільшенням - на першу добу і розвитком недостатності на третю.

2. Починаючи із сьомої доби функціональний стан печінки у тварин, що вижили, змінюється в бік покращення жовчоутворювальної функції.

В перспективі передбачається встановити зв'язок жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки із рівнем ендогенної інтоксикації, функціональним станом тонкої і товстої кишки в динаміці політравми.

### Список літератури

Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени // Росс.ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 1998. - № 2. - С. 6 - 10.  
Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных веществ / С.М. Дрогозов, С.И. Сальникова, Н.П. Скаун, В.В. Слышков.

- К. :ФКМЗ України, 1994. - 46 с.  
Пат. 63997 Україна, МПК G 09 B 23/28.  
Спосіб моделювання політравми / Козак Д.В.; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. - № u 201104110; заявл. 05.04.11; опубл. 25.10.11, Бюл. 20.  
Роль цитокинов в развитии и течении перитонита у пострадавших с тяже-

лой сочетанной травмой живота: [Тезисы IX научно-практической конференции хирургов ФМБА России] / Розанов В.Е., Болотников А.И., Чиж С.И., Розанова М.В. - Северодвинск, 2008. - С. 41

Biliary excretion and choleric effect cefmetazone in rats / J. Gonzales, C. Fernandez, E. Marino [et al.] // J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. - 2004. - Vol. 287. - P. 42 - 49.

**Козак Д.В.**

### ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ В ДИНАМИКЕ РАННЕГО ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ПЕРИОДА ПОЛИТРАВМЫ

**Резюме.** В динамике политравмы желчеобразовательной и желчевыделительной функций печени подвергаются колебательным отклонениям с угнетением желчеотделение на второй час после политравмы, с компенсаторным увеличени-

ем в первые сутки и развитием печеночной недостаточности на третьи сутки. Начиная с седьмых суток, функциональное состояние печени у выживших животных изменяется в сторону улучшения желчеобразования.

**Ключевые слова:** политравма, печень, желчеобразование, желчеотделение.

**Kozak D.V.**

#### FEATURES OF FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN THE DYNAMICS OF EARLY POSTTRAUMATIC PERIOD OF POLYTRAUMA

**Summary.** *The dynamics choleric and bile-excretion liver functions undergoing oscillatory deviations by the inhibition of bile excretion in the second hour of polytrauma, with the compensatory increase at the first day and the development of liver failure on the third day. Since the seventh day, function of liver in animals, that survived, changed towards improving choleresis.*

**Key words:** polytrauma, liver, choleresis, bile-excretion.

Стаття надійшла до редакції 30.08.2012 р.

© Гур'єв С.О., Танасієнко П.В.

УДК: 689:002-654,05.00

**Гур'єв С.О., Танасієнко П.В.**

Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф (вул. Братиславська 3, м. Київ, Україна, 01000)

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ ОСТЕОМІЄЛІТІ, ЯК УСКЛАДНЕННЯ ПОЛІТРАВМИ

**Резюме.** *В даному дослідженні мова йде про ефективність різних оперативних втручань у постраждалих з посттравматичним остеомієлітом як ускладненням політравми. Застосування різних методик у пацієнтів виявило значно кращі результати при виконанні фістулосеквестрнекректомії та монолокального остеосинтезу. При використанні даної методики значно менша кількість рецидивів захворювання та загальна вартість лікування постраждалих.*

**Ключові слова:** посттравматичний остеомієліт, політравма, інфекційне ускладнення.

### Вступ

На сучасному етапі політравма є не тільки медичною, а і соціальною проблемою, і актуальність її в останні роки тільки зростає. За даними ВООЗ у людей молодших 45 років політравма є основною причиною смертності та інвалідності. В останні 15-20 років в результаті розвитку промисловості, транспорту та будівництва в усьому світі якісно змінилась структура травматизму в бік росту числа і тяжкості політравми [Агаджанян, Родионов, 2004; Бояринцев, 2007]. Помітне збільшення автодорожньої та залізничної травми, падіння з висоти є основними причинами політравми, яка в 15-40% випадків призводить до смерті і в 12-15% - до постійної інвалідності [Гур'єв та ін., 2009; Dzura et al., 2007; Frink et al., 2009]. З ростом травматизму і підвищенням тяжкості травм, змінами реактивності організму, що знаходиться в прямій залежності від екологічної ситуації, з появою антибіотикостійких штамів мікроорганізмів відмічається різке збільшення випадків інфекційних ускладнень політравми, і насамперед розвитку хронічного остеомієліту. За даними В. Chazan [2009] в Ізраїлі хронічний посттравматичний остеомієліт при тяжкій сполученій травмі розвивається в 4,8% випадків. Значно більшу частоту випадків інфекційного запалення кісток при політравмі відзначають російські та вітчизняні спеціалісти. Так, за даними С.М. Кривенко (2002) в Україні посттравматичний хронічний остеомієліт при полісистемних та поліорганних пошкодженнях зустрічається у 27,5% випадків. І.О. Кучеев та співавторами [2008] повідомляє, що в Росії гнійна патологія кістко-

вої системи після перенесеної політравми в залежності від центрів коливається від 12,3% до 30,5%.

Загальновідомо вважається, що виникнення та розвиток хронічного посттравматичного остеомієліту обумовлено механізмом та тяжкістю первинної травми, наявності вогнищ інфекції в інших органах та системах, важким протіканням травматичної хвороби і помилками тактичного та лікувального плану: 1. Нерадикальна первинна хірургічна обробка рани; 2. Невірний вибір метода остеосинтезу; 3. Виконання остеометалосинтезу в ранньому періоді протікання травматичної хвороби; 4. Недостатня іммобілізація в післяопераційному періоді; 5. Неадекватне санування вогнищ інфекції в інших органах та системах Ермолов (2002), Климовицкий, (2003), Иванов, (2007), Meani (2007).

До теперішнього часу розроблено більше 20 методик оперативного лікування посттравматичного остеомієліту, які умовно можна поділити на 2 групи: 1. Оперативні втручання без втручання на остеомієлітичному вогнищі (безкровний або закритий остеосинтез); 2. Оперативні втручання з хірургічним втручанням на остеомієлітичному вогнищі.

По використаним технічним прийомах розроблені методики поділяються на декілька груп: методики монолокального компресійного остеосинтезу, які використовуються в тих випадках, коли відновлення довжини кінцівки не потрібне, а направлені на зрощення відламків; методики монолокального дистракційного остеосинтезу, які використовуються при необхідності

відновлення довжини кінцівки; методики білокального компресійно-дистракційного остеосинтезу, які використовуються тоді, коли мають місце великі дефекти кістки; методики реконструкції на основі використання місцевих тканин, що прилягають до кістки. Ці методики використовуються у випадках збереження цілісності кістки.

Метою нашої роботи є порівняння різних методик оперативного лікування постравматичного остеомієліту у постраждалих з політравмою.

**Матеріали та методи**

Для виконання нашого дослідження ми проаналізували лікування 87 постраждалих з інфекційним ускладненням політравми у вигляді хронічного післятравматичного остеомієліту, які лікувались в одній з міських лікарень в період 2006-2009 роки. Чоловіків було 55 (63,21%), жінок - 32 (36,79%). Вік постраждалих варіював у проміжку 20-72 роки. Основною причиною травмування було ДТП у 87,7%, в 11,02% - падіння з висоти, 2,28% - кримінальна травма. Серед постраждалих домінуючим було пошкодження кістково-м'язевої системи. У 30 (34,48%) постраждалих відмічалось наявність закритих переломів кінцівок, у 18 (20,68%) були присутні тільки відкриті переломи, у 39 (44,84%) діагностовані як відкриті, так і закриті переломи кісток. При поступленні в стаціонар 64 (73,56%) постраждалих відповідали показникам шкали тяжкості травми по Lyndzau в модифікації Г.О. Можаяєва та І.Р. Малиша до 20 балів, а 23 (26,44%) постраждалих - згідно цієї шкали більше 20 балів. У 60 (68,96%) постраждалих було відмічено остеомієліт великогомілкової кістки, у 22 (25,29%) - остеомієліт стегнової кістки, у 3 (3,45%) - остеомієліт плечової кістки, у 2 (2,29%) - одночасне враження великогомілкової та стегнової кістки.

**Результати. Обговорення**

Для вирішення тактичних задач, що виникають при лікуванні постравматичного остеомієліту були реалізовані такі підходи: 1. Створення умов для оптимізації раньового запалення, що досягається хірургічною обробкою гнійного вогнища; 2. Створення анатомо-топографічних умов для попередження розвитку раньової інфекції після хірургічної обробки гнійно-некротичного вогнища; 3. Використання патогенетично та клінічно обгрунтованого, комплексного консервативного лікування направлено не тільки на екстрадіцію збудника, а і на покращення місцевих та загальних репаративних процесів, які безумовно відіграють величезну роль у протіканні патологічного процесу.

Для вирішення першої задачі у всіх 87 постраждалих була виконана фістулосеквестрнекректомія, серед яких у 34 (39,08%) пацієнтів виконана крайова остеосеквестрнекректомія, у 44 (50,57%) - сегментарна остеосеквестрнекректомія, у 9 (10,35%) - остеонекретомию кістково мозгового каналу. Серед всіх постраждалих загального масиву дослідження у 30 випадках була ви-

далена металоконструкція.

Для вирішення другої задачі були використані первинні, вторинні та відстрочені пластичні та реконструктивні операції. М'язева пластика кісткових порожнин була виконана 11 (12,64%) постраждалих. Вільна пластика демінералізованим кістковим аллотрансплантатом була проведена 7 (8,04%) пацієнтам. 37 постраждалих (42,53%) проведено монолокальний остеосинтез довгих трубчатих кісток, у 27 (31,03%) - білокальний остеосинтез, а тібілізацію малоомілкової кістки у 5 (5,75%) пацієнтів. У всіх постраждалих були виконані умови для активного дренивання та промивання рани шляхом проведення перехресного промивання кісткової рани розчинами антисептиків на протязі 5 діб.

На вирішення третьої задачі ми використали розроблену в нашій клініці патогенетичну схему консервативного лікування, яка включала в себе: використання як базової першорядної емпіричної антибіотикотерапії, яка включала в себе цефалоспори IV покоління та препарат групи іміпенема, з послідовним переходом до препаратів, які ефективні до висіяних мікроорганізмів, опираючись на антибіотикограму. Введення препаратів проводилось як внутрішньовенно так і внутріньоартеріально з допомогою системи "Lineamat"; застосування препаратів, що впливають на судинне русло та гіпокоагулянтна терапія в середньотерапевтичних дозах; включення як базової антиоксидантної терапії; використання імуномодельючої терапії згідно імунограми.

Для визначення ефективності оперативних втручань такі критерії. До критеріїв ми віднесли заживлення післяопераційної рани, наявність рецидиву, та строки стаціонарного лікування. Серед постраждалих яким виконано фістулосеквестрнекректомію (ФСНЕК) та м'язева пластика у 7 (63,64%) рана зажила первинно, а 3 (27,27%) зареєстровано рецидив захворювання. Середній ліжко-день у цієї категорії пацієнтів становив 25,1±1,2. У пацієнтів з ФСНЕК та вільною кістковою пластикою рана зажила у 5 (71,42%) постраждалих, рецидив розвинувся у 2 (28,57%) постраждалих, середній ліжко-день становив 27,3±2,2 дні. Серед постраждалих з ФСНЕК та монолокальним остеосинтезом у 33 (89,19%) рана за-

**Таблиця 1.** Ранні критерії ефективності оперативних втручань при постратравматичному остеомієліту у постраждалих з політравмою.

| Види оперативних втручань        | Заживлення п/о рани % | Наявність рецидиву % | Строк стац. лікування |
|----------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| ФСНЕК+ м'язева пластика          | 63,64                 | 27,27                | 25,1±1,2              |
| ФСНЕК+ вільна кісткова пластика  | 71,42                 | 28,57                | 27,3±2,2              |
| ФСНЕК+ монолокальний остеосинтез | 89,19                 | 10,81                | 20,0±0,9              |
| ФСНЕК+ білокальний остеосинтез   | 81,48                 | 18,52                | 31,5±3,1              |
| ФСНЕК+ тібілізація м/г кістки    | 60,0                  | 40,0                 | 29,3±2,8              |

жила первинно, у 4 (10,81%) постраждалих спостерігався рецидив захворювання, середній ліжко-день становив  $20,0 \pm 0,9$ . У пацієнтів яким виконано ФСНЕК та білокальний остеосинтез у 22 (18,52%) рана зажила первинно, а 5 (18,52%) постраждалих хвороба рецидивувала. Термін перебування в стаціонарі становив  $31,5 \pm 3,1$  дні. У постраждалих з ФСНЕК та тіблізацією малогомілкової кістки у 3 (60,0%) рана зажила первинно, рецидив спостерігався у 2 (40%) постраждалих, середній ліжко-день становив  $29,3 \pm 2,8$ . Ранні результати ефективності оперативних втручань представлені у таблиці 1.

Аналізуючи дані таблиці 1 можна стверджувати, що найбільш оптимальним оперативним втручанням при посттравматичному остеомієліті у постраждалих з політравмою є фістулосеквестрнекректомія у поєднанні з монолокальним остеосинтезом, на що вказує найменша кількість рецидивів захворювання і найменший термін перебування на ліжку пацієнтів, що впливає на загальну вартість лікування. Подібні, але дещо менші результати у постраждалих, яким виконано ФСНЕК та білокальний синтез, але в 1, 5 рази частіше виникнення рецидиву захворювання та довший термін лікування дещо зменшують цінність даного оперативного втручання.

Аналогічні між собою, але значно нижче чим у ви-

щеперерахованих методів ранні результати у постраждалих з обома видами пластик, що вказує на деяку недосконалість та високу специфічність обох методів. Найбільше рецидивів виникло у постраждалих, яким виконано ФСНЕК та тіблізація малогомілкової кістки. На нашу думку це пов'язано з використанням даної методики у постраждалих з великими дефектами великогомілкової кістки та великою інтраопераційною травмою.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Посттравматичний остеомієліт є грізним інфекційним ускладненням, та зустрічається в Україні у 27,5% випадків постраждалих з політравмою.

2. Найбільш ефективним оперативним втручанням при посттравматичному остеомієліті є фістулосеквестрнекректомія у поєднанні з монолокальним остеосинтезом, де виявлена найменша кількість рецидивів та найкоротший термін перебування постраждалих в стаціонарі.

У перспективі подальших розробок планується покращити ефективність оперативних втручань при посттравматичному остеомієліті у постраждалих з інфекційними ускладненнями політравми.

### Список літератури

- Агаджанян В.В. Организация специализированной медицинской помощи пострадавшим с политравмой / В.В. Агаджанян, Е.П. Родионов // Матер. I Всеросс. научно-практ. конф.: Интенсивная медицинская помощь: проблемы и решения. - 2004. - С. 5.
- Бояринцев В.В. Ранняя диагностика синдрома полиорганной дисфункции у пострадавших с политравмой / В.В. Бояринцев, С.В. Гаврилин, С.В. Полюшкин [и др.] / Тез. докл. 2-й Всеросс. научно-практ. конф., г. Ленинск-Кузнецкий. - 2007. - С. 24-27.
- Гур'єв С.О. Проблеми діагностики пошкодження опорно-рухової системи у постраждалих з полісистемною травмою / С.О. Гур'єв, О.С. Соловійов, С.П. Сацик // Травма. - 2009. - Т. 10, № 3. - С. 5.-9.
- Кучеев И.Б. Лечение поврежденной опорно-двигательной системы при множественной и сочетанной травме, итоги и перспективы развития проблемы / И.Б. Кучеев, И.П. Кашанский, И.П. Кондратьев // Травма. - 2008. - № 1. - С. 19-22.
- Epidemiology and susceptibility to antimicrobials in community, hospital and long-term care facility bacteremia in northern Israel: a 6 year surveillance / B. Chazan, R. Raz, N. Teitler [et al.] / Isr. Med. Assoc. J. - 2009. - Vol. 10. - P. 592-597.
- Infectious complications of surgically treated musculoskeletal injuries: review of risk factors and etiological agents in years 2000-2005 / V. Dzupa, O. Dzupov, E. Bendov [et al.] // Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek. - 2007. - Vol. 13, № 6. - P. 242-247.
- Polytrauma management - a single centre experience / M. Frink, C. Zeckey, P. Mommsen [et al.] // Injury. - 2009. - Vol. 40. - № 4. - P. 5-11.

*Гур'єв С.Е., Танасієнко П.В.*

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ КАК ОСЛОЖНЕНИИ ПОЛИТРАВМЫ

**Резюме.** В данном исследовании речь идет об эффективности различных оперативных вмешательств у пострадавших с посттравматическим остеомиелитом как осложнение политравмы. Применение различных методик у пациентов выявило значительно лучшие результаты при выполнении фистулосеквестрнекректомии в сочетании с монолокальным остеосинтезом. При использовании данной методики наблюдалось значительно меньшее количество рецидивов та общая стоимость лечения пострадавших.

**Ключевые слова:** посттравматический остеомиелит, политравма, инфекционное осложнение.

*Guriev S.E., Tanasienko P.V.*

### THE EFFECTIVENESS OF SURGICAL INTERVENTIONS IN CHRONIC POSTTRAUMATIC OSTEOMYELITIS AS A COMPLICATION OF POLYTRAUMA

**Summary.** In this study, we are talking about the effectiveness of different surgical procedures in patients with posttraumatic osteomyelitis as a complication of polytrauma. The use of different techniques in patients showed significantly better results when the fistula sequestrumectomy in combination with monolocal fixation. When using this technique had significantly fewer relapses that the total cost of treatment of patients.

**Key words:** posttraumatic osteomyelitis, polytrauma, infectious complications.

Стаття надійшла до редакції 30.08.2012 р.

© Solyeyko O.V.

УДК: 616-071:616.12-008.331:616-009.12

**Solyeyko O.V.**

Department of Internal Medicine № 2 Vinnytsia National Pyrogov Memorial Medical University (56 Pyrogov street, Vinnytsia, Ukraine, 21018)

## RISK FACTORS AND STRATEGY OF PRIMARY AND SECONDARY PROPHYLAXIS OF ARTERIAL HYPERTENSION OF RAILWAYMEN

---

**Summary.** *Studied peculiarities of arterial hypertension among the leading professions of railwaymen in order to establish professional risk factors and estimate their influence on the level of general risk. 103 patients of male sex with arterial hypertension of the 1st and 2nd stages (average age  $45,6 \pm 3,43$ ) were examined. It was discovered that a considerable part, i.e. 55% of professional risk factors of arterial hypertension in all professional groups were noise, vibration, influence of meteorological conditions, electromagnetic field, insufficient illumination, heavy static load and high productive speed of work. For the machinists of locomotive depot these unfavorable factors included the prolonged monotony of pose during work, working during nightly shift, permanent psychoemotional tension, sedentary life related to work and permanent tension of sight. It was established that the machinists of locomotive depot were more disciplined in their attitude towards their own health in comparison to the patients with arterial hypertension of other professional groups of railwaymen which showed itself in the larger percent of visits to the doctor due to increased arterial pressure, greater awareness of complications of arterial hypertension and the lowest percent of disuse of medications in connection with the increased arterial pressure, the lowest percent of hypertensive crises and lowest mean value of systolic arterial pressure.*

**Key words:** *arterial hypertension, risk factors, primary and secondary prophylaxis.*

---

### Introduction

Maintenance of health and assuring professional longevity of workers is an important condition of successful functioning of railway transport of Ukraine which is one of priority industries of infrastructure in the state. The work of persons, who are directly connected to the safety of motion, is associated with the prolonged and strong psychoemotional load, which causes a disturbance of adaptation mechanisms and regulation of arterial pressure which results in development of arterial hypertension (AH). In turn, arterial hypertension is one of the most widespread cardiovascular diseases. According to the results of the international epidemiological researches, the increased arterial pressure plays one of the major roles in the risk of development of cardiovascular complications. Arterial hypertension belongs to the problems which present fundamental basis for a cardiovascular continuum and stipulate a number of interactions in the aspect "reason-consequence" [Williams, 2010]. Monitoring of the dynamics of indexes of spreading of arterial hypertension in Ukraine showed their steady increase [Lushchik and others, 2010]. However, one should note that the increase in patients with cases of arterial hypertension is not the only reason of certain tendency, it is a sign that the quality of examination of patients in medical and preventive establishments of different levels has improved.

In spite of it, there are few works in scientific literature which are devoted to the detailed analysis of arterial hypertension of workers of leading specialities of railway transport [Kovalski and others, 2010]. Data in relation to the sickness rate of arterial hypertension of workers of locomotive brigades is contradictory and was received on the basis of current documents or is based on the study of small samples [Kaptsov, Vilik, 2008].

The recommendations of World Health Organization and International society of hypertension examine in detail the matter of determining risk factors of cardiovascular diseases

and operations for concrete patients suffering from arterial hypertension and decrease of influence of these risk factors, clinical examination of patients, treatment of high arterial hypertension, treatment of arterial hypertension in patients suffering from diabetes mellitus. Unlike previous recommendations of World Health Organization, where the examination of patients was conducted by the stage of development of disease (affection of target organs, development of clinical complications), the new edition emphasizes the estimation of risk of appearance of cardiovascular complications and, accordingly, stratification of patients in accordance with the certain level of risk [Radchenko, Syrenko, 2009].

The Data of epidemiological researches shows that prevalence of cardiovascular diseases is related to the level of risk factors among the groups of population [Gorbas, 2009]. It is related to biological characteristics which can not be changed, i. e. unmodified factors, and factors which can be corrected or modified. The latter are of interest due to possible prophylaxis of arterial hypertension, and the first group of factors can be used for prognostication of origin and progress of disease [Radchenko, Syrenko, 2009]. Screening of traditional risk factors (diabetes mellitus, increased level of cholesterol and triglycerides in blood serum, smoking and etc.) allows to discover only about half of persons in a population which will be subject to the disease in the future. It predetermines the search of other factors among which psychoemotional disorders occupy an important place [Lushchik and others, 2010]. Conception of risk factors is leading in preventive cardiology as modern international experience demonstrates that measures for correction of risk factors allow to achieve the improvement of "population health", reduce sickness rate and death rate [Gorbas, 2009]. The strategy which is based on determination of general risk, i. e. the risk of complications, which this patient has due to increase of arterial pressure, presence of

concomitant cardiovascular diseases, affection of target organs and basic risk factors. Such risk is called additional in comparison to average in a population. Several groups of risk are distinguished: average in a population, low additional, high additional and very high additional [Radchenko, Syrenko, 2009]. Due to this in a population of railwaymen, work of which is related to safety of motion, research of professional stigmas requires special attention in the complex estimation of risk factors of arterial hypertension.

The study of peculiarities of arterial hypertension became the aim of our research among the leading professions of railwaymen for selection of professional risk factors; as well as estimation of efficiency of antihypertensive therapy in these categories of railwaymen for improvement of strategy of primary and secondary prophylaxis and reducing the level of general risk of arterial hypertension.

### Materials and methods

On the basis of central clinical hospital of the station of Vinnitsa during the period of 2009-2011 we examined 103 patients, railwaymen, which were diagnosed with arterial hypertension in accordance with classification of the Ukrainian association of cardiologists (2008). The average age of the examined patients was  $45,6 \pm 3,43$ . The average duration of disease was from 0,5 to 8, on the average of  $3,78 \pm 1,96$ . Patients with secondary arterial hypertension were excluded. Patients were divided into three groups depending on the character of labour activity: railway tracklayers formed the first group - 35 (34%), machinists of electric locomotive formed the second group - 31 (30%), and railway shiftmen: house-painters, carpenters, attendants, equipment works formed the third group - 37 (36%). All three groups were presented only by male population due to gender-conditioned work specificity. The average age of examined was the highest among the patients of the third group, the lowest was among the patients of the third group which is related to different regulations of retirement age among these professions of railway transport. The control group consisted of 27 persons of analogical age categories, i.e. railwaymen of the examined professions which were not suffering from arterial hypertension. The comparison group consisted of 26 patients with arterial hypertension of the analogical age category which were not railwaymen.

Full clinical and instrumental examination of patients was conducted according to recommendations of the Ukrainian association of cardiologists for prophylaxis and treatment of arterial hypertension (2008) and is supplemented with the list of examinations in accordance with the order of performing medical examinations of workers of certain categories of railway transport, underground passages and enterprises of interbranch industrial railway transport of Ukraine. Additionally epidemiological and sociological methods were used for establishing the risk factors of arterial hypertension and professional stigmas. In particular, a special questionnaire created by us was used for establishing the factors which influence on the clinical course of arterial

hypertension. A questionnaire consisted of five sections which accordingly give an opportunity to estimate: general information about a patient and his disease, presence of concomitant pathology, individual peculiarities taking into account the modified risk factors, professional factors and level of awareness in the patients of the problem of arterial hypertension. During the conducted questioning questions were asked in order to analyse the prevalence of several risk factors in persons, the work of which is related to motion of trains. In questioning also took into account the estimation by the patients of peculiarities of parameters of their labour process. The results were processed statistically using Student's t-criterion and Microsoft Excel. Changes at  $p < 0,05$  were considered reliable.

### Results. Discussions

One of the most important unmodified factors was a compromised inherited history which was presented by the presence of arterial hypertension in close relatives and the presence of stroke and/or heart attack in anamnesis of close relatives. 84% of the patients from the group of railway shiftmen had a compromised inherited history in the form of arterial hypertension in close relatives, 77% of the close relatives of the tracklayers had arterial hypertension. In the group of machinists 71% had arterial hypertension in anamnesis of their close relatives. Share of strokes in anamnesis of close relatives prevailed among patients from the group of machinists making 55%, and the share of heart attacks in anamnesis of close relatives was more widespread among railway shiftmen making 41%.

Among the modified risk factors overweight (excess weight and obesity) prevailed among the patients of the second group - in 94%, and among the patients of the first and third group made accordingly 66 and 63% of the examined patients. The excessive consumption of salt with a meal was observed in 90% of the examined patients, besides, the group of railway shiftmen made the biggest share. Hypercholesterolemia was discovered in 70 % of the examined and was observed in the patients of all groups with approximately identical frequency - 68, 67 and 67% accordingly. Use of caffeine, as the modified risk factor, was observed in 34% of the polled and prevailed among the patients of the second group, i.e. machinists, which is probably explained by predominance in the working chart of this profession of labour during night shifts. Sedentary life was not a widespread enough phenomenon among the railwaymen, made 26% on the whole among the examined patients and prevailed among the patients of the second group which can be explained by the peculiarities of their professional activity. Smoking which was present among 59% of the examined patients was a more widespread factor which influenced on the value of arterial pressure, prevailing among the patients of the first group - railway tracklayers. The average number of the smoked cigarettes on a day made  $11,6 \pm 0,69$ . Also the consumption of alcohol, which was present among 74% of the patients and prevailed among

the patients of the first group, appeared to be an enough widespread modified factor. However, in our opinion, the systematic character of consumption of alcohol was more important than the consumption of alcohol itself. Among the patients of the third group 5% consumed alcohol almost daily which made the biggest share. One must pay attention to those patients which do not consume alcoholic beverages in general - 26%, among which the machinists of locomotive depot make the prevailing number.

The nervous and emotional state was estimated by several questions, concerning the presence of frequent stresses in life of the polled. Also a question about the presence of frequent conflicts in family was made in order to make a more complete estimation of emotional sphere of the examined patients. Also we asked the polled a question whether thinks of himself as a man with an easily excitable nervous system. 21% of the polled had frequent stresses which prevailed among the patients of the second group. Patients from easily excitable nervous system made 43% among all examined patient, and the biggest share of them was observed among the patients of the first group. 22% of the patients had frequent conflicts in family and railway shiftmen made the biggest share of them.

Railway professions belong to the category of harmful, i.e. such which are connected with influence of unfavorable productive factors on the organism. Therefore the next section of the questionnaire compiled by us helped to determined professional stigmas which influence on a worker at his

workplace. Among the patients of the first group the biggest share, i.e. 71%, worked during an 8-hour working day, 12-hour shifts were less widespread, i.e. 12%. Among the machinists the most widespread regime of labour were 2-5-day business trips, i.e. 84%. Among railway shiftmen 8-hour working day prevailed mainly in 73%, 8% of the patients worked during 12 hours, 19 % had daily duties.

Professional activity of railwaymen is related to safety of motion of trains, which depends on many objective and subjective factors which directly or indirectly change the functional state of organism of worker. The main factors are noise, vibration, influence of electromagnetic waves, increased psychoemotional tension, high responsibility for decision-making etc (tabl. 1). Negative influence of the above-indicated factors increased in the conditions of speed motion. In case of the prolonged influence these specific factors predetermine the change of the state of cardiovascular, endocrine, central nervous and other systems, predetermine stress, worsen the adaptational capacities of the organism. The analysis of structure of professional stigma, presented in a table, showed that constant psychoemotional load, related to work, is felt 84% of the examined patients the biggest share of which are machinists. Permanent tension of sight was observed among 45% of the railwaymen, sedentary life, which is related to productive activity, in 34% railwaymen. Besides, both of these professional stigmas prevailed considerably among machinists. Labour during night shift was registered among all examined machinists. Tracklayers

**Table 1.** Professional stigmas of risk of arterial hypertension in railwaymen, in 100 polled persons (n=103).

| Professional stigmas of risks  | Group of patients |          |   |          |                                    |          |  |          |
|--|-------------------|----------|---|----------|------------------------------------|----------|--|----------|
|  | Total             |          | 1 <sup>st</sup> group - track technicians |          | 2 <sup>nd</sup> group - machinists |          | 3 <sup>rd</sup> group - railway shiftmen |          |
|  | n=103             | %±m      | n=35                                      | %±m      | n=31                               | %±m      | n=37                                     | %±m      |
| Permanent psychoemotional tension  | 84                | 81,5±3,8 | 32  | 91,4±4,8 | 31                                 | 100±1,8  | 21                                       | 56,7±8,1 |
| Permanent tension of sight   | 45                | 43,7±4,9 | 6   | 17,1±6,4 | 30                                 | 96,8±3,2 | 9  | 24,3±7   |
| Permanent tension of hearing   | 57                | 55,3±4,9 | 21  | 60 ±8,3  | 20                                 | 64,5±8,6 | 16                                       | 43,2±8,1 |
| Sedentary life   | 33                | 32,1±4,6 | 1   | 2,8±2,8  | 28                                 | 90,3±5,3 | 4  | 10,8±5,1 |
| Prolonged monotony of pose during work   | 38                | 36,8±4,7 | 2   | 5,7±3,9  | 30                                 | 96,8±3,2 | 6  | 16,2±6,1 |
| Labour during night shifts   | 44                | 42,7±4,9 | 6   | 17,1±6,4 | 31                                 | 100±1,8  | 7  | 18,9±6,4 |
| Heavy static load  | 53                | 51,4±4,9 | 35  | 100±1,7  | -                                  |          | 18                                       | 48,6±8,2 |
| Influence of noise   | 66                | 64±4,7   | 35  | 100±1,7  | 31                                 | 100±1,8  | -  |          |
| Influence of vibration   | 66                | 64,1±4,7 | 35  | 100±1,7  | 31                                 | 100±1,8  | -  |          |
| Influence of meteorological conditions (low and high temperatures, insolation, overexposure to hear) | 82                | 79,6±3,9 | 35  | 100±1,7  | 31                                 | 100±1,8  | 16                                       | 43,2±8,1 |
| High productive speed of work  | 35                | 33,9±4,6 | 35  | 100±1,7  | -                                  |          | -  |          |
| Electromagnetic field  | 82                | 79,6±3,9 | 35  | 100±1,7  | 31                                 | 100±1,8  | 16                                       | 43,2±8,1 |
| Contaminated air   | 83                | 80,5±3,9 | 35  | 100±1,7  | 30                                 | 96,7±3,2 | 18                                       | 48,6±8,2 |
| Insufficient illumination  | 32                | 31,1±4,6 | 32  | 91,4±4,7 | -                                  |          | -  |          |

**Note.** Divergences between indexes for the patients of the 1st and 2nd groups are statistically reliable ( $p < 0,05$ ), also for the 2nd and 3rd groups, as well as for the 1st and 3rd groups.



and machinists were most influenced by noise, vibration, electromagnetic field. The analysis of risk factors in the comparison group and estimation of questionnaire of control group showed that professional stigmas made 55% from the level of general risk of arterial hypertension. Permanent influence of these factors predetermines premature pathological changes of heart and vessels and serves as a reason of the increased frequency of arterial hypertension in the population of railwaymen.

Determination of mean values of arterial pressure showed that average systolic arterial pressure was higher among railway shiftmen, i.e.  $147,6 \pm 1,99$  mm Hg; among the tracklayers it made  $143,0 \pm 1,57$  mm Hg; among the machinists  $142,4 \pm 1,81$  mm Hg. Average diastolic arterial pressure in the group of railway shiftmen was the lowest, i.e.  $84,0 \pm 1,12$  mm Hg, but prevailed among patients from the group of tracklayers, i.e.  $88,8 \pm 1,64$  mm Hg, and among machinists -  $87,8 \pm 0,66$  mm Hg. Analysis of duration of disease of arterial hypertension of railwaymen showed that among the patients of the 1st group, i.e. tracklayers, the identical number, i.e. 26% suffered from disease for the average of 1-3 years and 26% for 5-10 years. Among the 2nd group, i.e. machinists, 35% have been ill for the average of 1-3 years, among the patients of the 3rd group, i.e. railway shiftmen, this tendency is observed in 27% of the patients which have been suffering from arterial hypertension during 1-3 years.

The analysis of presence of hypertension crises in patients as an additional estimation of control of arterial hypertension and efficiency of treatment showed that  $17,4 \pm 3,7\%$  of the patients from all examined railwaymen had a marked presence of hypertension crises in their anamnesis. The biggest share of them was made by the 3rd group, i.e. railway shiftmen ( $24,0 \pm 7,1\%$ ). Among the group of the tracklayers the presence of hypertension crises was marked at  $20,0 \pm 6,8\%$ , the machinists had the lowest frequency of hypertension crises ( $6,0 \pm 4,3\%$ ).

In order to estimate the level of knowledge of patients about arterial hypertension we included questions about complications into the questionnaire which appear in case of uncontrolled arterial hypertension, list of examinations, which it is necessary to pass for the patients suffering from arterial hypertension, and levels of arterial pressure, which are safe for such patients. During the analysis of data related to the awareness of safe levels of arterial pressure for patients suffering from arterial hypertension  $57,0 \pm 8,4\%$  of the patients from the 1st group gave a sufficient answer, the patients of the 2nd group appeared more well-informed  $61,0 \pm 8,8\%$  and only  $37,0 \pm 7,9\%$  from the patients of the 3rd group know about safe levels of arterial pressure. Patients from the group of machinists ( $58,0 \pm 8,8\%$ ) appear to be the most well-informed among respondents in relation to the list of examinations which must be passed by a patient suffering from arterial hypertension.

While answering a question, whether the examined patients knew about complications which appeared in case of uncontrolled arterial hypertension, we discovered appeared,

that the most well-formed in this relation were the machinists  $71,0 \pm 8,1\%$  of which gave a sufficient answer.  $66,0 \pm 8,1\%$  in the group of tracklayers and  $35,0 \pm 7,8\%$  in the group of railway shiftmen showed awareness of this aspect.

The analysis of structure of complications that the examined patients marked, showed that the patients listed the following symptoms and nosologies among the complications of arterial hypertension: headache (13%), dizziness (6%), migraine (2%), stroke (42%), heart attack (37%).

A patient's wish to be treated is very important for complex estimation of risk factors, epidemiology of arterial hypertension and estimation of efficiency of antihypertensive therapy factors. The results of questioning showed that  $37,0 \pm 4,8\%$  of the examined have not visited a doctor in connection with the increase of arterial pressure. If we examine direct values in groups, then it is possible to make a conclusion that the workers of the 2nd group are most responsible in this sphere, among whom only  $19,0 \pm 6,8\%$  did not visit a doctor in connection with increase of arterial pressure. And among the 3rd group, i.e. railway shiftmen, this percentage made  $60,0 \pm 8,1\%$ .

The analysis of situation in relation to taking antihypertensive medications in the examined patients showed that  $24,0 \pm 4,2\%$  among all examined patients had not taken medications in connection with increase of arterial pressure. The smallest share of patients which had not taken medications in connection with increased arterial pressure was among the examined machinists ( $3,0 \pm 3,1\%$ ), the biggest share was among the group of railway shiftmen ( $46,0 \pm 8,2\%$ ).

Among the patients which followed antihypertensive treatment, we determined whether they took it systematically or in case of necessity.  $41,0 \pm 4,8\%$  of the examined railwaymen followed antihypertensive treatment systematically,  $35,0 \pm 4,7\%$  in case of necessity, other patients didn't take antihypertensive treatment. The detailed analysis in groups showed that the systematic antihypertensive treatment had been observed in  $81,0 \pm 7,1\%$  machinists, a smaller share of patients was discovered among the tracklayers, i.e.  $31,0 \pm 7,8\%$ , and only  $22,0 \pm 6,8\%$  of the patients among the railway shiftmen wanted to be treated systematically.

The structure of intake of antihypertensive preparation was mostly represented by the inhibitors of angiotensin converting enzyme of both short and prolonged action, i.e. 60%, 1% was made by calcium channel blocking agents, 1% by diuretic preparations, 5% by beta-blockers, 3% by blockers of receptors of angiotensin II, i.e. by the groups of preparations belonging to antihypertensive preparations of the first line. Others, i.e. 30% of the preparations taken by patients belonged to preparations of the second line, which were represented by alpha-1-blockers, snakewood alkaloids, agonists of alpha receptors of central action (26%), or to sedative preparations, i.e. valerian and validol (4%). The combined therapy was received only by 7% of the patients, which was represented by combination of calcium antagonists with angiotensin converting enzyme in 1%, diuretics with angiotensin converting enzyme in 1% and beta-blockers, diuretics and antagonists of calcium in 5%.

According to the data of the Ukrainian association of cardiologists for a prophylaxis and treatment of arterial hypertension in 2011 among the persons with increased arterial pressure in Ukraine 63,4% of the patients know about the presence of disease, 37,5% are treated, and efficiency of treatment makes 14,2%. A so-called "rule of half" works not identically in the different professional environment of the South-west railway. It is stipulated, first of all, by connection of professional activity of railwaymen with safety of motion of trains, which depends on many objective and subjective factors which in combination create a high and moderate risk of fatal cardiovascular events for the next 10 years. The most responsible in prevention and treatment of arterial hypertension are the machinists of locomotive depots, among which only 28,6±7,6% didn't apply for medical help in connection with the increased arterial pressure and only 3,0±3,1% did not use medications in connection with increased arterial pressure. This phenomenon is probably connected with the fact that the workers of the 2nd group, i.e. machinists, are directly related to the safety of motion, and that is why the concept of the personal responsibility for these patients is expressed in a greater degree.

### Conclusions and possibilities of further studies

1. Among risk factors of arterial hypertension in all professional groups of railwaymen are such professional stigma of productive environment, as noise, vibration, influence of meteorological conditions, electromagnetic field, insufficient illumination, heavy static load and high productive speed of work.

2. In the group of machinists of locomotive depot the line of unfavorable professional stigma includes the prolonged monotony of pose during work, labour during night shifts, permanent psychoemotional tension, sedentary life related to work and permanent tension of sight.

3. Machinists of locomotive depot are more disciplined

in their attitude towards their own health in comparison to other groups of patients suffering from arterial hypertension, i.e. workers of the South-west railway, which shows the greater percent of appeals for medical help in connection with increased arterial pressure (71,4%), greater awareness of complications of arterial hypertension (71,0%), systematic use of antihypertensive therapy, the smallest share of refuse to take medications in connection with increased arterial pressure (3%), the smallest share of hypertension crises (6%) and most low mean value of systolic arterial pressure (142,4±1,81 mm Hg).

4. The railway shiftmen appeared to be the least disciplined railwaymen. Among them was discovered the biggest share of patients which did not apply for medical help in connection with arterial hypertension (60%) and did not accept treatment (46%), had a low level of awareness of complications of arterial hypertension (35%), which was accompanied by the highest level of systolic arterial pressure among all examined groups (147,6±1,99 mm Hg), by high frequency of hypertension crises (24%) in the conditions of the lowest influence of factors of productive environment. In this category of the examined attention must be sent to sanitary and education work.

5. The use of the special questionnaire, which includes a question in relation to the awareness of patients of arterial hypertension and its complications, their attitude towards treatment, allows to optimize the estimation of efficiency of antihypertensive therapy for the railwaymen suffering from arterial hypertension.

Research results supplement positions in relation to realization of primary and secondary prophylaxis of arterial hypertension among patients working on a railway transport, careful professional selection during admission to work, related to safety of motion. Permanent monitoring of risk factors helps to detect patients with a high risk at the early stage and monitor dynamically their state of health.

### Literature

- Горбась І.М. Методики та пацієнти: спільна мета - здорове серце / І.М. Горбась // Medix. Anti-aging. - 2009. - № 5 (11). - С. 36-41.
- Капцов В.А. Современные научные проблемы железнодорожной гигиены / В.А. Капцов, М.Ф. Вильк // Медицина труда и промышленная экология. - 2008. - № 12. - С. 27-34.
- Луцки У.Б. Чому сьогодні не зменшуються показники захворюваності та смертності, пов'язані із серцево-судинною патологією / У.Б. Луцки, Т.С. Алексєєва, В.В. Новицький // Практична ангіологія. - 2010. - № 3 (32). - С. 5-11.
- Радченко А.Д. Нужна ли врачу в Украине стратификация риска пациентов с артериальной гипертензией? / А.Д. Радченко, Ю.Н. Сиренко // Артеріальна гіпертензія. - 2009. - № 3 (5). - С. 29-38.
- Система адаптації і варіабельність серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу, праця яких пов'язана з безпекою руху поїздів / [Ковальський П.П., Ковальська Т.М., Чижович М.М., Одинок Л.В.] // Медицина транспорту України. - 2010. - № 4. - С. 20-24.
- Williams Bryan. Год в исследовании артериальной гипертензии / Bryan Williams // Therapia. - 2010. - № 5 (47). - С. 52-58.

*Солейко О.В.*

### ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА СТРАТЕГІЯ ПЕРВИННОЇ ТА ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПРАЦІВНИКІВ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ

**Резюме.** Вивчені особливості артеріальної гіпертензії серед провідних професій залізничників для виявлення професійних факторів ризику та оцінки їх впливу на рівень загального ризику. Обстежено 103 пацієнти чоловічої статі з артеріальною гіпертензією I та II стадій (середній вік 45,6±3,43 роки). Виявлено, що значну частину - 55% серед професійних факторів ризику артеріальної гіпертензії в усіх професійних групах складала шум, вібрація, вплив метеорологічних умов, електромагнітне поле, недостатнє освітлення, тяжкі статичні навантаження та високий виробничий темп роботи. У машиністів локомотивного депо до цих несприятливих факторів приєднувались тривала одноманітність пози під час роботи, праця в нічну зміну, постійне психоемоційне напруження, малорухомий спосіб життя, що пов'язаний із роботою, та постійне напруження зору.

Виявлено, що машиністи локомотивного депо є більш дисциплінованими за ставленням до власного здоров'я у порівнянні з пацієнтами із АГ інших професійних груп залізничників, що проявляється більшим процентом звернень за медичною допомогою у зв'язку із підвищеним АТ, більшою обізнаністю щодо ускладнень АГ, найменшим процентом невживання лікарських засобів у зв'язку з підвищеним АТ, найменшим процентом гіпертонічних кризів і найнижчим середнім показником систолічного АТ.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, фактори ризику, первинна та вторинна профілактика.

**Солейко Е.В.**

#### ФАКТОРЫ РИСКА И СТРАТЕГИЯ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У РАБОТНИКОВ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ТРАНСПОРТА

**Резюме.** Изучены особенности артериальной гипертензии среди ведущих профессий железнодорожников для выявления профессиональных факторов риска и оценки их влияния на уровень общего риска. Обследовано 103 пациента мужского пола с артериальной гипертензией I и II стадий (средний возраст  $45,6 \pm 3,43$  года). Выявлено, что значительную часть - 55 % среди профессиональных факторов риска артериальной гипертензии во всех профессиональных группах составляли шум, вибрация, влияние метеорологических условий, электромагнитное поле, недостаточное освещение, тяжёлые статические нагрузки и высокий производственный темп работы. У машинистов локомотивного депо к этим неблагоприятным факторам присоединялись длительная однообразность позы во время работы, работа в ночную смену, постоянное психоэмоциональное напряжение, малоподвижный образ жизни, связанный с работой, и постоянное напряжение зрения. Выявлено, что машинисты локомотивного депо являются более дисциплинированными по отношению к собственному здоровью, в сравнении с пациентами с АГ других профессиональных групп железнодорожников, что проявляется большим процентом обращений за медицинской помощью, в связи с повышенным АД, большей осведомлённостью об осложнениях АГ, наименьшим процентом неупотребления лекарственных веществ в связи с повышенным АД, наименьшим процентом гипертензивных кризов и наиболее низким средним показателем систолического АД.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, факторы риска, первичная и вторичная профилактика.

Стаття надійшла до редакції 15.10.2012р.

© Богомаз О.В., Величко Т.О.

УДК: 612.76:611.886

**Богомаз О.В., Величко Т.О.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра нормальної фізіології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

### ПРОСТОРОВО-ЧАСОВІ ПАРАМЕТРИ ХОДЬБИ ПРИ ЧАСТКОВО ЗМІНЕНОМУ ВЕСТИБУЛЯРНОМУ ПОТОЦІ

**Резюме.** Метою дослідження було встановити та проаналізувати просторові та часові параметри ходьби в практично здорових осіб юнацького віку обох статей в умовах модуляції вестибулярного сенсорного потоку, а саме при ходьбі з поворотом голови праворуч та ліворуч. Дослідження проводили за допомогою сучасної комп'ютеризованої системи GAITRite®. Встановлено, що при ходьбі з поворотом голови праворуч та ліворуч зростають швидкість, кількість кроків за хвилину та зменшуються всі значення часових показників. Структура крокового циклу ходьби з поворотом голови праворуч та ліворуч залишається без змін порівняно з такою при звичайній ходьбі.

**Ключові слова:** просторово-часові параметри ходьби, ходьба з поворотом голови, юнаки, дівчата.

#### Вступ

Регуляція рівноваги й ходьби - це складна рухова здатність, яка залучає інтеграцію сенсорної інформації від різних аферентних систем (пропріоцептивної, зорової, вестибулярної) та від умов оточуючого середовища й внутрішнього стану організму.

Інформація про орієнтацію відносно вертикальності надходить від лабіринтних та зорових рецепторів та від гравіцепторів тіла. Використання сенсорної інформації від багатьох джерел, включаючи вестибулярну, зорову та соматосенсорну системи, є ключовою особливістю для невральної регуляції як орієнтації тіла щодо вертикалі, так і стабілізації його проти зовнішніх зрушень [Maurer et al., 2000; Buschges, 2005; Rossignol et al., 2006]. Одним з можливих використань сенсорної інформації в регуляції пози є те, що різні групи сенсорів залучаються до дії згідно до джерела або швидкості позних порушень. Поріг

чутливості кожної категорії рецепторів різний. Наприклад, зорові рецептори надають чутливу інформацію, пов'язану з низько-швидкісними зміщеннями тіла, у той час як лабіринтні рецептори є чутливими до високого темпу прискорення. На сьогодні відкритим залишається питання впливу частково зміненого вестибулярного потоку на просторово-часову організацію ходьби людини. Тому, метою дослідження було встановити зміни просторово-часових параметрів ходьби в умовах модуляції вестибулярного сенсорного потоку, а саме при ходьбі з поворотом голови праворуч та ліворуч.

#### Матеріали та методи

Дослідження ходьби проводили за допомогою комп'ютеризованої системи GAITRite®, виробництва США (CIR Systems Inc., Clifton, NJ). Система GAITRite® є елек-

тронною доріжкою, яка автоматично реєструє просторові та часові параметри ходьби [Московко, 2007]. Доріжка містить 22 тисячі сенсорів, є портативною, може бути розташована на будь-якій підлозі й не потребує розміщення на досліджуваному ніяких додаткових приладів.

Вивчення просторово-часових показників ходьби при частково зміненому вестибулярному потоці (обстежуваним пропонували здійснити прохід доріжкою з максимальним поворотом голови праворуч та ліворуч) проводили в групі клінічно здорових осіб юнацького віку обох статей. У дослідженні на добровільній основі брали участь студенти медичного університету. Нами було обстежено 87 юнаків, середній вік яких склав  $19,2 \pm 1,7$  роки, та 102 дівчини, середній вік яких склав  $18,8 \pm 1,0$  роки. Усі обстежувані на момент дослідження не мали травм та заперечували наявність в анамнезі захворювань, що могли вплинути на формування паттерну нормальної ходьби. У дослідженні брали участь лише дівчата, що не народжували. Щоб уникнути ефектів прискорення й гальмування та дослідити рівномірну ходьбу, перед доріжкою та після неї розміщували звичайні килимки довжиною 2 м, на яких досліджувані розпочинали та закінчували ходьбу. Дослідження ходьби проводили без взуття.

Визначали наступні параметри: швидкість ходьби (см/с), кількість кроків за хвилину, довжину кроку (см), довжину подвійного кроку (см), співвідношення довжини кроку до довжини ноги, ширину бази опори (см), час кроку (с), час крокового циклу (с), час переносу ноги (с), час опори (с), час одиночної опори (с), час опори на обидві ноги (с), структуру крокового циклу, що представляє собою відсоткові частки (%) часу переносу ноги, часу опори, часу одиночної опори й часу подвійної опори від загального часу відповідного крокового циклу, інтегральний показник FAP, що автоматично обчислюється системою GAITRite® з показників часу кроку, співвідношення довжини кроку до довжини ноги, середньої нормалізованої швидкості і дозволяє оцінити якість ("нормальність") ходьби, яка є відображенням рівня підтримання рівноваги та збереження стабільності під час руху.

Статистичну обробку отриманих даних проводили в пакеті "STATISTICA 5.5" (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М. І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA).

### Результати. Обговорення

При вивченні просторово-часових показників ходьби з поворотом голови праворуч в осіб юнацького віку обох статей встановлено, що середня швидкість руху склала  $136,65 \pm 20,24$  см/с, кількість кроків за хвилину -  $119,40 \pm 10,90$ .

Серед просторових параметрів встановлено, що довжина кроку лівою нижньою кінцівкою склала  $68,70 \pm 7,92$  см, правою нижньою кінцівкою -  $68,51 \pm 7,96$  см. Різниця між довжиною кроку правою й лівою нижніми кінцівками становила  $2,02 \pm 1,68$  см. В обстежених співвідношення довжини кроку до довжини цієї ж нижньої кінцівки як

для лівої, так і для правої нижньої кінцівки при ходьбі з поворотом голови праворуч дорівнювало  $0,77 \pm 0,08$ . Довжина подвійного кроку лівою нижньою кінцівкою становила  $137,47 \pm 15,82$  см, правою -  $137,49 \pm 15,75$  см. Ширина бази опори для лівої стопи дорівнювала  $7,65 \pm 3,46$  см, для правої стопи -  $7,92 \pm 3,36$  см.

Встановлено наступні значення часових параметрів: крок лівою нижньою кінцівкою в середньому тривав  $0,51 \pm 0,06$  с, правою -  $0,51 \pm 0,05$  с. Тривалість крокового циклу становила: для лівої нижньої кінцівки -  $1,02 \pm 0,10$  с, для правої -  $1,01 \pm 0,10$  с. Час переносу лівої стопи дорівнював  $0,41 \pm 0,05$  с, правої -  $0,41 \pm 0,04$  с. Контакт лівої й правої стопи з доріжкою при ходьбі з поворотом голови праворуч в обстежених тривав відповідно  $0,60 \pm 0,06$  с та  $0,61 \pm 0,07$  с. Час опори лише на ліву стопу складав  $0,41 \pm 0,04$  с, на праву стопу -  $0,41 \pm 0,05$  с. Опора на обидві стопи при виконанні кроку як лівою, так і правою нижньою кінцівкою тривала однаково час -  $0,19 \pm 0,03$  с. Різниця тривалості кроку лівою та правою нижніми кінцівками склала  $0,02 \pm 0,02$  с, різниця тривалості крокового циклу -  $0,01 \pm 0,01$  с.

У загальній структурі крокового циклу ходьби з поворотом голови праворуч в осіб юнацького віку обох статей визначені наступні співвідношення: час переносу стопи від загальної тривалості крокового циклу склав для лівої стопи  $40,66 \pm 1,66\%$ , для правої стопи -  $40,25 \pm 1,49\%$ . Час контакту лівої стопи з доріжкою становив  $59,34 \pm 1,67\%$  від загальної тривалості крокового циклу, час контакту правої стопи з доріжкою -  $59,76 \pm 1,49\%$ . Час опори лише на ліву стопу склав  $40,23 \pm 1,61\%$  від загальної тривалості крокового циклу, на праву стопу -  $40,69 \pm 1,78\%$ . Час опори на обидві стопи для крокового циклу лівою нижньою кінцівкою становив  $19,11 \pm 2,59\%$ , а для крокового циклу правою нижньою кінцівкою -  $19,00 \pm 2,58\%$ .

Інтегральний показник якості ("нормальності") ходьби (FAP) з поворотом голови праворуч в осіб юнацького віку обох статей склав  $94,06 \pm 6,31\%$ , що є дещо меншим, ніж у нормі (95-100%).

При вивченні просторово-часових показників ходьби з поворотом голови ліворуч в осіб юнацького віку обох статей встановлено, що середня швидкість руху склала  $134,56 \pm 20,74$  см/с, кількість кроків за хвилину -  $118,21 \pm 11,08$ .

Серед просторових параметрів встановлено, що довжина кроку лівою нижньою кінцівкою склала  $67,81 \pm 8,14$  см, правою нижньою кінцівкою -  $68,28 \pm 8,29$  см. Різниця між довжиною кроку правою й лівою нижніми кінцівками становила  $2,31 \pm 2,05$  см. У обстежених співвідношення довжини кроку лівою нижньою кінцівкою до довжини цієї ж нижньої кінцівки дорівнювало  $0,76 \pm 0,08$ , для правої нижньої кінцівки -  $0,77 \pm 0,09$ . Довжина подвійного кроку лівою нижньою кінцівкою становила  $136,28 \pm 16,11$  см, правою -  $136,35 \pm 16,18$  см. Ширина бази опори для лівої стопи дорівнювала  $7,24 \pm 3,96$  см, для правої стопи -  $7,41 \pm 3,80$  см.

Часові параметри були наступними: крок як лівою, так і правою нижньою кінцівкою в середньому тривав  $0,51 \pm 0,05$  с, тривалість крокового циклу також була однаковою для лівої та правої нижньої кінцівки й становила  $1,02 \pm 0,10$  с. Час переносу та час контакту з доріжкою для лівої й правої стопи також були однаковими й дорівнювали відповідно  $0,41 \pm 0,04$  с та  $0,61 \pm 0,06$  с. Час опори лише на ліву стопу та лише на праву стопу в кроковому циклі кожної нижньої кінцівки складав  $0,41 \pm 0,04$  с. Опора на обидві стопи при виконанні кроку лівою нижньою кінцівкою тривала -  $0,20 \pm 0,04$  с, правою -  $0,20 \pm 0,03$  с, різниця тривалості кроку лівою та правою нижніми кінцівками склала  $0,02 \pm 0,01$  с, різниця тривалості крокового циклу -  $0,01 \pm 0,01$  с.

У загальній структурі крокового циклу ходьби з поворотом голови ліворуч в осіб юнацького віку обох статей визначені наступні співвідношення: час переносу стопи від загальної тривалості крокового циклу склав для лівої стопи  $40,32 \pm 2,00\%$ , для правої стопи -  $40,16 \pm 2,11\%$ . Час контакту лівої стопи з доріжкою становив  $59,42 \pm 2,70\%$  від загальної тривалості крокового циклу, час контакту правої стопи з доріжкою -  $59,58 \pm 2,66\%$ . Час опори лише на ліву стопу склав  $40,12 \pm 2,14\%$  від загальної тривалості крокового циклу, на праву стопу -  $40,36 \pm 2,06\%$ . Час опори на обидві стопи для крокового циклу лівою нижньою кінцівкою становив  $19,20 \pm 2,57\%$ , а для крокового циклу правою нижньою кінцівкою -  $19,23 \pm 2,50\%$ .

Інтегральний показник якості ("нормальності") ходьби з поворотом голови ліворуч в осіб юнацького віку обох статей склав  $93,74 \pm 7,17\%$ , що свідчить про невідповідність її нормативним показникам.

При аналізі змін просторово-часових параметрів ходьби з поворотом голови праворуч порівняно з нормальною ходьбою [Йолтухівський, Величко, 2009; Йолтухівський, Величко, 2009] було отримано наступні дані. Статистично значуще зросло швидкість ходьби (зі  $125,78 \pm 19,95$  до  $136,65 \pm 20,24$  см/с,  $p < 0,001$ ) і середня кількість кроків за хвилину (зі  $112,42 \pm 10,52$  до  $119,40 \pm 10,90$ ,  $p < 0,001$ ). Статистично значуще зросла довжина кроку правою (з  $66,91 \pm 7,73$  до  $68,51 \pm 7,96$  см,  $p < 0,05$ ) й лівою (з  $67,00 \pm 7,45$  до  $68,70 \pm 7,92$  см,  $p < 0,05$ ) нижніми кінцівками, подвійного кроку правою й лівою нижньою кінцівкою ( $p < 0,05$ ), а також співвідношення довжини кроку правою нижньою кінцівкою до довжини цієї ж нижньої кінцівки (з  $0,75 \pm 0,08$  до  $0,77 \pm 0,08$ ,  $p < 0,05$ ). Сталою залишилися ширина бази опори. При ходьбі з поворотом голови праворуч статистично значуще зменшилися час кроку (з  $0,54 \pm 0,05$  до  $0,51 \pm 0,06$  с), час крокового циклу (з  $1,08 \pm 0,11$  до  $1,02 \pm 0,10$  с), час опори (з  $0,64 \pm 0,07$  до  $0,60 \pm 0,06$  с) й переносу (з  $0,44 \pm 0,04$  до  $0,41 \pm 0,05$  с), а також час опори лише на одну стопу та на обидві стопи (з  $0,21 \pm 0,04$  до  $0,19 \pm 0,03$  с) ( $p < 0,001$  для всіх випадків) у крокових циклах обох нижніх кінцівок. Структура циклу ходьби з поворотом голови праворуч залишилася сталою порівняно з нормальною ходьбою.

При ходьбі з поворотом голови ліворуч порівняно з нормальною ходьбою статистично значуще зросло швидкість ходьби та середня кількість кроків за хвилину ( $p < 0,001$ ). Середпросторових параметрів змінилося лише співвідношення довжини кроку правою нижньою кінцівкою до довжини цієї ж нижньої кінцівки - статистично значуще зросло (з  $0,75 \pm 0,08$  до  $0,77 \pm 0,09$ ) ( $p < 0,05$ ). Також зросла просторова асиметрія (з  $1,81 \pm 1,54$  до  $2,31 \pm 2,05$  см) ( $p < 0,01$ ). Статистично значуще зменшилися час кроку, час крокового циклу, час переносу, час опори, час опори лише на одну та на обидві стопи в крокових циклах кожної нижньої кінцівки ( $p < 0,001$ ). Структура циклу ходьби з поворотом голови ліворуч залишилася без змін порівняно з нормальною ходьбою.

Інтегральний показник FAP при ходьбі з поворотом голови праворуч склав  $94,06 \pm 6,31\%$ , з поворотом голови ліворуч -  $93,74 \pm 7,17\%$ , що в обох випадках значно менше норми. Дещо більший діапазон стандартного відхилення у вказаних вище умовах порівняно з таким при звичайній ходьбі ( $95,97 \pm 4,63\%$ ) може свідчити про варіабельність цього показника в різних обстежуваних і про складність для них виконання даних парадигм ходьби. Вірогідно, це зумовлено індивідуальними особливостями переважання внеску входів від пропріоцептивної чи вестибулярної сенсорної системи. Це можна пояснити наявністю двох способів репрезентації сегментів тіла у просторі. Перший, онтогенетично більш ранній, пов'язаний з активністю вестибулярної системи, а другий, що з'являється з розвитком постави та локомоції, у більшій мірі пов'язаний з пропріоцептивними входами. Останній переважно забезпечує регуляцію тоничної та фазної активності м'язів нижніх кінцівок й відіграє більш важливу роль під час локомоції, зокрема ходьби. Існує думка, що вестибулярні входи відіграють відносно незначну роль при адаптації до руху поверхнею, що не зміщується, або при горизонтальних зрушеннях підтримуючої поверхні, тоді як їх важливість зростає в компенсації зміщень, при яких підтримуюча платформа обертається. З цією обставиною може бути пов'язаний факт відсутності істотних змін структури крокового циклу й показника FAP для ходьби зі зміненими впливами вестибулярних входів (максимальним поворотом голови праворуч чи ліворуч) порівняно з такими в умовах звичайної ходьби рівною поверхнею, що не рухається.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У даному дослідженні за допомогою системи GAITrite® визначено середні значення просторово-часових параметрів ходьби в умовах модуляції вестибулярного сенсорного потоку, а саме при ходьбі з поворотом голови праворуч та ліворуч.

2. Показано, що підтримання рівноваги тіла при ходьбі з поворотом голови праворуч та ліворуч досягається шляхом зростання швидкості, кількості кроків

за хвилину та зменшенням всіх значень часових показників. При ходьбі з поворотом голови праворуч зростає довжина звичайних та подвійних кроків, а при ходьбі з поворотом голови ліворуч більшою виявляється просторова асиметрія. Структура крокового циклу ходь-

би з поворотом голови праворуч та ліворуч залишається без змін порівняно з такою при звичайній ходьбі.

Перспективи подальших розробок полягають у вивченні просторово-часових параметрів ходьби осіб юнацького віку у межах різних фізіологічних парадигм.

**Список літератури**

Йолтухівський М. В. Просторово-часові показники ходи в юнаків / М. В. Йолтухівський, Т. О. Величко // Вісник морфології. - 2009. - № 2 (15). - С. 449-453.

Йолтухівський М. В. Просторово-часові показники ходи в дівчат / М. В. Йолтухівський, Т. О. Величко // Biomedical and biosocial anthropology. - 2009. - № 13. - С. 119-124.

Московко Г. С. Дослідження функції ходи за допомогою GAITRite: описання та нормативні дані // Biomedical and Biosocial Anthropology. - 2007. - № 8. - С. 18 - 22.

Buschges A. Sensory control and organization of neural networks mediating coordination of multisegmental organs for locomotion / A. Buschges // J Neurophysiol. - 2005. - № 93. - P. 1127-1135.

Rossignol S. Dynamic sensorimotor interactions in locomotion / S. Rossignol, R. Dubuc, J.-P. Gossard // Physiol Rev. - 2006. - № 86. - P. 89-154.

Vestibular, visual, and somatosensory contributions to human control of upright stance / C. Maurer, T. Mergner, B. Bolha, F. Hlavacka // Neurosci Lett. - 2000. - Vol. 281. № 2-3. - P. 99-102.

**Богомаз О.В., Величко Т.А.**

**ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫЕ ПАРАМЕТРЫ ХОДЬБЫ ПРИ ЧАСТИЧНО ИЗМЕНЕННОМ ВЕСТИБУЛЯРНОМ ПОТОКЕ**

**Резюме.** Целью исследования было установить и проанализировать пространственные и временные параметры ходьбы у практически здоровых лиц юношеского возраста в условиях модуляции вестибулярного сенсорного потока, а именно при ходьбе с поворотом головы вправо и влево. Исследование проводили с помощью современной компьютеризированной системы GAITRite®. Установлено, что при ходьбе с поворотом головы вправо и влево увеличиваются скорость, количество шагов в минуту и уменьшаются все значения временных показателей. Структура цикла шага ходьбы с поворотом головы вправо и влево остается без изменений по сравнению с такой при обычной ходьбе.

**Ключевые слова:** пространственно-временные параметры ходьбы, ходьба с поворотом головы, юноши, девушки.

**Bogomaz O.V., Velychko T.A.**

**SPATIO-TEMPORAL PARAMETERS OF WALKING UNDER PARTIALLY MODIFIED VESTIBULAR FLOW**

**Resume.** The aim of the study was to identify and analyze the spatial and temporal parameters of walking in healthy young people under the vestibular sensory flow modulation, such as walking with the head rotation to the right and left. The study was carried out by the high-quality computerized electronic walkway system GAITRite®. It was found increasing the speed, the number of steps per minute and reducing all values of the temporal parameters under the walking with head rotation to the right and left. A step cycle structure at the walking with the head rotation to the right and left remained unchanged compared with that in normal walking.

**Key words:** spatial and temporal parameters of walking, walking with the head rotation, boys, girls.

Стаття надійшла до редакції 10.10.2012р.

© Коробко О. А.

УДК: 616.248-08:008.1

**Коробко О. А.**

Кафедра внутрішньої медицини № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

**ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ**

**Резюме.** Обстежено 118 хворих на бронхіальну астму (70 осіб основної групи в лікуванні застосовували акустичний вібромасаж легень, 48 пацієнтів контрольної групи отримували препарати медикаментозної терапії). Оцінка якості життя хворих вивчалась за допомогою української версії опитувальника MOS SF-36. Результати отриманих даних свідчать про те, що у жінок основної групи в порівнянні з чоловіками основної групи спостерігали статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) покращання більшості показників фізичного, психічного та загального статусу. В групі порівняння визначалась тенденція до підвищення цих критеріїв у жінок порівняно з чоловіками цієї ж групи, але без достовірних розбіжностей ( $p > 0,05$ ).

**Ключові слова:** бронхіальна астма, якість життя, акустичний вібромасаж легень.

**Вступ**

Бронхіальна астма (БА) - одне з найбільш розповсюджених хронічних захворювань, яким хворіють люди всіх вікових груп і яке розглядається в сучасному суспільстві як значна медична та соціальна проблема.

Аналіз якості життя (ЯЖ) хворих на БА дозволяє інди-

вілізувати випадок, оцінити ефективність лікування та вибрати найкращі шляхи реабілітації. Це, як відомо, і є кінцевим завданням тривалої терапії будь-якого хронічного захворювання, проявом гуманістичних досягнень сучасної медицини [Фещенко, 2000; Яшина, 2006].

*Мета* дослідження - вивчити статеві особливості показників ЯЖ в осіб, які в комплексному лікуванні отримували акустичний вібромасаж легень та хворих на БА, які застосовували тільки медикаментозну терапію.

**Матеріали та методи**

В комплексне обстеження хворих на персистуючу БА середнього ступеня тяжкості було включено 118 осіб у віці від 18 до 74 років (середній вік хворих склав 46,78±1,77 років). Верифікація діагнозу здійснювалась згідно існуючим міжнародним та національним документам [Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 499 від 28.09.2003; Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 128 від 19.03.2007].

Обстежені нами хворі були розподілені на дві групи, репрезентативні за віком, статтю, перебігом захворювання, легеневою недостатністю і супутніми захворюваннями. Хворі основної групи (70 осіб) отримували акустичний вібромасаж легень на тлі базисної медикаментозної терапії. Пацієнти групи порівняння (48 осіб) використовували тільки препарати базисної терапії. Процедура здійснювалась перед застосуванням хворими інгаляційних препаратів за допомогою приладу "ЕОЛ ТУ У 19016204.001 - 2000". Тривалість процедури - 10 хвилин, курс лікування - 10 днів.

Для визначення зв'язку індивідуальних особливостей хворого з перебігом бронхіальної астми використано методику визначення якості життя за допомогою української версії загального опитувальника MOS SF-36 (Medical Outcome Study Short Form-36 [Бабійчук, 2002; Фещенко, 2002]).

Статистична обробка отриманих результатів про-

ведена в пакеті "STATISTICA 5.5" (ліцензійний № АХХR910A374605FA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Для встановлення розбіжностей середніх використовувався непараметричний критерій Мана-Уїтні (z).

**Результати. Обговорення**

Між показниками ЯЖ жінок та чоловіків основної групи та групи порівняння до лікування не встановлено достовірних розбіжностей (p<0,05).

Як видно із таблиці 1 у результаті проведеного лікування у жінок основної групи відновлення фізичної активності відбувалось значно виразніше, і критерій Майна-Уїтні (z) становив 4,52, у чоловіків основної групи - 2,20 (p<0,05). Так само більш виражено підвищення показника фізичної активності спостерігалось у жінок групи порівняння (z=1,94), ніж у чоловіків тієї ж групи (z=1,46), але розбіжність була недостовірною (p>0,05).

Аналогічна динаміка спостерігалась і з критерієм "роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності": серед жінок основної групи критерій Майна-Уїтні становив 4,37, серед чоловіків основної групи до та після лікування - 3,67 (p<0,05). Навпаки, у групі порівняння показник "роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності" у чоловіків відігравав більше значення (z=1,24) у порівнянні з жінками групи порівняння (z=1,20), але без достовірних розбіжностей (p>0,05).

У чоловіків основної групи в результаті лікування статистично достовірно збільшився показник "соціальна активність" (z=4,38) у порівнянні з жінками основної групи (z=3,75) при p<0,05. У групі порівняння визначали підвищення цього критерію серед чоловіків (z=2,56)

**Таблиця 1.** Особливості показників якості життя хворих на БА середньотяжкого перебігу залежно від статі до та після лікування.

| Показники якості життя                             | Основна група   |      |              |      | Група порівняння |      |              |      |
|--|-----------------|------|--------------|------|------------------|------|--------------|------|
|  | Чоловіки (n=28) |      | Жінки (n=42) |      | Чоловіки (n=19)  |      | Жінки (n=29) |      |
|  | z               | p    | z            | p    | z                | p    | z            | p    |
| Фізична активність                                 | 2,20            | 0    | 4,52         | 0    | 1,46             | 0,14 | 1,94         | 0,05 |
| Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності  | 3,67            | 0    | 4,37         | 0    | 1,24             | 0,21 | 1,20         | 0,23 |
| Біль   | 1,99            | 0,05 | 1,48         | 0,14 | 1,83             | 0,07 | 2,01         | 0,04 |
| Соціальна активність                               | 4,38            | 0    | 3,75         | 0    | 2,56             | 0,01 | 2,86         | 0    |
| Психічне здоров'я                                  | 3,62            | 0    | 5,04         | 0    | 2,36             | 0,02 | 2,96         | 0    |
| Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності | 3,02            | 0    | 3,70         | 0    | 0,35             | 0,73 | 1,71         | 0,09 |
| Життєздатність                                     | 4,44            | 0    | 5,68         | 0    | 3,47             | 0    | 3,25         | 0    |
| Загальне здоров'я                                  | 5,65            | 0    | 5,66         | 0    | 3,36             | 0    | 4,07         | 0    |
| Здоров'я у порівнянні з тим, щр було рік тому      | 3,03            | 0    | 2,01         | 0,04 | 0,98             | 0,33 | 1,64         | 0,10 |
| Фізичний статус                                    | 3,79            | 0    | 4,51         | 0    | 2,17             | 0,03 | 2,17         | 0,03 |
| Психічний статус                                   | 5,15            | 0    | 6,04         | 0    | 3,69             | 0    | 3,81         | 0    |
| Загальний статус                                   | 4,00            | 0    | 4,66         | 0    | 1,51             | 0,13 | 2,89         | 0,01 |

**Примітка:** - різниця при p<0,05.

і жінок ( $z=2,86$ ), але без достовірних розбіжностей ( $p>0,05$ ).

Показник "психічне здоров'я" у жінок основної групи протягом лікування став достовірно вищий ( $z=5,04$ ) у порівнянні з чоловіками основної групи ( $z=3,62$ ) ( $p<0,05$ ). У групі порівняння достовірних розбіжностей між чоловіками ( $z=2,36$ ) та жінками ( $z=2,96$ ) не спостерігали ( $p>0,05$ ).

Показник "роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності" також мав достовірну тенденцію до зростання ( $p<0,05$ ) переважно у жінок основної групи ( $z=3,70$ ) та жінок групи порівняння ( $z=1,70$ ) по відношенню до чоловіків основної групи ( $z=3,02$ ) та групи порівняння ( $z=0,35$ ).

У результаті проведеного лікування показник "життєздатність" збільшився в жінок основної групи ( $z=5,68$ ), у той час як у чоловіків цієї ж групи  $z=4,44$ . У групі порівняння, навпаки, показник "життєздатність" виявився більшим у чоловіків ( $z=3,47$ ) порівняно з жінками ( $z=3,25$ ) ( $p<0,05$ ).

Протягом лікування критерій "загальне здоров'я" в основній групі оцінювався практично однаково у чоловіків ( $z=3,65$ ) та жінок ( $z=3,66$ ), у жінок групи по-

рівняння показник "загальне здоров'я" збільшився на 4,07, у чоловіків цієї ж групи - на 3,36 ( $p<0,05$ ).

Показник "здоров'я у порівнянні з тим, що було рік тому" виявився більшим у результаті лікування у чоловіків основної групи ( $z=3,0$ ) у порівнянні з жінками основної групи ( $z=2,01$ ). У групі порівняння вищезгаданий показник, навпаки, підвищився у жінок ( $z=1,64$ ) порівняно з чоловіками ( $z=0,98$ ) при  $p<0,05$ .

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, у жінок основної групи в порівнянні із чоловіками основної групи спостерігали статистично достовірне ( $p<0,05$ ) покращання більшості показників фізичного, психічного та загального статусу. У групі порівняння визначалась тенденція до підвищення цих критеріїв у жінок порівняно з чоловіками цієї ж групи, але без достовірних розбіжностей ( $p>0,05$ ).

Отримані дані свідчать про важливість визначення параметрів якості життя у хворих на бронхіальну астму. Детальне вивчення цієї проблеми дозволить індивідувати випадок та вибрати найкращий метод ліку-

### Список літератури

Бабійчук, Ю. В. Динаміка первинної інвалідності, фактори ризику її виникнення, показники якості життя хворих бронхіальною астмою : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.27 "Пульмонологія" / Ю. В. Бабійчук. - Київ, 2002. - 18 с.  
Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 499 від 28.09.2003 "Про затвердження інструкції щодо на-

дання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень" // Астма та алергія. - 2004. - № 1 - 2. - С. 19-23.

Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 128 від 19.03.2007 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" . - Київ, 2007. - 146 с.

Фещенко, Ю. И. Бронхиальная астма - одна из главных проблем современ-

ной медицины / Ю. И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. - 2000. - № 2 (додаток). - С. 13-19.

Фещенко Ю. И. Процедура адаптації міжнародного опитувальника у хворих бронхіальною астмою / Ю. И. Фещенко, Ю. М. Мостовий, Ю. В. Бабійчук / Укр. пульмонологічний журнал. - 2002. - № 3. - С. 9-11.

Яшина, Л. А. Бронхиальная астма под контролем / Л. А. Яшина // Здоров'я України. - 2006. - № 20. - С. 46.

*Коробко О. А.*

### ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ

**Резюме.** *Обследовано 118 больных бронхиальной астмой (70 лиц основной группы в лечении применяли акустический вибромассаж легких, 48 пациентов контрольной группы получали препараты медикаментозной терапии). Оценка качества жизни больных изучалась с помощью украинской версии опросника MOS SF-36. Результаты полученных данных свидетельствуют о том, что у женщин основной группы по сравнению с мужчинами основной группы наблюдали статистически достоверное ( $p<0,05$ ) улучшение большинства показателей физического, психического и общего статуса. В группе сравнения определялась тенденция к повышению этих критериев у женщин по сравнению с мужчинами этой же группы, но без достоверных различий ( $p>0,05$ ).*

**Ключевые слова:** *бронхиальная астма, качество жизни, акустический вибромассаж легких.*

*Коробко О. А.*

### PECULIARITIES OF THE QUALITY OF THE LIFE IN ASTHMA PATIENTS WITH USING DIFFERENT METHODS OF TREATMENT

**Summary.** *118 asthma patients were examined (the control group included 48 patients with asthma who were getting only basic treatment. The main group consisted of 70 patients with asthma. The treatment additionally included acoustic vibromassage of lungs). The testing of the quality of life the asthma patients was observed with Ukrainian adapted questionnaire MOS SF-36. The statistically significant ( $p<0,05$ ) improvement of the parameters of the quality of life of the asthma patients was demonstrated in women compared with men in maine group. The statistically significant ( $p>0,05$ ) improvement of the parameters of the quality of life of the asthma patients was not demonstrated in women compared with men in the group compared.*

**Key words:** *asthma, quality of life, computer testes, acoustic vibromassage of lungs.*

Стаття надійшла до редакції 9.10.2012 р.



© Дмитренко С.В.

УДК: 616.5 - 003.871:612.017.1

**Дмитренко С.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра шкірних та венеричних хвороб (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ТЕРАПІЇ ІХТІОЗУ****Резюме.** В статті представлені результати імунологічного обстеження хворих на іхтіоз. Виявлено, що на фоні загострення спостерігаються помірні ознаки Т-клітинного імунодефіциту. Ураження імунної системи більш виражене при генералізованій формі хвороби.**Ключові слова:** іхтіоз, імунний статус, клінічні прояви.**Вступ**

Іхтіози - це об'єднуюче поняття, що визначає групу дерматологічних захворювань із характерними змінами в епідермісі, що нагадують риб'ячу луску і пов'язані із порушенням процесу кератинізації [Williams et al., 2005]. За сучасними поглядами [Кубанова, 2007] ключову роль в етіології іхтіозу відіграють спадкові фактори. Вульгарний іхтіоз (VI) - найпоширеніша форма іхтіозу, що складає близько 80 %, захворюваність на VI середньому складає від 1 на 500 до 1 на 20000 населення [Іванов, 2007]. Одним із суттєвих механізмів патогенезу розглядається імунологічні порушення, хоча існують суперечливі дані щодо ролі загального та місцевого імунітету в ураженні шкіри. Одні дослідники [Куклін, 1987] вказують на комплексне ураження загального імунітету, всіх його ланок, інші - на переважне ураження місцевого імунітету, зокрема субпопуляцій Т лімфоцитів [Салям, 1992].

Сучасні засоби терапії іхтіозу, а саме ретиноїди, доведено впливають на імунні клітини, Т-лімфоцити, що може бути суттєвим чинником на перебіг іхтіозу та, можливо, є одним із механізмів патогенетичного впливу [Verbis, 2007]. При попередньому аналізі літератури нами не виявлено даних про дослідження показників загального імунітету у хворих на VI сучасними методами діагностики.

Метою роботи було дослідження основних показників імунітету у хворих на VI на фоні лікування.

**Матеріали та методи**

Нами було проведено комплексне обстеження 10 хворих на іхтіоз, що перебували під наглядом дерматовенеролога. До дослідження включались випадки які пройшли верифікацію в обласному шкірно-венерологічному диспансері.

Серед них було 6 чоловік та 4 жінок. Вік пацієнтів склав від 11 до 55 років. Всі хворі отримували лікування згідно клінічних протоколів надання медичної допомоги затверджених МОЗ України.

Хворим крім стандартних клініко-лабораторних обстежень проводилось імунологічне обстеження, що включало імунологічні методи дослідження 1 та 2 рівнів (визначення титру комплементу, фагоцитарного числа та індексу, рівнів Ig A, M, G, B-лімфоцитів, Т-лімфоцитів, їх субпопуляцій, за допомогою диференційних антигенів

на мембрані лімфоїдних клітин з використанням моноклональних антитіл (МКА) на протоковому лазерному цитофлюориметрі, ЦІК, ТГА) згідно стандартних методик [Кишкун, 2009].

Контролем були визначені показники 30 практично здорових осіб віком від 19 до 47 років. Імунологічні дослідження проводились у пацієнтів на 1-3 день лікування та 12-14 день

**Результати. Обговорення**

При проведенні комплексних досліджень різних ланок імунітету (таблиця 1, 2, 3) у хворих на VI нами встановлено що найсуттєвіша динаміка спостерігалась в показниках Т-клітинного імунітету, що суттєво відрізнялись від показників групи контролю.

Показники неспецифічної резистентності не мали суттєвої динаміки за винятком титру комплементу, що можна пояснити активацією цієї ланки при вторинному інфекційному ураженні шкіри, яке є характерним ускладненням даного захворювання. З іншого боку у групі наших хворих під час спостереження не зафіксовано ознак інфекційного ураження шкіри, хоча всі хворі відмічали ті чи інші прояви інфекційного ураження протягом останнього року.

Порівнюючи отримані дані із даними інших досліджень можемо зазначити, що деякі дослідники виявили суттєве зниження показників фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу - в 1, 5 та 1,4 рази відповідно [Салям, 1992], що на їх думку, вказує на суттєве зниження активності лейкоцитів. Враховуючи те, що група пацієнтів, яка вивчалась у даному дослідженні була досить неоднорідна можна припустити, що суттєвіше на дані показники впливає генералізація процесу. Іншими дослідниками не встановлено суттєвих змін показників неспецифічної резистентності у хворих на VI [Куклін, 1987].

Показники гуморального імунітету не мали суттєвої динаміки протягом часу спостереження і не відрізнялись від аналогічних групи контролю. Хоча для рівня IgA зафіксована тенденція ( $p=0,06$ ), щодо показників групи контролю як на 1-3 день терапії так і на 12-14 добу. Відмітимо, що більшість дослідників [Салям, 1992] визначали суттєве збільшення рівня IgA, а також рівня циркулюючих імунних комплексів. Невелика кількість

**Таблиця 1.** Стан неспецифічної резистентності у хворих на іхтіоз при застосуванні стандартної терапії (M±m) (n=10).

| Показник                             | Норма (n=30) | 1-3 доба лікування | 12-14 доба лікування |
|--------------------------------------|--------------|--------------------|----------------------|
| Індекс фагоцитозу                    | 23±4,6       | 21,1±3,1           | 22,7±4,1             |
| Активність фагоцитозу(в %)           | 78,4± 11,5   | 82 18,6            | 78±23,2              |
| Титр комплементу (од.опт. щільності) | 0,048±0,025  | 0,122±0,016*       | 0,127±0,057*         |

**Примітка:** \* - статистично достовірна (p<0,05) різниця з показниками норми за критерієм значущості.

**Таблиця 2.** Динаміка показників гуморального імунітету у хворих на іхтіоз (M±m).

| Показник          | Норма (n=30) | 1-3 доба лікування | 12-14 доба лікування |
|-------------------|--------------|--------------------|----------------------|
| IgA (г/л)         | 1,5±0,5      | 1,91±0,6           | 1,84±0,7             |
| IgM (г/л)         | 0,82±0,14    | 0,74±0,17          | 0,72±0,12            |
| IgG (г/л)         | 10,4±3,3     | 9,5±1,2            | 9,4±1,8              |
| В-лімфоцити (109) | 0,61±0,24    | 0,52±0,12          | 0,6±0,2              |

**Таблиця 3.** Показники Т-клітинного імунітету у хворих на іхтіоз (M±m), (n=10).

| Показники | Контрольна група (n=30) | 1-3 доба лікування | 12-14 доба лікування |
|-----------|-------------------------|--------------------|----------------------|
| CD3       | 72±12                   | 59±7,8*            | 57±8,1*              |
| CD4       | 47±8                    | 23±5,2*            | 26±4,8*              |
| CD8       | 37±5                    | 36±4,9             | 38±1,1               |
| CD4/ CD8  | 1,2±0,3                 | 0,6±0,2*           | 0,6±0,2*             |

**Примітка:** \* - статистично достовірна різниця (p 0,05) з показниками групи контролю.

групи хворих на іхтіоз не дозволило достовірно виявити зміни в показниках гуморального імунітету. Гуморальний імунітет в організмі дійсно взаємодіє із факторами неспецифічної резистентності та Т-клітинами формуючи нормальну імунну відповідь, тому навіть підвищення показників однієї ланки імунітету не забезпечує адекватного захисту від інфекційних уражень і не попереджує розвиток ускладнень.

Отримані дані відносно особливостей показників клітинного імунітету у хворих на ВІ вказують на наявність Т-клітинного імунодефіциту, що проявляється суттєвим

**Список літератури**

Кишкун А.А. Иммунологические исследования и методы диагностики инфекционных заболеваний в клинической практике / А.А. Кишкун / Руководство для врачей. - М.: Медицина, 2009. - 712 с.  
 Клинические рекомендации. Дерматовенерология / под редакцией А.А. Кубановой. - М.: ДЭК-Пресс, 2007. - С. 67.  
 Кожные и венерические болезни: справочник / под редакцией О.Л. Иванова. - М.: Медицина, 2007. - С. 100-105.

Куклин В.Т. Ихтиоз (клинико-генеалогические, морфологические, дерматоглифические, функциональные исследования, лечение и реабилитация больных): автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук / В.Т. Куклин. - М., 1987. - С. 3-27.  
 Салям, А. Али. Клинико-иммунологическое изучение ихтиоза и разработка патогенетических методов его лечения: автореф. дис. на соискание науч. степени к. мед. наук / А. Али Салям. - Киев, 1992. - 20 с.  
 Berbis P. Systemic retinoids (acitretin,

isotretinoin) / P. Berbis // Ann. Dermatol. Venereol. - 2007. - Vol. 134, № 12. - P. 935-941.  
 Pathogenesis of permeability barrier abnormalities in the ichthyoses: inherited disorders of lipid metabolism / Elias P.M., Williams M.L., Holleran W.M. [et al.] // M.J Lipid Res. - 2008. - № 49(4). - P. 697-714.  
 Pathogenesis of the Ichthyoses: Update and Therapeutic Implications / Williams M.L., Schmutz M., Crumrine D. [et al.] // The Journal of Skin Barrier Research. - 2005. - № 7. - P. 122 - 133.

зниженням рівня клітин CD4, CD3 та імунорегуляторного індексу CD4/ CD8, що зберігався протягом всього часу спостереження. За даними літератури [Куклин, 1987] Т-клітинний імунодефіцит є найбільш вираженим із загальних уражень імунної системи, який проявлявся дисбалансом субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові при збереженні нормальної загальної кількості [Салям, 1992]. Існують дослідження [Elias et al., 2008], що вказують на дисбаланс субпопуляцій Т-лімфоцитів в ураженій шкірі, паралельне дослідження показників периферичної крові не проводилось. Авторами припускається існування важливої ролі місцевих імунорегуляторних порушень в реалізації порушень кератинізації, які є ключовими при іхтіозі.

Поки що залишається до кінця нез'ясованим роль порушень імунітету в патогенезі іхтіозу та при застосуванні спеціальної терапії. Навіть механізм виявлених ознак дисбалансу імунітету дискутується. Одні дослідники [Салям, 1992] вважають його результатом розвитку інфекційних ускладнень на фоні порушень бар'єрної функції шкіри, інші вважають, що імунологічні порушення є результатом реалізації генетичного збою, який і запускає механізм розвитку іхтіозу [Williams et al., 2005].

Отримані нами дані потребують подальшого уточнення, враховуючи не чисельність групи досліджуваних хворих і проведення подальшого кореляційного аналізу із клінічними даними, даними гістологічних та генетичних досліджень та різних методів терапії.

**Висновки та перспективи подальших розробок**

1. У хворих на іхтіоз виявляються комплексні порушення імунітету, більш виражені в клітинній ланці.
  2. Наявність Т-клітинного імунодефіциту проявляється суттєвим зниженням рівня клітин CD4, CD3 та імунорегуляторного індексу CD4/ CD8, що зберігався протягом всього часу спостереження.
  3. Серед інших показників виявлено підвищення титру комплементу, та тенденцію до збільшення рівня Ig A.
- Перспективою подальших досліджень є визначення зв'язку імунологічних порушень із клінічними проявами хвороби та різними методами лікування.

**Дмитренко С.В.**

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ИХТИОЗА**

**Резюме.** В статье представлены результаты иммунологического обследования больных ихтиозом. Выявлено, что на фоне обострения наблюдаются умеренные признаки Т-клеточного иммунодефицита. Поражение иммунной системы более выражено при генерализованной форме болезни.

**Ключевые слова:** ихтиоз, иммунный статус, клинические проявления.

**Dmitrenko S.V.**

**IMMUNOLOGICAL ASPECTS THERAPY ICHTHYOSIS**

**Summary.** The paper presents the results of immunological examination of patients with ichthyosis. Found that due to sharpening observed moderate signs of T-cell immunodeficiency. The defeats of the immune system are more pronounced in generalized form of the disease.

**Key words:** ichthyosis, immune status, clinical manifestations.

Стаття надійшла до редакції 16.10.2012р.

© Мантак Г.І.

УДК: 616.12-073(477.44)

**Мантак Г.І.**

Кафедра педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

**ДІАГНОСТИКА ЕКГ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ ПРИ ВІДСУТНОСТІ У НИХ ПАТОЛОГІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ В АНАМНЕЗІ**

**Резюме.** В статті представлені основні випадково виявлені порушення на ЕКГ-спокою у дітей, у яких в анамнезі відсутні клінічні ознаки ураження серцево-судинної системи. Показана необхідність активного виявлення змін на ЕКГ-спокою у дітей з наступним їх детальним трактуванням з використанням сучасних методів обстеження, подальшим лікуванням та спостереженням для попередження негативних наслідків таких порушень.

**Ключові слова:** діти, серцево-судинна система, порушення ритму і провідності серця.

**Вступ**

Протягом тривалого часу захворювання серцево-судинної системи залишаються однією з найважливіших проблем медицини більшості країн світу. Актуальність цієї проблеми в Україні визначається високим рівнем захворюваності, інвалідності та тенденцією до збільшення смертності осіб молодого віку від хвороб системи кровообігу [Коваленко, 2007; Волосовець та ін., 2010]. Підвищена увага до серцево-судинної патології в дитячому і юнацькому віці буде слугувати одним із факторів загального зниження смертності від хвороб системи кровообігу. Не викликає сумнівів, що в деяких випадках наявність тяжкої серцевої патології у дорослого населення є наслідком порушень, які сформувались ще в дитячому віці. Не можна вирішити проблему захворюваності дорослих не вирішивши завдання по ранньому виявленні, лікуванні й профілактиці кардіальної патології в дитинстві. Оскільки, коріння захворювань серця та судин у дорослих знаходяться у дитячому віці, то рання діагностика, адекватне лікування та профілактика даних патологічних станів дозволить зменшити ризик подальшої прогресії захворюваності хворобами серця. Найбільш ефективним початком ранньої профілактики вважається той етап, коли фактори ризику мають нестійкий характер і у дитини ще не склався стереотип нездорового способу життя. Останні десятиліття ознаменувались суттєвою метаморфозою захворювань

у дітей та підлітків, не є винятком, також, патологія серцево-судинної системи. Серед проблем сучасної педіатричної кардіології важливе місце займають порушення серцевого ритму, які зустрічаються в усіх вікових періодах і причинами цих порушень є різноманітні захворювання серцево-судинної системи та позасерцеві зміни як органічного так і функціонального характеру [Коваленко, 2007; Нагорная, Мустафина, 2007; Богмат и др., 2009; Богмат и др., 2011]. Покращення діагностичних можливостей дозволило констатувати високу розповсюдженість порушень ритму серця у дітей, які можуть бути причиною розвитку синкопальних станів, раптових летальних випадків у них [Клюфінський, 2003; Бордий, Бондарева, 2012]. Особливу увагу привертають порушення провідності на ЕКГ, які можуть маскуватися під блокади ніжок пучка Гіса та певний час не супроводжуватися жодними клінічними проявами. Синдром Бругада, за статистичними даними англомовних дослідників, зустрічається досить часто і в дорослому віці є однією з причин раптових летальних випадків (серед дорослих людей без діагностованої кардіальної патології, які раптово померли, у 50% причиною був синдром Бругада; у пацієнтів з кардіальною патологією синдром Бругада є причиною смерті у 4-12% випадків) [Brugada, Brugada, 1991; Brugada, Brugada, 1992]. За літературними даними, частота синдрому укороченого інтер-

валу PR (у вигляді Вольфа-Паркінсона-Уайта і Клерка-Леві-Крітеско синдромів) коливається 0,15-0,5% в популяції, це пояснюється можливою транзиторністю цього синдрому у деяких пацієнтів; частіше зустрічається у дітей з вираженою ваготонією [Walsh, Saul, 1992]. Усе це покладає нові завдання по розробці заходів щодо підвищення діагностики, лікування та профілактики серцево-судинної патології, в першу чергу в дитячому віці.

*Метадослідження:* встановлення частоти змін на ЕКГ у дітей різного віку, при відсутності у них патології з боку серцево-судинної системи в анамнезі.

### Матеріали та методи

Нами проведено клінічне дослідження з аналізом скарг, даних анамнезу захворювання і життя, об'єктивного обстеження та зроблений аналіз 300 ЕКГ-спокою дітей віком від 6 до 16 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні корекції вроджених вад Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні за період 2009-2013 рр.

Відмічалось вікове переважання осіб препубертатного віку. Обстежені навчались в загальноосвітніх школах, шкідливі звички відсутні. Співвідношення між хлопчиками і дівчатками в групі обстеження більше в сторону хлопчиків (69,71% хлопчиків та 30,29% дівчаток). В анамнезі ці пацієнти ніколи не відмічали суб'єктивних симптомів порушення в діяльності кардіоваскулярної системи і не звертались до лікаря з цього приводу. Необхідно відмітити, що у 21,01% обстежених нами пацієнтів, до поступлення в обласний стаціонар, ЕКГ жодного разу не проводилось. У решти 78,99% пацієнтів дане дослідження було повторним. При цьому батьки відмічають, що у 57,04% дітей на попередньо записаних ЕКГ були присутні різного роду зміни, які трактувались як функціональні зміни і в подальшому не потребували лікування та спостереження.

Усім пацієнтам були проведені загальноклінічні та біохімічні дослідження, показники яких у обстежених дітей відповідали віковим нормам. За потребою (при виявленні порушень на ЕКГ-спокою), пацієнтам оцінювали функціональний стан міокарду за результатами ультразвукового доплерівського дослідження серця (ЕхоКГ, доплер-ЕхоКГ) в М- і В-режимах сканування, а також в режимі постійно хвильового і кольорового сканування конвексним датчиком з частотою 5 МГц на апараті цифрової ультразвукової діагностики SA-8000 Live за стандартною методикою, рекомендованою Асоціацією ультразвукової діагностики (США). Структури серця реєстрували в п'яти стандартних відведеннях.

Для оцінки морфо-функціональних параметрів серця використовували наступні показники: кінцево-систолічний (КСР) і кінцево-діастолічний (КДР) розміри шлуночків, кінцево-систолічний (КСО) і кінцево-діастолічний (КДО) об'єми шлуночків; систолічна дисфункція оцінювалась за показниками фракції викиду (ФВ), ударного об'єму (УО), хвилинного об'єму крові (ХОК). З

метою нівелювання вікових коливань лінійних і об'ємних характеристик шлуночків розраховувались індексні показники по їх відношенню до поверхні тіла (м<sup>2</sup>).

Вивчення вегетативного гомеостазу проводилось за допомогою оцінювання показників кліно-ортостатичної проби та кардіоінтервалографії. При виявленні порушення ритму та провідності, порушення реполяризації міокарда дітям проводилось добове моніторування ЕКГ за Холтером.

Статистичну обробку отриманих результатів клінічного та інструментального дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики із використанням стандартного пакету прикладних програм багатомірною варіаційно-статистичного аналізу Statistica 5,0 for Windows.

### Результати. Обговорення

При об'єктивному обстеженні пацієнтів змін з боку серцево-судинної системи не було виявлено. У 56,75% з них також відсутні зміни на ЕКГ. У решти 43,25% дітей мали місце різного роду порушення на ЕКГ. Серед них, 25,84% обстежених мали ознаки обмінних порушень на ЕКГ. Зафіксовані випадки порушення ритму серця у вигляді синусної брадиаритмії, поодинокі суправентрикулярної і правошлуночкової екстрасистолії (відповідно 6,36%, 4,21% та 3,69%).

Цікаво, що серед пацієнтів зі встановленими порушеннями на ЕКГ у 2,09% з них, які жодного разу не звертались до лікаря з приводу кардіоваскулярної патології, мали місце порушення у вигляді вкорочення інтервалу P-R (частіше синдром CLC). Цим дітям було проведено моніторування ЕКГ за Холтером для виявлення постійності його присутності у пацієнтів. У деяких дітей спостерігались нетривалі епізоди депресії та елевації ST переважно в нічний час до -0,25мм. При цьому, оцінивши функціональний стан вегетативної нервової системи згідно показників добового моніторування ЕКГ за Холтером та показники кліно-ортостатичної проби і кардіоінтервалографії у дітей із синдромом вкорочення інтервалу P-R, ми виявили зниження активності симпатичної вегетативної інервації у 42,37%, в порівнянні з пацієнтами з іншими порушеннями на ЕКГ.

Особливу увагу до себе привернули пацієнти з наявністю блокад правої ніжки пучка Гіса, яких нараховувалось 38,98%. Нами визначалась тривалість комплексу QRS у кожного з обстежених дітей. При цьому найбільш значні коливання цього показника відмічались у дітей старшої вікової групи. У невеликій кількості дітей мали місце зміни інтервалу S-T і зубця T у вигляді порушення реполяризації шлуночкового міокарду.

Необхідно відмітити, що у віковому аспекті частота виявлення порушень ритму і провідності підвищувалась з віком дітей. На наш погляд, це може пояснюватися наявністю вегетативних дисфункцій, які більш часто зустрічаються у дітей пре- і пубертатного віку.

Збираючи анамнез нами відмічено, що у 38,05%

батьків обстежених нами дітей в підлітковому віці відмічались функціональні зміни з боку серцево-судинної системи (вегетативні дисфункції) і у 3% родичів різного ступеня спорідненості в дорослому віці діагностували захворювання кардіоваскулярної системи органічної природи, у 0,8% випадків з летальними наслідками.

При вивченні лінійних і об'ємних показників шлуночків встановлено, що у дітей з виявленими порушеннями на ЕКГ, в цілому в групі, не відмічено порушень індексних показників об'ємів (ІҚДОПШ  $7,43 \pm 0,42$  мл/м<sup>2</sup>, ІҚДОЛШ  $56,02 \pm 3,01$  мл/м<sup>2</sup> та ІКСОПШ  $2,75 \pm 0,32$  мл/м<sup>2</sup>, ІКСОЛШ  $18,01 \pm 3,21$  мл/м<sup>2</sup>) і розмірів (ІКСРПШ  $0,85 \pm 0,03$  см/м<sup>2</sup>, ІКСРЛШ  $1,67 \pm 0,03$  см/м<sup>2</sup>) порожнин шлуночків. Також, у цих пацієнтів нами не виявлено зниження функціональної здатності шлуночків (згідно показників ФВпш %  $61,52 \pm 2,12$ , ФВЛШ %  $70,0 \pm 0,94$ ; УОпш мл  $7,48 \pm 0,51$ , УОЛШ мл  $63,5 \pm 3,22$ ; ХОКпш л/хв  $0,48 \pm 0,03$ , ХОКЛШ л/хв  $4,08 \pm 0,27$ ). Таким чином, у дітей без патології серцево-судинної системи в анамнезі з виявленими випадково порушеннями на ЕКГ, ми не виявили змін міокарду обох шлуночків у вигляді ремоделювання, систолічна функція незмінена.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Знайдені нами порушення на ЕКГ у дітей, у яких в анамнезі відсутні жодні скарги, а при об'єктивному обстеженні клінічні зміни з боку серцево-судинної системи, вказують на високу поширеність ЕКГ-порушень різного ступеня важкості (не виключено спадкового характеру), які можуть бути причиною розвитку

раптових летальних випадків в старшому віці. У жодного пацієнта не зафіксований синдром Бругада, незважаючи на те, що оцінка електрокардіограм проводилась за досить тривалий час.

2. Нами виявлена невелика кількість пацієнтів з відсутністю кардіоваскулярної патології в анамнезі, у яких виявлено синдром укороченого інтервалу PR, але саме цей синдром може бути причиною раптових летальних випадків в різному віці і тому, ми рекомендуємо при виявленні цього синдрому вивчити його постійність чи транзиторність. Тому, так як недіагностовані порушення ритму та провідності, в зв'язку з відсутністю клінічних ознак, можуть призводити до синкопальних станів, раптових летальних випадків у дітей (не виключено на фоні фізичного навантаження), особливо це стосується шкільного віку, нами пропонується проведення ЕКГ обстеження усім дітям переддошкольного віку як скринінговий тест.

3. При виявленні порушень на ЕКГ-спкою рекомендується розширене обстеження дітей з проведенням моніторингу ЕКГ за Холтером та контрольним проведенням ЕКГ-спкою не рідше 2 разів на рік. Також, дітям з виявленими порушеннями на ЕКГ ми рекомендуємо обов'язкове вивчення стану вегетативної нервової системи (кліно-ортостатичної проби, а при можливості проведення кардіоінтервалографії).

При наявності в сім'ї раптових летальних випадків є необхідність обстеження також близьких родичів на предмет недіагностованих порушень ритму та провідності на ЕКГ, в першу чергу це допоможе сімейним лікарям вчасно діагностувати та проводити профілактичну роботу в даних сім'ях.

### Список літератури

- Богмат Л.Ф. Вариабельность сердечного ритма у детей с различными уровнями функционирования правого желудочка сердца / Л.Ф. Богмат, Т.А. Голубко, Э.Л. Ахназарянц // Здоровье ребенка. - 2011. - № 6 (33). - С. 69-73.
- Богмат Л.Ф. Вариабельность сердечного ритма у подростков с различными вариантами нарушения ритма и проводимости / Л.Ф. Богмат, Э.Л. Ахназарянц, О.Я. Михальчук // Здоровье ребенка. - 2009. - № 3 (18). - С. 51-54.
- Бордий Т. Синкопе у детей старшего возраста и подростков / Т. Бордий, М. Бондарева // З турботою про дитину. - 2012. - № 1 (28). - С. 3-6.
- Ендотеліальна дисфункція у дітей з кардіальними дизритміями та її фармакотерапія / [Волосовець О.П., Кривопустов С.П., Косенко В.С., Мороз Т.С.] // Таврический медико-биологический вестник. - 2010. - Т.13, № 2. - С. 10-13.
- Клюфінський І.Д. Морфофункціональні аспекти раптової серцевої смерті / І.Д. Клюфінський // Галицький Лікарський Вісник. - 2003. - Т.10, № 4. - С. 32-35.
- Коваленко В.М. Серцево-судинні хвороби: вплив на демографічну ситуацію в Україні / В.М. Коваленко // Журнал АМН України. - 2007. - Т.13, № 3. - С. 516-525.
- Нагорная Н.В. Тахикардия, как одна из актуальных проблем детской кардиологии. Часть I // Н.В. Нагорная, А.А. Мустафина // Здоровье ребенка. - 2007. - № 5 (8). - С. 14-18.
- Brugada P. A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: right bundle branch block, persistent ST segment elevation with normal QT interval, and sudden cardiac death / P. Brugada, J.A. Brugada // Pace. - 1991. - № 114. - P. 746.
- Brugada P. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report / P. Brugada, J.A. Brugada // J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. - Vol. 20. - P. 1391.
- Walsh E.P. Cardiac arrhythmias / E.P. Walsh, J.P. Saul In: Fyler DC, editor. Nada's Pediatric Cardiology. Philadelphia: Hanley & Belfus. - 1992. - P. 377-435.

Мантак Г.И.

### ДИАГНОСТИКА ЭКГ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ОТСУТСТВИИ У НИХ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В АНАМНЕЗЕ

**Резюме.** В работе представлены основные случайно выявленные нарушения на ЭКГ у детей, у которых в анамнезе отсутствовали клинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы. Показана необходимость активного выявления изменений на ЭКГ-покою с последующей их детальной трактовкой с использованием современных методов

обследования, дальнейшего их лечения и наблюдения для предупреждения негативных последствий таких нарушений.  
**Ключевые слова:** дети, сердечно-сосудистая система, нарушения ритма и проводимости сердца.

**Mantak G.I.**

### DIAGNOSIS OF ECG CHANGES IN CHILDREN ANY AGES WHO DIDN'T HAVE ANY PATHOLOGY OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN ANAMNESIS

**Summary.** In work main accidentally find out disturbances on ECG in children which don't have clinical signs of cardiovascular system are showed. Necessity of activity searches of changes on ECG-quiet with following their detailed interpretation with used modern methods of examinations, future their treatment and observation for notification of negative results these disturbances are showed.

**Key words:** children, the cardiovascular system, disturbances of rate and rhythm and conduction of the heart.

Стаття надійшла до редакції 15.10.2012 р.

---

© Масік Н.П.

УДК: 616.24:577.161.2

**Масік Н.П.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №2 (вул. Пирогова, 56. м. Вінниця, Україна 21018)

## ВІТАМІН- D - ДЕФІЦИТ/НЕДОСТАТНІСТЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

---

**Резюме.** Проведені дослідження дають підставу стверджувати, що порушення метаболізму кісткової тканини у хворих на ХОЗЛ, відбуваються на тлі дефіциту вітаміну D та підвищеного утворення паратиреоїдного гормону. Інтенсивність цих змін знаходиться в прямій залежності від віку хворих на ХОЗЛ та наявності шкідливих звичок.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), метаболізм кісткової тканини, дефіцит вітаміну D, остеопороз.

---

### Вступ

Останні епідеміологічні і експериментальні дані показали, що низький рівень вітаміну D тісно пов'язаний з рівнем загальної смертності, серцево-судинними і онкологічними захворюваннями, артеріальною гіпертензією, ревматоїдним артритом, множинним склерозом, туберкульозом, метаболічним синдромом і цукровим діабетом [Плещева и др., 2012; Дудинская, Ткачева, 2012].

Існує три типи D-дефіциту: I тип обумовлений дефіцитом/недостатністю вітаміну D3, II - порушенням конвертації 25(OH)D в кальцитриол шляхом гідроксилювання 1 $\alpha$  - гідроксилазою у нирках; III тип пов'язаний зі зменшенням кількості рецепторів до вітаміну D [Fahrleitner et al., 2002]. Широка розповсюдженість таких рецепторів (VDR) в різних органах і тканинах обумовлює, крім основної функції, несkeletalні ефекти вітаміну D [Угай и др., 2012]. Так, вітамін D приймає участь в регуляції імунної, серцево-судинної, репродуктивної систем та інших [Dimeloe et al., 2010]. Проте робіт, присвячених вивченню впливу порушення метаболізму вітаміну D у пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ), не так багато. Узагальнюючи дані літератури про зв'язок вітаміну D з функціональними параметрами легень, можна дійти висновку про суперечливість таких результатів. Так, в дослідженні Gilbert з співавторами [2009] зниження рівня 25(OH)D було знайдене у 94% колишніх курців з ХОЗЛ старших 50 років. Показано, що паління збільшує вірогідність розвитку остеопенії і остеопорозу в 5,18 разів залежно від сту-

пеня тяжкості ХОЗЛ [Лемешевская и др., 2012]. Аналогічні результати продемонстровані при аналізі зв'язку між ОФВ1 і рівнем вітаміну D у тих, що палять, старше 60 років [Franco et al., 2009], [Shen et al., 2010]. Дещо відмінні дані отримали автори, які не виявили достовірної кореляції між рівнем 25(OH)D і зниженням ОФВ1 у курців з легкою і середньою тяжкістю ХОЗЛ [Kunisaki et al., 2011]. Іншими дослідженнями встановлений кореляційний зв'язок D- вітамінної недостатності/дефіциту і ступеня тяжкості (стадії) ХОЗЛ [Madsen et al., 2010] [Иванцова, 2010]. [Janssens et al., 2010], [Hughes, Norton, 2009], [Franco et al., 2009], [Black, Scragg, 2005]. Враховуючи вищенаведене, метою проведеного дослідження стало вивчення вітамін- D- статусу у хворих на ХОЗЛ.

### Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети було проведено комплексне загально-клінічне обстеження 47 хворих на ХОЗЛ, які перебували на лікуванні в МКЛ ШМД Вінниці в осінньо-зимовий (вересень-грудень) період 2012 року. В дослідження були включені хворі, які відповідали наступним критеріям: госпіталізація в стаціонар по причині загострення ХОЗЛ; діагноз ХОЗЛ встановлений не менш ніж за 6 місяців до початку дослідження; вік >27 років; ОФВ1 < 80% від належного і ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%; приріст ОФВ1 після інгаляції  $\beta$ 2-агоністом короткої дії менше 12% (<200 мл) у порівнянні з вихідними даними. Верифікація діагнозу ХОЗЛ базувалась на детальному анамнезі, результатах клініко-інструментального

обстеження та рентгенологічного дослідження органів грудної клітки. Стадія ХОЗЛ визначалась згідно наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 року "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "пульмонологія", сформульованими в документі GOLD.

Критеріями виключення були наступні:

1) поєднані захворювання органів дихання (туберкульоз, бронхіальна астма, пневмонія, вади розвитку легень та ін.);

2) прийом системних глюкокортикоїдів протягом останніх 6 місяців до госпіталізації;

3) прийом препаратів кальцію та вітаміну D та таких, що впливають на їх метаболізм (антиконвульсанти, гепарин, анаболічні стероїди);

4) злоякісні новоутворення будь-якої локалізації;

5) захворювання парашитовидних залоз, у тому числі в анамнезі;

6) гострі чи хронічні запальні захворювання інших органів і систем в фазі загострення;

7) хронічна печінкова і ниркова недостатність;

8) зловживання алкоголем (більше еквіваленту 20 мл чистого етанолу на день);

9) рання менопауза (до 45 років) та замісна гормональна терапія статевими гормонами.

Середній вік хворих склав (53,59±12,83) років із масою (78,80±12,53) кг при зрості (170,54±7,84) см. Індекс маси тіла (ІМТ) був (27,17±4,07). Серед обстежених чоловіків було 27 (57,45%), жінок - 20 (42,55%). 24 (51,06%) пацієнти курили, індекс пачко/років у них становив (29,08±16,62). Всі хворі були розподілені на групи в залежності від віку та статі.

Усім обстеженим проводились дослідження: маркерів гормональної регуляції - інтактний паратиреоїдний гормон (ПТГ), вітамін D загальний (25-ОН вітамін D2 та 25-ОН вітамін D3). Дослідження проводили за допомогою електрохемилюмінесцентного методу на аналізаторі Eleksys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) тест-системами cobas в лабораторії відділу клінічної фізіології і патології опорно-рухового апарату ДУ "Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України" (керівник відділу проф. В.В. Поворознюк). Даний метод на сьогодні є найбільш чутливим і дозволяє вимірювати концентрацію досліджуваної речовини в широкому діапазоні з високою точністю [Поворознюк та ін., 2011].

Статистичну обробку баз даних проводили за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.1.

## Результати. Обговорення

Нами спостерігалось коливання рівнів маркерів гормональної регуляції в залежності від віку пацієнтів. Так, результати проведеного дослідження показали, що у всіх хворих на ХОЗЛ відмічався дефіцит вітаміну D, причому у 23,08% молодих пацієнтів була тяжка форма дефіциту. Серед хворих літнього віку тяжкий дефіцит вітаміну D діагностувався у 69,23% осіб, тоді як се-

**Таблиця 1.** Маркери гормональної регуляції кісткової тканини в залежності від віку хворих на ХОЗЛ (M±m).

| Вікові групи        | ПТГ (пг/мл)      | Вітамін D (нмоль/л) |
|---------------------|------------------|---------------------|
| до 45 років<br>n=13 | 33,15±7,67       | 30,04±9,57          |
| 45-59 років<br>n=19 | 35,02±14,98      | 25,17±7,63          |
| t                   | 1,467            | 1,909               |
| p1                  | 0,168            | 0,080               |
| 60-74 років<br>n=13 | 35,03±12,4<br>*  | 24,28±11,78<br>*    |
| t                   | 5,050            | 3,432               |
| p2                  | 0,0004           | 0,005               |
| >75 років<br>n=2    | 72,73±22,13<br>* | 7,59±2,44<br>*      |
| t                   | 7,882            | 7,243               |
| p3                  | 0,00001          | 0,00001             |

**Примітки:** 1) знаком \* позначена вірогідна різниця в показниках в порівнянні з хворими на ХОЗЛ молодого віку (p<0,05); 2) p1 - достовірність різниці між групами молодих і зрілих людей; 3) p2 - достовірність різниці між групами молодих і людей літнього віку; 4) p3 - достовірність різниці між групами молодих і осіб старечого віку.

ред поважних людей - у 100% випадків (табл. 1). У чоловіків і жінок, хворих на ХОЗЛ, достовірної різниці в показниках вітаміну D не спостерігалось (p>0,05).

У хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку відмічається достовірне збільшення рівня ПТГ в порівнянні з контролем: від (33,15±7,67) пг/мл у пацієнтів молодого віку до (72,73±22,13) пг/мл - в старечому віці (p<0,05). Показник ПТГ зростав на 119,39% у людей старечого віку в порівнянні з молодими хворими на ХОЗЛ (p<0,0001) (табл. 1).

Визначення рівня ПТГ у чоловіків, хворих на ХОЗЛ, не виявило достовірної різниці в показниках при порівнянні з контрольною групою. Натомість, у жінок менопаузального віку виявлено достовірне (p<0,05) зменшення рівня ПТГ (32,41±0,47) пг/мл в порівнянні з контролем (36,12±0,463) пг/мл, чоловіками (37,06±15,11) пг/мл та жінками молодого віку (37,71±0,51) пг/мл (табл. 2). Внаслідок такого дисбалансу порушується регуляція рівня кальцію і фосфору в крові, змінюючи активність специфічних клітин в кістковій тканині і нирках [Беневоленская, 2003], [Митник, 2002], [Поворознюк, Григор'єва, 2005], [Ражинская, 1998].

Рівень ПТГ вищий за норму мали 4,26% хворих на ХОЗЛ, причому у 97,87% випадків - на тлі дефіциту вітаміну D. Цей факт можна розцінити як вторинний гіперпаратиреоз, що узгоджується з дослідженнями інших авторів [Поворознюк та ін., 2011] [Lips, 2001] [Gilbert et al., 2009] [Ершова, 2006]. Гіперпродукція ПТГ стимулює остеобласти, котрі активують трансформацію преостеокластів в остеокласти, що призводить до остеопенії і підвищенню ризику переломів [Ершова, 2006].

Враховуючи те, що вітамін D регулює необхідні рівні кальцію і фосфатів в крові для забезпечення мінерал-

**Таблиця 2.** Вміст паратиреоїдного гормону в залежності від статі хворих на ХОЗЛ (M±m).

| Показник, шр вивчався | Контроль (n=22) | Чоловіки n=27 | Жінки в менопаузі n=10 | Молоді жінки n=10 |
|-----------------------|-----------------|---------------|------------------------|-------------------|
| ПТГ (пг/мл)           | 37,83±0,27      | 37,06± 15,11  | 32,41±0,47 *           | 37,71±0,51        |

**Примітка:** Знаком \* позначена вірогідна різниця в показниках в порівнянні з контролем і чоловіками (p<0,05).

ізації КТ і процесів кісткового ремоделювання, тобто нормальної роботи остеобластів і остеокластів [Плещева і др., 2012], виявлений дефіцит 25(OH)D у хворих на ХОЗЛ підтверджує зміну активності цих клітин - зниження темпів формування КТ і підвищення її резорбції.

Нами зіставлені рівні маркерів в залежності від наявності причинних факторів ХОЗЛ, зокрема тютюнокуріння. Так, відмінностей в групах порівняння за показниками віку, тривалості захворювання, частоти загострень, рівнів вітаміну D не було (p>0,05). Достовірно відрізнялись лише значення ПТГ (p<0,001). Вміст ПТГ у курців становив (37,762±0,528) пг/мл, тоді як у некурящих - (34,387±0,530) пг/мл. Таким чином, виявлений надлишок ПТГ у курців може прискорювати опосередковану остеобластами активацію остеокластів, що призводить до активації резорбції КТ [Верткин і др., 2006; Казимирко і др., 2007].

Отже, у хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку в порівнянні з молодими особами спостерігається підвищення рівня паратиреоїдного гормону на тлі тяжкої форми дефіциту вітаміну D. Такі зміни показників кісткового метаболізму можуть бути обумовлені тим, що ПТГ, регулюючи активність і швидкість утворення остеокластів та остеобластів, кісткового колагену, посилює остеоліз за рахунок активації кісткової резорбції [Поворознюк, Григор'єва, 2005], [Рыбалко и др., 2011], [Morley et al., 2001]. В свою чергу, дефіцит вітаміну D, так само як і гіпоксія і гіперпродукція ПТГ, стимулюють активність остеокластів, з одного боку, і призводять до пригнічення синтезу колагену, з іншого [Ячник, 2012].

Виявлені порушення у пацієнтів похилого і старечого віку, на нашу думку, є результатом вікових змін внутрішніх органів, хронічного запального процесу в органах дихання та виснаженням депо вітаміну D внаслідок тривалого перебігу хвороби. Такий стан метаболізму, при якому виникає дестабілізація кальцій-регулюючих регуляторних систем, лежить в основі розвитку остеопорозу у хворих на ХОЗЛ.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Перебіг ХОЗЛ відбувається на тлі дефіциту/недостатності вітаміну D, який діагностовано в 97,87% хворих, причому у 44,68% осіб виявлена тяжка форма дефіциту.

2. Розвиток D - дефіциту/недостатності залежить від віку пацієнтів із ХОЗЛ. Так, тяжка форма дефіциту вітаміну D діагностувалась у 69,23% осіб літнього віку і у 100% поважних людей, тоді як у молодих пацієнтів - у 23,08% випадків.

3. Встановлено коливання рівнів маркерів гормональної регуляції кісткового метаболізму в залежності від віку хворих. При підвищенні рівня паратгормону на 119,39% у людей старечого віку в порівнянні з молодими хворими на ХОЗЛ (p<0,0001) знижується вміст 25(OH)D.

Виявлений дефіцит/недостатність вітаміну D і підвищення рівня паратиреоїдного гормону у хворих на ХОЗЛ дає підставу стверджувати про порушений метаболізм кісткової тканини, що потребує подальших досліджень механізмів її моделювання.

### Список літератури

- Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу / Л.И. Беневоленская. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. - 2003. - 524 с.
- Верткин А.Л. Распространенность факторов риска и клинических маркеров остеопороза в клинике внутренних болезней / А.Л. Верткин, А.В. Наумов, Е.В. Максименкова // Лечащий врач. - 2006. - № 2. - С. 69-72.
- Дудинская Е.Н. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии / Е.Н. Дудинская, О.Н. Ткачева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012. - № 11(3). - С. 77-81.
- Ершова О.Б. Факторы риска остеопороза / О.Б. Ершова // Проблемы остеологии. - 2006. - Т. 9, додаток. - С. 44.
- Иванцова Н.Л. Дефицит витамина D как "фактор отягощения" развития системной воспалительной реакции и иммунного дисбаланса у больных хроническим obstructивным заболеванием легких / Н.Л. Иванцова / Таврический медико-биологический вестник. - 2010. - Т. 13, № 4 (52). - С. 68-71.
- Казимирко В.К. Остеопороз: патогенез, клиника и лечение / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.И. Мальцев. - Киев: МОРИОН, 2007. - 160 с.
- Лемешевская С. С. Факторы, влияющие на минеральную плотность кости у мужчин с хронической obstructивной болезнью легких / С.С. Лемешевская, А.П. Шепелькевич Н.А. Васильева // Электронный ресурс. - 2012. - Режим доступа: <http://www.bsmu.by/files/publikacii/terapia/3.pdf>
- Митник З.М. Вплив тривалого застосування препаратів кальцію і вітаміну D на мінеральний обмін у хворих на цироз печінки / З.М. Митник // Галицький лікарський вісник. - 2002. - Т. 9, № 1. - С. 61-63.
- Плещева А.В. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения / А.В. Плещева, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова // Ожирение и метаболизм. - 2012. - № 2. - С. 33-42.
- Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів України / [Поворознюк В.В., Балацька Н.І., Муц В.Я., Вдовіна О.А.] // Боль. Суставы. Позвоночник. - 2011. - № 4. - С. 5-13.
- Поворознюк В.В. Менопауза та остеопороз / В.В. Поворознюк, Н.В. Григор'єва // Мистецтво лікування. - 2005. - № 10. - С. 42-47.
- Ражинская Л. Я. Соли кальция в профилактике и лечении остеопороза / Л. Я. Ражинская // Остеопороз и остеопатии. - 1998. - № 1. - С. 43-45.
- Рыбалко Л.М. Роль остеоссоциирован-



- ных гормонов в патогенезе остеопороза у женщин / Л.М. Рыбалко, С.В. Зяблицев, О.В. Синяченко // Травма. - 2011. - Т. 12, № 1. - С. 11-15.
- Угай Л.Г. Витамин D и болезни органов дыхания: молекулярные и клинические аспекты / Л.Г. Угай, Е.А. Кочеткова, В.А. Невзорова // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - № 3. - С. 115-120.
- Ячник А.И. Донатор оксида азота в терапии больных ХОЗЛ / А.И. Ячник // Укр. пульмонологічний журнал. - 2012. - № 2. - С. 33-34.
- Association of vitamin D binding protein variants with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease / L.H. Shen, X.M. Zhang, D.J. Su [et al.] // J. Int. Med. Res. - 2010. - Vol. 38, № 3. - P. 1093-1098.
- Black P.N. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey / P.N. Black, R. Scragg // Chest. - 2005. - Vol. 128. - P. 3792-3798.
- Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D / C.B. Franco, G. Paz-Filho, P.E. Gomes [et al.] // Osteoporosis Int. - 2009. - Vol. 20, № 11. - P. 1881-1887.
- Gilbert C.R. Vitamin D deficiency and chronic lung disease / C.R. Gilbert, S.M. Arum, C.M. Smith // Can Respir. J. - 2009. - Vol. 16, № 3. - P. 75-80.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) / Global strategy for diagnosis, management and prevention of obstructive pulmonary disease [Электронный ресурс]. - Режим доступа: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/COLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/COLD_Report_2011_Feb21.pdf).
- Hughes D.A. Vitamin D and respiratory health [Text] / D.A. Hughes, R. Norton // Clinical and Experimental Immunology. - 2009. - Vol. 158, № 3. - P. 20-25.
- Lips P. Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications / P. Lips // Endocrine Reviews. - 2001. - Vol. 22. - P. 477-501.
- Madsen H. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population based database study / H. Madsen, K. Brixen, J. Hallas // Clin Respir J. - 2010. - Vol. 4, № 1. - P. 22-29.
- Morley P. Parathyroid hormone: an anabolic treatment for osteoporosis [Text] / P. Morley, J.F. Whitfield, G.E. Willick // Curr. Pharm. - 2001. - Vol. 7(8). - P. 671-687.
- Regulatory T cells, inflammation and the allergic response: the role of glucocorticoids and vitamin D [Text] / S. Dimeloe, A. Nanzer, K. Ryanna [et al.] // J Steroid. Biochem. Mol. Biol. - 2010. - Vol. 120. - P. 86-95.
- Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism are common complications in patients with peripheral arterial disease / A. Fahrleitner, H. Dobnig, A. Oberosterer [et al.] // J. Gen. Int. Med. - 2002. - Vol. 17. - P. 663-669.
- Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene [Text] / W. Janssens, R. Bouillon, B. Claes [et al.] // Thorax. - 2010. - Vol. 65. - P. 215-220.
- Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study [Text] / K.M. Kunisaki, D.E. Niewoehner, R.J. Singh [et al.] // Eur. Respir. J. - 2011. - Vol. 37, № 2. - P. 238-243.

**Масик Н.П.**

#### ВИТАМИН-D - ДЕФИЦИТ/НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

**Резюме.** Проведенные исследования дают основание утверждать, что нарушение метаболизма костной ткани у больных ХОЗЛ, происходят на фоне дефицита витамина D и повышенного образования паратиреоидного гормона. Интенсивность этих изменений находится в прямой зависимости от возраста больных ХОЗЛ и наличия вредных привычек.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), метаболизм костной ткани, дефицит витамина D, остеопороз.

**Masik N.P.**

#### VITAMIN-D - DEFICIENCY/INSUFFICIENCY IN PATIENS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

**Summary.** The data of present study have provided evidence to assert that bone metabolism impairment in COPD patients are characterized by a vitamin D deficiency and suppression parathyroid hormone synthesis. The intensity of these changes has a direct correlation to the age of patients with COPD and the presence of harmful habits.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bone metabolism, vitamin D, osteoporosis.

Стаття надійшла до редакції 12.10.2012р.

© Лисенко Д.А., Данилюк І.І., Сергеев С.В.

УДК: 616.155.194-581:614.253.8-008.1

**Лисенко Д.А.\***, **Данилюк І.І.\***, **Сергеев С.В.\***

\*Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра внутрішніх хвороб №2 (курс гематології) (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018); \*Вінницька обласна лікарня ім. М.І. Пирогова, гематологічне відділення (вул. Пирогова, 54, м. Вінниця, Україна, 21018); \*Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра фармації (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## ГЕНДЕРНІ ТА ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ АНЕМІЇ НА ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ МІЕЛОПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

**Резюме.** В статті представлені результати дослідження впливу анемії на показники якості життя у хворих на хронічні мієлопроліферативні захворювання відносно вікових та гендерних особливостей. Встановлено, що суттєвіше анемія по-

гірше якість життя у чоловіків та осіб старшого віку. Обговорюється необхідність індивідуального підходу до корекції анемії у хворих з урахуванням віку та статі.

**Ключові слова:** хронічні мієлопроліферативні захворювання, анемія, якість життя.

### Вступ

Анемія при хронічних мієлопроліферативних захворюваннях (ХМПЗ) є одним із найпоширеніших синдромів, що суттєво обтяжують стан пацієнта, погіршують його якість життя та є негативним фактором прогнозу [Hitoshi et al., 2010]. В патогенезі анемії при ХМПЗ відіграють суттєву роль різноманітні чинники [Tefferi, 2008] що, в результаті, негативно впливають на еритропоез та викликають зниження рівня гемоглобіну і, відповідно, гіпоксичний стан.

Для корекції анемії запропоновано [Efficace et al., 2007]: застосування трансфузій препаратами крові (відмиті еритроцити, еритроцитарна маса); глюкокортикостероїди при остеомієлофіброзі; перспективним напрямком є застосування рекомбінантного людського еритропоетину [Scherber, 2011]. Але існує ряд невирішених питань, що заважають ефективній корекції анемії при ХМПЗ, це зокрема: з якого рівня гемоглобіну слід розпочинати корекцію анемії, до яких меж. Тобто невстановлена потреба пацієнта в компенсації гіпоксичного стану. Відомо, що анемічний синдром по різному переноситься при різних станах та захворюваннях при тому ж рівні гемоглобіну [Spivak et al., 2009]. Також існують і гендерні та вікові розбіжності впливу анемії на стан життєдіяльності пацієнта, що зумовлено фізіологічними особливостями. При багатьох онкогематологічних захворюваннях проводилась оцінка впливу анемії на ЯЖ [Ионова, 2009; Ross, Fahrback, 2003; Schwartz, 2007; Yip et al., 2012], але при ХМПЗ існують одиничні подібні дослідження [Spivak et al., 2009]. Не вивчався вплив анемії на якість життя хворих з хронічними мієлопроліферативними захворюваннями, взаємоз'язок анемічного синдрому із різними аспектами функціонування пацієнта, вплив коригуючої терапії. Застосування оцінки ЯЖ для тестування впливу анемії на пацієнтів з ХМПЗ дозволить стандартизувати корекцію анемічного синдрому.

*Мета* дослідження дослідити вплив анемії на якість життя хворих на ХМПЗ з урахуванням вікових та статевих розбіжностей.

### Матеріали та методи

Було проведено комплексне обстеження 72 пацієнтів з ХМПЗ, у яких була наявна анемія і які знаходились на обстеженні та лікуванні в гематологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні і отримували допомогу згідно протоколів надання медичної допомоги МОЗ України [www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20100630\\_647.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100630_647.html).

Серед пацієнтів було 36 хворих на ідіопатичний мієлофіброз (ІМФ) та 36 на хронічний мієлолейкоз (ХМЛ), серед них: 35 чоловіків (20 - ІМФ, 15 - ХМЛ) і 37 жінок (22 - ІМФ та 15 - ХМЛ), відносно віку: 36 -

старше 60 років, 36 - молодше.

Окрім стандартного клініко-лабораторного дослідження нами проводилась оцінка ЯЖ за запропонованим нами опитувальником, сформованим згідно загальноприйнятих критеріїв.

Статистична обробка отриманих даних проводилась в пакеті програм Біостатистика з використанням критерію Стюдента та Мана-Вілкоксона Уїтні.

### Результати. Обговорення

Вплив анемії на показники ЯЖ при ХМПЗ за нашими даними (таблиці 1, 2) мали виразні гендерні та вікові розбіжності які виявились суттєвими при I-II ступенях важкості анемії, що вперше зафіксовані у хворих на ХМПЗ.

Виявлені нами гендерні розбіжності впливу анемії на показники ЯЖ пацієнтів з ХМПЗ можемо пояснити більшою фізіологічною адаптованістю жіночого організму до гіпоксичного стану. Дана адаптація має свої резерви, на що вказує суттєве і однакове як у чоловіків і у жінок зниження показників ЯЖ в III ступені анемії (рис. 1).

Встановлені нами статеві розбіжності у впливі анемії на ЯЖ виявлялись іншими дослідниками при захворюваннях нирок, інших патологічних станах [Duncan, Levin, 2005; Fox, Jorde, 2005], але даних про гендерні відмінності на фоні анемії у пацієнтів з ХМПЗ нами не виявлено.

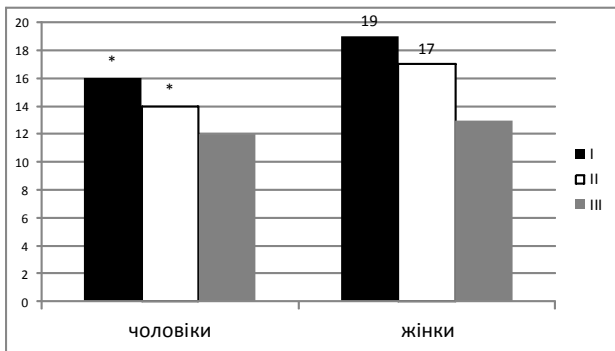
Дані нашого дослідження можуть стати підґрунтям до застосування цільової корекції анемії у хворих на ХМПЗ, що має бути враховане при складанні терапевтичних рекомендацій та настанов.

Корекція анемії регламентована в сучасних протоколах не враховує статеві розбіжності виявлені нами, хоча при багатьох негематологічних захворюваннях виявлені закономірності завжди [Straus et al., 2006; Mueller, Seifried, 2006] приймаються до уваги при ко-

**Таблиця 1.** Вплив анемії на якість життя хворих на ХМПЗ відносно гендерних ознак.

| Показник ЯЖ (бали) | Анемія I ступеню важкості (n=24) |                | Анемія II ступеню важкості (n=28) |                | Анемія III ступеню важкості (n=20) |               |
|--------------------|----------------------------------|----------------|-----------------------------------|----------------|------------------------------------|---------------|
|                    | Ч (n=12)                         | Ж (n=12)       | Ч (n=13)                          | Ж (n=15)       | Ч (n=10)                           | Ж (n=10)      |
| ФФ                 | 5                                | 6              | 5                                 | 6              | 4                                  | 4             |
| РФ                 | 5                                | 6              | 5                                 | 5              | 4                                  | 4             |
| СФ                 | 6                                | 7              | 4                                 | 6              | 4                                  | 5             |
| ЗЯЖ                | 16<br>(15-16)                    | 19*<br>(18-20) | 14<br>(13-15)                     | 17*<br>(16-18) | 12<br>(11-13)                      | 13<br>(12-13) |

**Примітки:** 1. Ч - чоловіки, Ж - жінки; 2. \* - статистично достовірна різниця між показниками чоловіків і жінок.



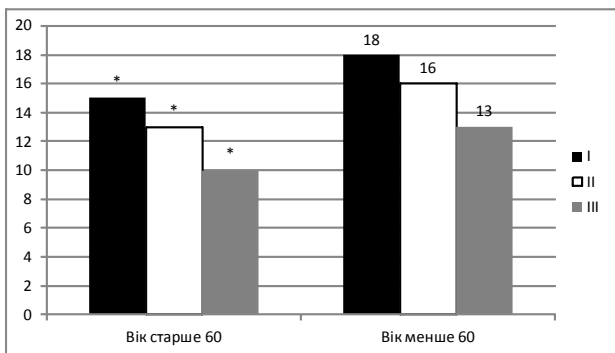
**Рис. 1.** Гендерні особливості оцінки ЯЖ в залежності від ступеню анемії.

**Примітка.** \* - статистично достовірна розбіжність із показниками групи жінок з тим же ступенем анемії ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 2.** Вплив анемії на якість життя хворих на ХМПЗ відносно віку.

| Показник ЯЖ | Анемія I ступеню важкості (n=28) |             | Анемія II ступеню важкості (n=26) |             | Анемія III ступеню важкості (n=20) |             |
|-------------|----------------------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|------------------------------------|-------------|
|             | A (n=12)                         | B (n=13)    | A (n=14)                          | B (n=13)    | A (n=10)                           | B (n=10)    |
| ФФ          | 5                                | 6           | 5                                 | 5           | 3                                  | 4           |
| РФ          | 5                                | 6           | 4                                 | 5           | 4                                  | 4           |
| СФ          | 5                                | 6           | 4                                 | 6           | 3                                  | 5           |
| ЗЯЖ         | 15 (14-16)                       | 18* (17-19) | 13 (12-14)                        | 16* (14-17) | 10 (9-11)                          | 13* (11-14) |

**Примітки:** 1. А - пацієнти віком старше 60 років, В - пацієнти до 60 років; 2. \* - статистично достовірна різниця між показниками груп А і В.



**Рис. 2.** Оцінка впливу анемії на якість життя пацієнтів з ХМПЗ в залежності від віку.

**Примітка:** \* - статистично достовірна різниця між показниками з групи пацієнтів з ХМПЗ молодше 60 років.

рекції анемії.

Нагадаємо що навіть в нормі рівень гемоглобіну у чоловіків та жінок є різним - 130-160 г/л та 120-140 г/л відповідно, що пояснюється різним рівнем тестостерону та, вторинно, різним рівнем еритропоетину, який вищий у чоловіків [Quinn et al., 2011]. Існуючі терапевтичні рекомендації не диференціюють дозу еритропоетину відносно статі, хоча логічно припустити, що для чоловіків і жінок ефективні дози можуть мати різні значення. Можемо припустити, що для корекції анемії

ічного синдрому у чоловіків треба досягати більш вищих цільових рівнів гемоглобіну ніж у жінок для забезпечення такого ж рівня показників ЯЖ.

Також нами виявлені і вікові розбіжності у впливі анемії на показники ЯЖ у пацієнтів з ХМПЗ (таблиця 2). Встановлено, що у людей старшого віку - старше 60 років, анемія більш суттєво впливає на показники ЯЖ особливо при важкому (III) ступені.

Виявлені розбіжності зафіксовані при будь якій ступені важкості анемії і вказують на виснаження адаптаційних можливостей в організмі людей похилого віку, та наявність численних патологій ССС, які посилюються на фоні анемії. Ця коморбідність присутня у кожного пацієнта старшого віку але рідко враховується при корекції анемії даного контингенту.

Погіршення адаптаційних можливостей людей старшого віку призводить до комплексного зниження показників ЯЖ при всіх ступенях важкості анемії і вимагають невідкладної корекції, оскільки безпосередньо загрожують життю пацієнта. За даними багатьох досліджень [Caillet et al., 2011; Kurtz et al., 2010] присвячених дослідженню анемії у людей похилого віку, анемія є предиктором скорочення тривалості життя навіть при відсутності онкогематологічного захворювання.

При ХМПЗ анемія є ознакою прогресування захворювання пов'язана, переважно, із ураженням кісткового мозку і витісненням нормальних клітин еритропоєзу, запас яких в похилому віці скорочується фізіологічно. Як і функціонування кісткового мозку. Тому є необхідним враховувати дані фізіологічні особливості похилого віку при корекції анемії.

Встановлені нами закономірності впливу анемії в залежності від віку (рис. 2) вказують на необхідність цільової корекції анемічного синдрому з врахуванням показників ЯЖ пацієнта та ступеню важкості анемії.

Вікові особливості адаптації організму до гіпоксії також вказують на те, що чим вищий ступінь анемії тим нижчі показники життєдіяльності організму, що вимагає нагальної та дієвої корекції анемії, не зважаючи на кількісні показники рівня гемоглобіну.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Враховуючи отримані дані можемо припустити, що анемія при однакових параметрах рівня гемоглобіну по різному впливає на пацієнта в залежності від віку і статі, що вимагає індивідуального підходу до корекції, враховуючи показники ЯЖ. Нами вперше встановлено залежність впливу анемії на якість життя пацієнтів з хронічними мієлопроліферативними захворюваннями, на фоні корекції та відносно статі і віку. Показано, що корекцію анемії треба проводити комплексно, враховуючи показники якості життя.

Перспективою подальших досліджень є розробка схем корекції анемії у хворих на ХМПЗ з врахуванням статевих та гендерних особливостей.

**Список літератури**

- Ионова И.И. Концептуальные и методологические аспекты исследования качества жизни в онкогематологии: автореф дис. на соискание степени д-ра биол. наук: спец 14.00.29 "Здравоохранение. Медицинские науки. Онкология. Онкогематология" / И.И. Ионова. - Москва, 2009. - 35 с.
- Caillet P. 6/7. Malignant hematological diseases in the elderly / P. Caillet, E. Paillaud, J. Dupuis // Soins Gerontol. - 2011. - № 87. - P. 45-46.
- Duncan J.A. Sex, haemoglobin and kidney disease: new perspectives / J.A. Duncan, A. Levin // Eur J. Clin. Invest. - 2005 - 35. - P. 52-57.
- Fox M.T. Anemia, chronic heart failure, and the impact of male vs. female gender / M.T. Fox, U.P. Jorde // Congest Heart Fail. - 2005. - № 11(3) - P. 129-32.
- Functional assessment in older people / [Quinn T.J., McArthur K., Ellis G., Stott D.J.] // BMJ. - 2011. - № 22. - 343 p.
- Geriatric oncology, general practitioners and specialists: current opinions and unmet needs / [Kurtz J.E., Heitz D., Enderlin P. et al.] // Crit Rev Oncol Hematol. - 2010. - № 75(1). - P. 47-57.
- Health-related quality of life and symptom assessment in clinical research of patients with haematological malignancies: where are we now and where do we go from here? / [Efficace F., Novik A., Vignetti M. et al.] // Haematologica. - 2007. - № 92. - P. 1596-1598.
- Hitoshi Y. The current status and the future of JAK2 inhibitors for the treatment of myeloproliferative diseases / Y. Hitoshi, N. Lin, D.G. Payan // Int. J. Hematol. - 2010. - № 91(2). - P. 189-200.
- Mueller M.M. Blood transfusion in Europe: basic principles for initial and continuous training in transfusion medicine: an approach to an European harmonisation / M.M. Mueller, E. Seifried // Transfus Clin Biol. - 2006. - № 13(5). - P. 282-285.
- Quality-of-life and health benefits of early treatment of mild anemia: a randomized trial of epoetin alfa in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies / [Straus D.J., Testa M.A., Sarokhan B.J et al.] // Cancer. - 2006. - 107. - P. 1909-1917.
- Ross S.D. The effect of anemia treatment on elected health-related quality-of-life domains: A systematic review / S.D. Ross, K. Fahrback // Frame Detal Clin Ther. - 2003. - № 25. - P. 1786-1805.
- Scherber R. Future therapies for the myeloproliferative neoplasms / R. Scherber, R.A. Mesa // Curr Hematol Malig Rep. - 2011. - № 6(1). - P. 22-27.
- Schwartz R.N. // Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols / R.N. Schwartz // Am. J. Health Syst Pharm. - 2007. - № 1;64. - P. 5-13.
- Spivak J.L. Anemia management in oncology and hematology / J.L. Spivak, P. Gasc?n, H. Ludwig // Oncologist. - 2009. - № 14. - P. 43-56.
- Tefferi A. Primary myelofibrosis / A. Tefferi // Cancer Treat Res. - 2008. - № 142. - P. 29-49.
- Yip W.K. Reliability, validity and feasibility of quality of life instruments for adult patients with cancer undergoing chemotherapy: result from a systematic review / W.K. Yip, S.Z. Mordiffi, E. Ang // Int. J. Evid Based Healthc. - 2012. - № 10(1). - P. 27-52.

**Лысенко Д.А.**

**ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ АНЕМИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования влияния анемии на показатели качества жизни у больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями относительно возрастных и гендерных особенностей. Установлено, что существеннее анемия ухудшает качество жизни у мужчин и лиц старшего возраста. Обсуждается необходимость индивидуального подхода к коррекции анемии у больных с учетом возраста и пола.

**Ключевые слова:** хронические миелопролиферативные заболевания, анемия, качество жизни.

**Lysenko D.A.**

**GENDER AND AGE CHARACTERISTICS OF ANEMIA IN QUALITY OF LIFE PATIENTS WITH CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES**

**Summary.** The paper presents the results of study of the effect of anemia on quality of life in patients with chronic myeloproliferative disease relative to age- and gender-specific. Found that significantly, anemia affects the quality of life in men and the elderly. We discuss the need for an individual approach to the correction of anemia in patients with regard to age and sex.

**Key words:** chronic myeloproliferative disease, anemia, quality of life.

Стаття надійшла до редакції 23.10.2012 р.

© Палапа В.В.

УДК: 618.17-008.8-084.

**Палапа В.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра акушерства та гінекології №2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

**СТАН ГІДРАТАЦІЇ ТКАНИН У ЖІНОК РАНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З НАБРЯКОВОЮ ФОРМОЮ ПЕРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМУ (ПМС)**

**Резюме.** У статті наведено дані аналізу клінічного та лабораторного обстеження 48 жінок з скаргами на зміну з боку центральної нервової системи та внутрішніх органів, що виникають в другу половину менструального циклу, більшість з яких характерні для набрякової форми передменструального синдрому (ПМС). Встановлено, що у 36% хворих зустрілися

симптоми, що характеризують набрякову форму ПМС. Підвищену затримку рідини в організмі було підтверджено методом імпедансометрії на частотах у 50 і 500 кГц, та виявлено збільшення позаклітинного сектору у другу фазу менструального циклу, що свідчить про один з патогенетичних механізмів набрякової форми передменструального синдрому.

**Ключові слова:** передменструальний синдром, набряки, гідратація тканин.

### Вступ

ПМС - один із найбільш поширених нейроендокринних синдромів, частота якого варіабельна і в середньому становить 25-75% [Манухин и др., 2001; Сметник, Тумилович, 2003]. За даними деяких авторів ті, чи інші його прояви зустрічаються у 95% жінок репродуктивного віку, причому більше 35% з них вдаються до прийому медикаментів [Freeman, Halbreich, 1998].

Дані літератури, в основному, стосуються особливостей перебігу та терапії ПМС у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку. При більш детальному вивченні виявлено, що у віці 19-29 років ця патологія зустрічається у 20% жінок, у 30-39 років - у 47%, після 40 років до 55% жінок з регулярними місячними [Марторано и др., 1998]. Однак в останні роки стали з'являтися відомості про збільшення частоти синдрому у жінок більш молодого віку - 20-30 років [Ткаченко, Ильина, 1992].

Не існує єдиного уявлення про механізм виникнення передменструального синдрому. Найбільш поширеним є припущення про гормональні порушення, на фоні вродженої або набутої недостатності гормональної регуляції гіпоталамо-оваріальної системи [Татарчук, Сольский, 2003; Tatarchuk et al., 1999].

Також широко висвітлені уявлення про те, що в основі розвитку даного захворювання лежить порушення співвідношення між вмістом естрогенів і прогестерону в сторону гіперестрогенії. При цьому естрогени викликають затримку натрію і рідини в міжклітинному просторі, що призводить до появи таких симптомів як набряклість, болючість молочних залоз, метеоризм, головний біль та ін. [Bertone-Johnson et al., 2005]. Естрогени стимулюють секрецію пролактину як безпосередньо так і через гіпоталамус, який, будучи модулятором дії багатьох гормонів, сприяє натрійзатримуючому ефекту альдостерону і антидіуретичній дії вазопресину. Прогестерон, пригнічуючи канальцеву реабсорбцію, проявляє таким чином натрійдіуретичний ефект. Тому при гіпопрогестеронемії відбувається затримка рідини в міжклітинному просторі і розвиток набряків [Сметник, Тумилович, 2003; Татарчук, Сольский, 2003].

Однією з поширених теорій патогенезу ПМС є теорія "водної інтоксикації", в основі якої лежить порушення водно-сольового обміну. Але до теперішнього часу дискутується питання про те, чи це є наслідком затримки рідини в організмі, або її перерозподілу між клітинною та позаклітинною рідинами. Перерозподіл рідини в організмі пояснюється нейроендокринними порушеннями з активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [Сметник, Тумилович, 2003].

Таким чином, при ПМС розвивається змішана дисгідрія: позаклітинна гіпергідратація і внутрішньоклітинна

гіпогідратація, що призводить до гіперволемії, збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК), збільшення серцевого викиду, підвищення артеріального і центрального венозного тиску, набряку мозку, підвищення внутрішньочерепного та внутрішньоочного тиску, гіпоксії клітин, головного болю, сонливості, дратівливості, агресивності, депресії, безсонні, порушенні харчової поведінки, зниженні лібідо та інших нервово-психічних розладів. Крім того, у зв'язку з гіперосмолярністю плазми крові і гіпогідратації клітин, розвивається сильна спрага, що призводить до додаткового надходження води, що погіршує стан пацієнтки і може призвести у тяжких випадках до гіперосмолярного синдрому [Сметник, Тумилович, 2003].

У даний час в клінічній практиці стали широко використовуватися неінвазивні методи дослідження багатьох параметрів життєдіяльності організму. Більшість сучасних неінвазивних методів дозволяє проводити динамічний контроль за станом функціональних систем організму в режимі реального часу. Такий інтерес клініцистів в першу чергу обумовлений високою можливістю апаратно-програмних систем, безпекою для хворого, розгорнутою інформацією з інтерпретацією отриманих даних [Николаев и др., 2004].

Одним із таких методів є метод біоімпедансометрії, що використовують у клінічній практиці для неінвазивної оцінки динаміки вмісту клітинної та позаклітинної рідини, що є дуже актуально при набряковій формі ПМС. Основи даної методики базуються на визначенні активного і реактивного електричного опору організму на різних частотах, яке дозволяє визначити стан гідратації тканин як внутрішньоклітинної так і позаклітинної складової [Николаев и др., 2004].

Багатовекторність патогенезу, складність і різноманітність клінічних проявів набрякової форми ПМС, велика поширеність, відсутність уніфікованих підходів до діагностики та лікування, діаметрально протилежні трактування розвитку даної патології, потребують системного підходу до уточнення механізму впливу різних етіологічних факторів, розробки і оптимізації методів діагностики та лікування набрякової форми ПМС у жінок раннього репродуктивного віку.

*Мета дослідження:* оцінити стан гідратації тканин у взаємозв'язку з клінічною симптоматикою при набряковій формі ПМС у жінок раннього репродуктивного віку.

### Матеріали та методи

Відповідно до поставленої мети проведено клініко-лабораторне обстеження 48 жінок раннього репродуктивного віку, з 18 до 25 років, які звернулися за медичною допомогою до центру репродуктивного здоров'я

та планування сім'ї Рівненського обласного лікувально-діагностичного центру імені Поліщука (РОКЛДЦ), зі скаргами на зміни з боку центральної нервової системи та внутрішніх органів, що виникають у другу половину менструального циклу.

Основним джерелом інформації, крім облікової медичної документації, була спеціально розроблена анкета, яка передбачала більш поглиблене вивчення гінекологічного статусу обстежених жінок, ультразвукових особливостей ендометрію, яєчників і молочних залоз, стану гідратації тканин. Верифікація симптомів ПМС які пред'являли хворі, проводилася згідно класифікації В.П. Сметник [Сметник, Тумилович, 2003].

Об'єктивний стан хворих, клінічне обстеження проводили рутинними методами відповідно до загальноприйнятими принципів обстеження.

Вимірювали зріст, масу тіла, розраховували індекс маси тіла (ІМТ), за формулою Кетле -  $IMT = m/h^2$ , де  $m$  - маса тіла в кілограмах,  $h$  - зріст у метрах, вимірюється в  $kg/m^2$ , проводили огляд шкірних і видимих слизових покривів, вимірювали температуру тіла і артеріальний тиск.

Гінекологічне обстеження було проведено загальноприйнятими методами діагностики гінекологічної патології: збором акушерсько-гінекологічного анамнезу, клініко-лабораторними методами, гормональними та інструментальними обстеженнями.

У фолікулярну (група 1) і лютеїнову (група 2) фази менструального циклу було проведено дослідження показників електричного опору тканин з допомогою приладу для визначення співвідношення стану гідратації тканин ІСГТ-01 виробництва НВО "Рема", Україна, м. Львів. Методика вимірювання об'єму рідин за допомогою ІСГТ-01 базується на визначенні величини електричного опору тканин на частотах у 50 кГц ( $Z_n$ ) і 500 кГц ( $Z_v$ ), що дозволяє встановити як загальні об'єми рідини так і позаклітинний сектор [Николаев и др., 2004].

Результати обстежень оброблені з використанням методів варіаційної статистики, прийнятими в медицині та біології, з використанням стандартного пакету програм [Реброва, 2006].

### Результати. Обговорення

При дослідженні фізикальних порушень виявлено, що вони відзначалися у всіх обстежених. Так підвищення апетиту, тяга до солодкого, що призводило до переїдання, спостерігалось в 68,6% хворих. Важкість і набряк кінцівок, особливо в кінці дня, спостерігалися в 74,4% обстежених. Набряк і болючість молочних залоз, перед місячними, відзначали 72,8% пацієнток. Головний біль відзначався у 21,5%, в 16,2% - спостерігалася нудота / блювання, а в 4,0% осіб мали місце симпато-адреналові кризи.

У ході дослідження було встановлено, що у пацієнток раннього репродуктивного віку, які перебували під наглядом з приводу набрякової форми передменструального синдрому, виявлено середнє значення індексу

маси тіла (ІМТ) у першу фазу циклу  $23,27 \pm 2,35 m/h^2$ , та в другу  $23,46 \pm 2,38 m/h^2$ , вага тіла збільшилась з  $62,04 \pm 7,81 kg$  у фолікулярну фазу, до  $62,53 \pm 7,88 kg$  у лютеїнову фазу. Причому як індекс маси тіла, так і маса тіла при цьому не мали істотних відмінностей ( $p > 0,05$ ).

При більш детальному вивченні стану обстежених пацієнток шляхом біоімпедансометрії було встановлено, що активний опір ( $Z_n$ ) у першу фазу менструального циклу ( $1,60 \pm 0,99 kOm$ ) був більший, ніж у другу ( $1,54 \pm 0,95 kOm$ ), що теж статистично достовірно не відрізнялося, і свідчить про незначне збільшення гідрофільності тканин. Значення ж реактивного опору ( $Z_v$ ), який відтворює внутрішньоклітинний стан, і в першу ( $0,82 \pm 0,05$ ) і в другу фазу ( $0,81 \pm 0,04$ ) залишалися практично однаковими.

При перетворенні отриманих даних за допомогою формул, зазначених в керівництві виробника приладу, були отримані показники об'єму загальної рідини організму (ЗР), внутрішньоклітинної (ВНР) і позаклітинної рідини (ПКР), які представлені в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, в другу фазу менструального циклу протягом одного менструального циклу відзначалося збільшення маси тіла в середньому на  $0,49 \pm 0,11 kg$ , а загальної рідини на  $0,27 \pm 0,02 l$ , що мало сильну корелятивну залежність ( $r=0,82$ ). При цьому, об'єм внутрішньоклітинної рідини зменшився на  $0,21 \pm 0,03 l$ , а об'єм позаклітинної рідини збільшився на  $0,48 \pm 0,05 l$ , зазначені зміни також мали щільні кореляційні залежності ( $r=0,89$ ).

Зазначені факти вказують на те, що в обстежуваних жінок існує схильність до затримки рідини в тканинах, переважно за рахунок накопичення позаклітинної рідини і незначної втрати внутрішньоклітинної складової. Зазначені факти є відповіддю на питання про те, чи набрякова форма ПМС є наслідком затримки рідини в організмі, чи наслідком її перерозподілу між клітинною та позаклітинною рідинами [Сметник, Тумилович, 2003], що і стане основою у вирішенні питання ефективного лікування зазначеної патології.

Таблиця 1. Показники гідратації організму.

| №  | Показник                                   | 1 фаза МЦ        | 2 фаза МЦ        | Різниця          |
|----|--|------------------|------------------|------------------|
| 1. | Зріст (м)                                  | $1,63 \pm 4,99$  | $1,63 \pm 4,99$  | -                |
| 2. | Вага (кг)                                  | $62,04 \pm 7,81$ | $62,53 \pm 7,88$ | $+0,49 \pm 0,11$ |
| 3. | ІМТ ( $m/h^2$ )                            | $23,27 \pm 2,35$ | $23,46 \pm 2,38$ | $+0,19 \pm 0,03$ |
| 4. | Активний опір $Z_n$ (кОм)                  | $1,60 \pm 0,99$  | $1,54 \pm 0,95$  | $-0,06 \pm 0,04$ |
| 5. | Реактивний опір $Z_v$ (кОм)                | $0,82 \pm 0,05$  | $0,81 \pm 0,04$  | $-0,01 \pm 0,01$ |
| 6. | Об'єм загальної рідини (ЗР) (л)            | $34,08 \pm 2,90$ | $34,35 \pm 2,95$ | $+0,27 \pm 0,02$ |
| 7. | Об'єм позаклітинної рідини (ПКР) (л)       | $12,07 \pm 1,20$ | $12,55 \pm 1,25$ | $+0,48 \pm 0,05$ |
| 8. | Об'єм внутрішньоклітинної рідини (ВНР) (л) | $22,01 \pm 2,43$ | $21,80 \pm 2,44$ | $-0,21 \pm 0,03$ |

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Однією з поширених теорій патогенезу набрякової форми передменструального синдрому є теорія "водної інтоксикації", в основі якої лежать нейроендокринні порушення та порушення водно-солевого обміну.

2. Серед хворих на набрякову форму ПМС у всіх досліджуваних жінок відзначаються фізикальні порушення.

3. Встановлено зниження реактивного опору і збільшення активного опору тканин у всіх обстежуваних з набряковою формою ПМС у II фазу циклу.

4. Об'єктивний аналіз водних секторів показав наявність щільних кореляційних залежностей між збільшенням маси тіла і накопиченням загальної та позаклітинних рідин, що свідчить про перерозподіл рідини у бік позаклітинного і незначного зменшення внутрішньоклітинного сектору рідини.

Виявлені зміни у жінок раннього репродуктивного віку з набряковою формою ПМС у вигляді порушення балансу водних секторів за рахунок накопичення рідини у позаклітинному просторі дають підстави для проведення подальшої розробки лікувально-діагностичного комплексу корекції та профілактики даної патології.

### Список літератури

- Манухин И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. - М.: МИА, 2001. - 169 с.
- Марторано Дж. Предменструальный синдром / Дж. Марторано А. Морган, У. Фрайер. - СПб.: Комплект, 1998. - 173 с.
- Полисегментные методы в БИА / [Николаев Д.В., Пушкин С.В., Гвоздикова Е.А., Смирнов А.В.] // Главный клинический госпиталь МВД России. Шестая научно-практическая конференция, 2004. - М. - С. 115-127.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О.Ю. Реброва. - М.: Медиа Сфера, 2006. - 312 с.
- Сметник В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович // Рук-во для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. - М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2003. - 347 с.
- Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. - К.: Заповіт, 2003. - 200 с.
- Ткаченко Н.М. Общие принципы патогенеза вегетососудистых и психоэмоциональных расстройств в динамике менструального цикла и методические подходы к их изучению / Н.М. Ткаченко, Э.М. Ильина // Акушерство и гинекология. - 1992. - № 1. - С. 51-54.
- Calcium and vitamin D intake and risk of incident premenstrual syndrome / [Bertone-Johnson E.R., Hankinson S.E., Bendich A. Johnson S. R. et al.] // Arch. Intern. Med. - 2005. - Vol. 165, № 12. - P. 46-52.
- Freeman E.W. Premenstrual syndromes / E.W. Freeman, U. Halbreich // Psychopharmacol Bull. - 1998. - Vol. 34, № 3. - P. 291-295.
- The Premenstrual syndrome in different age groups / [Tatarchuk T.F., Solsky J.P., Shevchuk T.V., Bodryagova O.I. et al.] // Climacteric J. of the International Menopause Society. - 1999. - Vol. 2. - № 1. - P. 163.

**Палапа В.В.**

#### СОСТОЯНИЕ ГИДРАТАЦИИ ТКАНЕЙ У ЖЕНЩИН РАННЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОТЕЧНОЙ ФОРМОЙ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА (ПМС)

**Резюме.** В статье приведены данные анализа клинического и лабораторного обследования 48 женщин с жалобами на изменения со стороны центральной нервной системы и внутренних органов, возникающих во вторую половину менструального цикла, большинство из которых характерны для отеочной формы предменструального синдрома (ПМС). Установлено, что у 36% больных встречались симптомы, характеризующие его отеочную форму ПМС. Повышенную задержку жидкости в организме было подтверждено методом импедансометрии на частотах в 50 и 500 кГц, и установлено увеличения внеклеточной жидкости, что свидетельствует об одном из патогенетических механизмов отеочной формы предменструального синдрома.

**Ключевые слова:** предменструальный синдром, отеки, гидратация тканей.

**Palapa V.V.**

#### CONDITION OF TISSUE HYDRATION OF WOMEN OF EARLY REPRODUCTIVE AGE WITH EDEMATOUS FORM OF PREMENSTRUAL SYNDROME (PMS)

**Summary.** The article contains the data of the analysis of clinical and laboratory examination of 48 women with complaints of changes from the part of central nervous system and internals, which appear in the second half of the menstrual cycle, and the most of them are definitive for the edematous form of premenstrual syndrome (PMS). There is established that 36% of the patients with the premenstrual syndrome met the symptoms which define its edematous form. The increased fluid retention was confirmed by the impedancemetry method on the frequencies of 50 and 500 kHz, the increase in the extracellular fluid, that can testify about one of the pathogenic mechanisms of symptomatology of premenstrual syndrome edematous form.

**Key words:** premenstrual syndrome, edema, tissue hydration.

Стаття надійшла до редакції 15.10.2012р.

© Барало Р.П.

УДК: 616.24-002-08:615.015

**Барало Р.П.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова кафедра клінічної фармації і клінічної фармакології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## ВІДХАРКУЮЧА ТЕРАПІЯ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

**Резюме.** Проведено аналіз 217 історій хвороб пацієнтів пульмонологічного відділення Вінницької обласної лікарні імені М.І. Пирогова із такими захворюваннями, як - пневмонія, ХОЗЛ, і хронічний необструктивний бронхіт (ХНБ), що отримували відхаркуючі лікарські засоби. Найбільш часто хворим призначались мукорегулятори, муколітики та гвайфенезин у вигляді моно- чи комбінованої терапії. Тривалість курсів лікування даними ліками не перевищувала 10-12 днів. Помилковим було призначення хворим одночасно протикашлевих та відхаркуючих ЛЗ (препарат туссин плюс, кодесан), чи комбінації протикашлевого та Н1-гістаміноблокатора (препарат кофекс). Комбінація лазолвану із АЦЦ та гвайфенезином несе ризики наростання бронхообструкції у пацієнтів із ХОЗЛ. Виявили ефекти поліпрагмації - у вигляді призначення одночасно двох мукорегуляторів - комбінація мілістану із аскорилом, та двох мукорегуляторів із двома муколітиками - комбінація лазолвану із АЦЦ і мілістаном.

**Ключові слова:** пневмонія, ХОЗЛ, хронічний необструктивний бронхіт, відхаркуючі препарати.

### Вступ

При запаленні респіраторного тракту змінюється як існий склад бронхіального секрету: збільшується синтез нейтральних і знижується продукція кислих муцинів, зменшується вміст води. Секрет стає в'язким, що значно погіршує його текучість. Цьому сприяє і виникнення між молекулами муцинів дисульфідних містків і водневих, електростатичних зв'язків. Посилюється ефект гідрофобності із наростанням адгезивності. При хронічних захворюваннях відбувається гіперплазія бокаловидних клітин, збільшується не лише їх кількість, але й площа поширення; відмічається гіперпродукція секрету. Крім того, в результаті запалення розвиваються функціональні чи структурні порушення мерехтливого епітелію. Все це веде до погіршення мукоциліарного кліренсу [Геппе, Снегоцкая, 2004; Зайцева, 2009; Щеплягина, 2009].

Кашель - це рефлекторна реакція, спрямована на санацію дихальних шляхів, що компенсаторно виникає при неефективності мукоциліарного кліренсу. Лікар має не пригнічувати кашель, а вміти ним керувати. Маючи різноманітний арсенал відхаркуючих лікарських засобів, варто, при виборі препарату, враховувати характер захворювання і особливості його перебігу.

Метою нашої роботи було вивчення ефективності безпечності застосування відхаркуючої терапії при захворюваннях нижніх дихальних шляхів.

### Матеріали та методи

Проведено аналіз тактики призначення відхаркуючих лікарських засобів у пацієнтів пульмонологічного відділення Вінницької обласної лікарні імені М.І. Пирогова за період вересень 2012р. - лютий 2013р. Відібрано 217 історій хвороб. До уваги брались такі захворювання, як - пневмонія, ХОЗЛ, і хронічний необструктивний бронхіт (ХНБ). Кількість хворих із пневмонією - 89; із ХОЗЛ - 89; із ХНБ - 39.

### Результати. Обговорення

Для лікування симптому кашлю у цих пацієнтів використовувались лікарські засоби (ЛЗ) із таких груп, як

- мукорегулятори, муколітики, препарат гвайфенезин, комбіновані ліки. Із експекторантів застосовувався єдиний препарат - проспан (табл. 1). Різноманіття призначених препаратів обмежувалась 12 торговими назвами. Найбільш часто, при різних нозологіях, призначались мукорегулятори - амброксолу гідрохлорид; на другому місці - муколітичні препарати і лише у пацієнтів із ХНБ вони помінялись місцем із гвайфенезином.

Відсутність в схемах лікування пацієнтів експекторантів обумовлена особливістю дії цієї групи ЛЗ, можливістю значного підвищення об'єму бронхіального секрету, який пацієнти можуть бути неспроможними самостійно відкашляти [Михайлов, 2005]. Саме через це препарати відхаркуючого механізму дії не рекомендують при захворюваннях, що супроводжуються бронхіальною обструкцією. Також не рекомендується поєднувати відхаркуючі препарати із протикашлевими, антигістамінними і седативними лікарськими засобами. Однак, у хворих із загостренням ХНБ частіше призначався не гвайфенезин (туссин), а туссин плюс, до складу якого входить ще й протикашлевий препарат центральної дії - декстрометорфан, що було помилкою. Небезпечним є використання комбінованого препарату кодесану, що поєднує у собі екстракт термопсису, корінь солодки, натрію гідрокарбонат та кодеїну фосфат - тут на фоні збільшення продукції бронхіального секрету пригнічується кашлевий центр, а також кофексу - комбінації кодеїну фосфату та хлорфеніраміну малеату - на фоні пригнічення кашлевого центру відбувається зменшення секреції мокротиння, підвищення його в'язкості. Показаннями до застосування протикашлевих лікарських засобів є клінічні стани, при яких спостерігається сухий, частий кашель, що супроводжується блювотою, порушенням сну і апетиту. В той же час протикашлеві препарати, незалежно від їх механізму дії, протипоказані при легеневих кровотечах, бронхообструктивних станах і в усіх випадках гіперпродукції трахеобронхіального секрету [Захарова і др., 2003]. В обох цих ситуаціях бажаного ефекту відхаркування ми не от-



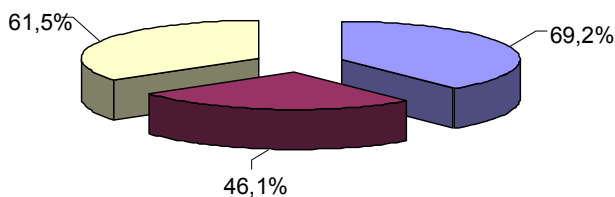
**Таблиця 1.** Вибір відхаркуючих препаратів у пацієнтів стаціонару.

| Групи ЛЗ (торгові назви)                                     | Нозологія           |      |                     |      |                     |      |
|--|---------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|
|  | Пневмонія           |      | ХОЗЛ                |      | ХНБ                 |      |
|  | Частота призначення | %    | Частота призначення | %    | Частота призначення | %    |
| Мукорегулятори - (лазолван, муколван, амброгексал, флавомед) | 86                  | 96,6 | 86                  | 96,6 | 32                  | 82,1 |
| Муколітики - (АЦЦ, карбоцистеїн, флюдітек)                   | 43                  | 48,3 | 38                  | 42,7 | 8                   | 20,5 |
| Мукорегулятор+ муколітик (мілістан)                          | 7                   | 7,9  | 8                   | 9,0  | 4                   | 10,3 |
| Гвайфенезин - (туссин)                                       | 18                  | 20,2 | 14                  | 15,7 | 17                  | 43,6 |
| Комбіновані ЛЗ (кофекс)                                      | -                   | -    | -                   | -    | 2                   | 5,1  |
| Комбіновані ЛЗ аскорил)                                      | -                   | -    | -                   | -    | 3                   | 7,7  |
| Комбіновані ЛЗ (кодесан)                                     | 1                   | 1,1  | -                   | -    | -                   | -    |
| Проспан (геделікс)   | 5                   | 5,6  | -                   | -    | 7                   | 17,9 |

**Таблиця 2.** Середня тривалість лікування відхаркуючими ЛЗ.

| Групи ЛЗ   | Середня тривалість лікування (дні) |      |      |
|--|------------------------------------|------|------|
|  | Пневмонія                          | ХОЗЛ | ХНБ  |
| Мукорегулятори - (лазолван, муколван, амброгексал, флавомед) | 12,7                               | 10,2 | 9,2  |
| Муколітики - (АЦЦ, карбоцистеїн, флюдітек)                   | 10,1                               | 10,5 | 9,0  |
| Мукорегулятор+ муколітик (мілістан)                          | 8,7                                | 9,5  | 13,0 |
| Гвайфенезин - (туссин)                                       | 10,3                               | 10,2 | 10,8 |
| Комбіновані ЛЗ (кофекс)                                      | -                                  | -    | 5,5  |
| Комбіновані ЛЗ аскорил)                                      | -                                  | -    | 11,7 |
| Комбіновані ЛЗ (кодесан)                                     | 7,0                                | -    | -    |
| Проспан (геделікс)   | 9,6                                | -    | 10,0 |

■ пневмонія ■ ХОХЛ □ ХБ



**Рис. 1.** Комбінована терапія протикашлевими ЛЗ при різних нозологіях.

римаємо. До того ж тривалість їх застосування різко обмежена через ризики пригнічення дихального центру. Муколітичні препарати в більшості випадків є оптимальними при лікуванні хвороб органів дихання [Щеплягина, 2009, Ratjen et al., 2005]. Однак, підгрупу ферментних тіолвімісних препаратів (ацетилцистеїн) нерідко лікарі призначають несвочасно: не в період максимальної продукції гнійного харкотиння, а у період непродуктив-

ного кашлю, чим спричиняють цілу низку небажаних ефектів у вигляді бронхоспазму, пригнічення діяльності вільного епітелію. Висока муколітична активність препарату при його застосуванні більше 5-10 днів може супроводжуватись руйнуванням поверхневого шару слизової оболонки бронхів. Це призводить до погіршення її бар'єрних властивостей, сприяє дегідратації стінок бронхів з наступним розвитком у них атрофічних процесів. Заслугує на увагу група вазоциноїдів та мукорегуляторів (із вмістом карбоцистеїну), що позбавлена негативних ефектів ацетилцистеїну, не викликає бронхоспазму, не пригнічує синтез лізоциму та імуноглобуліну. Слід додатково зазначити, що карбоцистеїн може застосовуватись при кашлі з продукцією харкотиння слизового чи слизисто-гнійного характеру. Секретолітики - бромгексин і амброксол збільшують синтез та секрецію сурфактанту, активізують систему альвеолярних макрофагів. Мають муколітичні та секретолітичні властивості, активізують роботу мукоциліарного апарату, що супроводжується покращанням виділення харкотиння, не збільшуючи його кількість, не викликають бронхоспазму. Тривалість курсу лікування муколітиками залежить від характеру і перебігу захворювання: при гострих інфекціях дихальних шляхів складає від 3 до 14 днів, при хронічних захворюваннях - від 10 днів до 2-3 тижнів із повторними курсами лікування декілька разів на рік.

Нами простежена середня тривалість лікування відхаркуючими ЛЗ пацієнтів (табл. 2).

Як видно із таблиці, із призначених відхаркуючих ЛЗ найтриваліше пацієнти отримували мукорегулятори і муколітики - до 10-12 днів. Терапія туссином тривала не менше 10 днів в усіх трьох групах пацієнтів. Більш тривалу терапію пневмонії ніж ХОЗЛ і ХНБ можна пояснити тим, що пневмонію лікують до повного одужання, а це процес тривалий, а хронічну легеневу патологію - до покращення стану пацієнтів - для цього достатньо 7-10 днів. Хоча застосування кофексу і кодесану небажано у наших пацієнтів через присутність в їх складі кодеїну - протикашлевого ЛЗ, проте тривалість викорис-

**Таблиця 3.** Двохкомпонентні комбінації відхаркуючих ЛЗ.

| Комбінації ЛЗ                                   | Частота комбінацій (рази) |      |     |
|---|---------------------------|------|-----|
|   | Пневмонія                 | ХОЗЛ | ХНБ |
| Мукорегулятор (лазолван) + муколітик (АЦЦ)      | 30                        | 26   | 4   |
| Мукорегулятор (лазолван) + Гвайфенезин (туссин) | 4                         | 6    | 8   |
| Мукорегулятор (лазолван) + Проспан              | 5                         | -    | 4   |

**Таблиця 4.** Комбінації із трьох і більше відхаркуючих ЛЗ.

| Комбінації ЛЗ   | Частота комбінацій (рази) |      |     |
|---|---------------------------|------|-----|
|   | Пневмонія                 | ХОЗЛ | ХНБ |
| Мукорегулятор (лазолван) + муколітик (АЦЦ) + Гвайфенезин (туссин) | 7                         | 6    | 1   |
| Мукорегулятор (лазолван) + муколітик (АЦЦ) + Мілістан             | 2                         | -    | -   |
| Мукорегулятор (лазолван) + Гвайфенезин (туссин) + Мілістан        | 4                         | 1    | -   |
| Мукорегулятор (лазолван) + муколітик (АЦЦ) + Юдесан               | 1                         | -    | -   |
| Мукорегулятор (лазолван) + Гвайфенезин (туссин) + Кофекс          | -                         | -    | 2   |
| Мукорегулятор (лазолван) + Гвайфенезин (туссин) + Проспан         | -                         | -    | 1   |
| Мукорегулятор (лазолван) + Мілістан                               | 2                         | 2    | -   |
| Гвайфенезин (туссин) + Аскорил                                    | -                         | -    | 1   |
| Гвайфенезин (туссин) + Мілістан                                   | -                         | -    | 1   |
| Мілістан + Аскорил  | -                         | -    | 2   |

тання цих ліків не перевищує допустиму межу - 5-7 днів у дорослих.

Окрім монотерапії, у великому відсотку випадків пацієнтам призначалась комбінована терапія відхаркуючими ЛЗ (рис. 1).

Нами простежені комбінації із двох і трьох відхаркуючих препаратів. Найбільш часто у групах пацієнтів із пневмонією та ХОЗЛ комбінували - мукорегулятор (лазолван) із муколітиком (АЦЦ), у групах пацієнтів із ХНБ -

лазолван із гвайфенезином (туссин) (табл. 3).

Для покращення дренажної функції бронхів і реологічних властивостей мокротиння при підвищенні продукції густого в'язкого секрету використовують і муколітики і мукорегулятори. Амброксол діє як секретомоторик, активує рух війок, відновлює мукоциліарний транспорт, стимулює продукцію сурфактанту, появились публікації про його протизапальні і антиоксидантні властивості (підвищує концентрацію секреторного ІgА, знижує продукцію інтерлейкіну-1 і фактору некрозу пухлин-а, збільшує макрофагальну активність. Амброксол володіє також протинабряковою дією, що особливо важливо при лікуванні запальних захворювань легень [Овчаренко, 2002]. Отже, виходячи із характеристик, амброксол показаний до застосування при всіх нозологіях. Ацетилцистеїн володіє потужним муколітичним ефектом. Його застосування може призвести до бронхообструкції у пацієнтів із ХОЗЛ через зворотній потік секрету бронхів у бронхіоли і альвеоли, обумовлений втратою еластичності легеневої тканини. У дітей це описано як синдром "заболочених бронхів" [Зайцева, 2009]. Отже подібна комбінація лазолвану із ацетилцистеїном може бути ризикованою в плані наростання бронхообструкції у хворих із ХОЗЛ. Гвайфенезин - володіє відхаркуючим і муколітичним ефектом дії. Збільшує функцію секреторних клітин дихальних шляхів, слизу виділяється більше, і вона стає менш в'язкою (збільшується кількість рідкої складової слизу) і легше відхаркується. Зменшення в'язкості мокротиння відновлює рухову функцію в'язкого епітелію, і відповідно - евакуацію мокротиння із дихальних шляхів. Враховуючи механізми кашлю при ХНБ, комбінація гвайфенезу і лазолвану у хворих була доречною.

Найбільш частими комбінаціями із трьох і більше препаратів (табл. 4) у групах пацієнтів із пневмонією та ХОЗЛ були - мукорегулятор лазолван в поєднанні із муколітиком АЦЦ та Гвайфенезином. Подібна комбінація має ризики бронхообструкції у пацієнтів із ХОЗЛ. У групі пацієнтів із ХНБ - мукорегулятор лазолван із Гвайфенезином та комбінованим препаратом - Кофекс.

**Таблиця 5.** Використання відхаркуючих ЛЗ для моно- чи комбінованої терапії.

| Групи ЛЗ   | Пневмонія |                 | ХОЗЛ      |                 | ХНБ       |                 |
|--|-----------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|
|  | Моно- (%) | Комбінована (%) | Моно- (%) | Комбінована (%) | Моно- (%) | Комбінована (%) |
| Мукорегулятори - (лазолван, амброгексал, флавомед) | 35        | 65,1            | 52,33     | 47,7            | 37,5      | 62,5            |
| Муколітики - (АЦЦ, карбоцистеїн, флюдітек)         | -         | 100             | 5,88      | 94,12           | 37,5      | 62,5            |
| Мукорегулятор+ муколітик (мілістан)                | -         | 100             | 62,5      | 37,5            | 25        | 75              |
| Гвайфенезин - (туссин)                             | 16,7      | 83,3            | 7,14      | 92,85           | 17,65     | 82,35           |
| Комбіновані ЛЗ (кофекс)                            | -         | -               | -         | -               | -         | 100             |
| Комбіновані ЛЗ аскорил)                            | -         | -               | -         | -               | -         | 100             |
| Комбіновані ЛЗ (кодесан)                           | -         | 100             | -         | -               | -         | -               |
| Проспан (геделікс)                                 | -         | 100             | -         | -               | 28,57     | 71,43           |

Ефект від такої комбінації малоймовірний, оскільки до складу кофексу входить протикашлевий препарат (кодеїну фосфат) та Н1-гістаміноблокатор - хлорфеніраміну малеат, що забезпечить антагоністичну дію по відношенню до мукорегулятора - амброксолу та гвайфенезину із комбінованим відхаркуючим механізмом дії. Виходячи з механізмів розвитку кашлю, недопустимо одночасне призначення і протикашлевих і муколітичних препаратів [Зайцева, 2009]. Іншою небажаною комбінацією є поєднання мілістану із аскорилом. До складу мілістану входить мукорегулятор - амброксол і муколітик - карбоцистеїн. До складу аскорилу - мукорегулятор - бромгексин, препарат із муколітичною і відхаркуючою дією - гвайфенезин і бронхолітик - сальбутамол. В даній комбінації простежується ефект поліпрагмазії у вигляді призначення одночасно двох мукорегуляторів - амброксолу і бромгексину. Подібну поліпрагмазію можна відмітити при одночасному застосуванні лазолвану із АЦЦ і мілістаном - тут поєднується у двох препаратах амброксол і у двох препаратах муколітики (АЦЦ і Карбоцистеїн). Явища поліпрагмазії недопустимі через високі ризики розвитку побічних ефектів у пацієнтів.

Якщо проаналізувати, для чого ж в більшій мірі використовувався той чи інший відхаркуючий ЛЗ - для моно- чи для комбінованої терапії, то можна помітити наступне (табл. 5).

При лікуванні ХОЗЛ перевагу має монотерапія із використанням мукорегуляторів (52,33%). Муколітики для монотерапії найчастіше використовуються при лікуванні ХНБ (37,5%), і найчастіше їх використовують для

інтенсифікації відхаркуючої терапії - у 100% хворих із пневмонією, у 94,12% хворих із ХОЗЛ і у 62,5% хворих із ХНБ. Комбіновані ЛЗ, що включали препарати різних груп (відхаркуючі, бронхолітики, протикашлеві) в основному використовувались в схемах комбінованої терапії і часто такі комбінації були нераціональними.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Терапія відхаркуючими ЛЗ пневмонії, ХОЗЛ, ХНБ супроводжується використанням переважно муколітиків, мукорегуляторів, як у вигляді монопрепаратів так і у вигляді їх комбінованих лікарських форм, а також препаратом гвайфенезин.

2. Комбінація амброксолу із АЦЦ несе небезпеку розвитку бронхообструкції пацієнтам із ХОЗЛ.

3. Поєднання кодесану чи кофексу, що містять у своєму складі кофеїн, недопустимо із муколітиками через ризик застою секрету в бронхах і поглиблення симптомів захворювання.

4. При використанні комбінованої відхаркуючої терапії помічені явища поліпрагмазії, особливо призначення одночасно амброксолу та муколітиків під різними торговими назвами.

Необхідне подальше вивчення ефективності та швидкості санації бронхіального дерева при використанні різних комбінацій відхаркуючих ЛЗ. Також необхідно прослідкувати характер змін в слизовій оболонці трахеобронхіального дерева, вплив на регенераторні процеси в ній різних схем відхаркуючої терапії.

### Список літератури

- Геппе Н.А. Место мукорегуляторов в терапии бронхолегочных заболеваний у детей / Н.А. Геппе, М.Н. Снегоцкая / Фарматека. - 2004. - № 17. - С. 35-39.
- Зайцева О.В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей / О.В. Зайцева / Рус. мед. журн. - 2009. - №17 (19). - С. 1217-1222.
- Захарова И.Н. Тактика выбора и особенности применения противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств в педиатрической практике / И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников / Рус. мед. журн. - 2003. - № 12 (1). - С. 40-43.
- Михайлов И.Б. Основы фармакотерапии детей и взрослых / И.Б. Михайлов / Руководство для врачей. - М.: АСТ; СПб.: Сова, 2005. - 798 с.
- Овчаренко С.И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // РМЖ. - 2002. - Т. 10, № 4. - С. 153-157.
- Щеплягина Л.А. Лечение кашля - аргументы и факты / Л.А. Щеплягина / Педиатрия (прил. к журналу "Consilium Medicum"). - 2009. - № 4. - С. 29-32.
- DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: influence of treatment with dornase alpha / [Ratjen F., Paul K., van Koning-sbruggen S. et al.] // *Pediatr Pulmonol.* - 2005. - № 39. - (1). - P. 1-4.

**Барало Р.П.**

### ОТХАРКИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

**Резюме.** Проведен анализ 217 историй болезней пациентов пульмонологического отделения Винницкой областной больницы им. Н.И. Пирогова с такими заболеваниями, как - пневмония, ХОЗЛ, и хронический необструктивный бронхит (ХНБ), которые принимали отхаркивающие препараты. Наиболее часто больным назначались мукорегуляторы, муколитики и гвайфенезин в виде моно- или комбинированной терапии. Длительность курсов лечения этими препаратами не превышала 10-12 дней. Ошибочным было одновременное назначение больным противокашлевых и отхаркивающих ЛС (препарат туссин плюс, кодесан), или комбинации противокашлевой и Н1-гистаминоблокатор (препарат кофекс). Комбинация лазолвана с АЦЦ и гвайфенезином несет риски нарастания бронхообструкции у больных с ХОЗЛ. Выявили эффекты полипрагмазии - в виде назначения одновременно двух мукорегуляторов - комбинация милистана с аскорилом, и двух мукорегуляторов с двумя муколитиками - комбинация лазолвана с АЦЦ и милистаном.

**Ключевые слова:** пневмония, ХОЗЛ, хронический необструктивный бронхит, отхаркивающие препараты.

**Baralo R. P.**

### EXPECTORANTS THERAPY BY INFLAMMATORY DISEASES OF THE LOWER RESPIRATORY TRACT

**Summary.** Was made analysis of 217 medical history of patient's, which treated in pulmonological departmen of Vinnica Pirogov Memorial regional hospital. The patient's were ill to pneumonia, COPD, and chronic simple or suppurative bronchitis. All patient's taken antitussive drugs. Mucolytics, mucoregulators drugs and Guaifenesine in mono- or combined therapy were administered to the patient's most frequently. The courses of treatment for the patient's were lasted to 10-12 days. The patient's were taken the expectorants and antitussive drugs at the same time (the preparations tussin plas, codexan), also the antitussive and Antihistamines drugs at the same time (the preparation кофекс) that were mistaked. The combination Lasolvan + ACC + Guaifenesine has risk of scale up the bronchial obstruction in the patient's with COPD. The effects of polipragmasi was detected - it's prescribe both mucoregulators at the same time - the combination Milistan + Ascoril and both mucoregulators with both mucolytics - the combination Lasolvan + ACC + Milistan.

**Key words:** pneumonia, COPD, chronic simple or suppurative bronchitis, antitussive drugs.

Стаття надійшла до редакції 18.10.2012р.

---

© Gusakova I.V.

UDC: 159.922.6.92:159.9.072

**Gusakova I.V.**

Human physiology department of National Pirogov Memorial Medical University (Pirogova street, 56, Vinnytsya, Ukraine, 21018)

### DAVIS' INTERPERSONAL REACTIVITY INDEX (IRI) IN DIAGNOSTICS OF EMPATHY

---

**Summary.** In the article the information concerning one of the modern methods of empathy diagnostics - Davis' Interpersonal Reactivity Index (IRI) - is presented, its psychometric data and diagnostic possibilities are analyzed.

**Key words:** empathy, the Interpersonal Reactivity Index.

---

#### Introduction

The term 'empathy' refers to an aspect of personality that has an important role within interpersonal relationships and in facilitating competence in communication. Empathy is a personality trait that enables one to identify with another's situation, thoughts, or condition by placing oneself in their situation [Hemmerdinger et al., 2007]. In other words empathy is the ability to share the emotions and sensations of others [Singer, 2006; Lieberman, 2007]. It is often characterized as the ability to "put oneself into another's shoes", or in some way experience another person's emotions within oneself. The absence of empathy might also be related to an absence of Theory of Mind, i.e., the ability to explain and predict other people's behavior by attributing independent mental states to them [Baron-Cohen, 2001; Becchio et al., 2006]. These abilities are crucial for a higher social functioning, and when impaired, difficulty with social conduct is observed [Calabria et al., 2009].

Theories that emphasize the affective nature of empathy have maintained that empathy is revealed in an individual's vicarious emotional response, which arises as a direct result of witnessing another's emotion [Stotland, 1969]. The relationship of this vicarious emotional response to the observed emotion has been a topic of debate. Some researchers suppose that in order to be an empathic response, the observer's emotional response must be the same as that of the observed [Eisenberg, Miller, 1987]. Other researchers argue that any emotional response to another's distress qualifies as an empathic response, even if that emotional experience differs from the emotion exhibited by the target [Stotland, 1969]. Rather than emphasizing affect, another school of thought has viewed empathy as a cognitive activity. Those who hold this point of view have emphasized an individual's capacity to accurately perceive and

understand another's plight [Dymond, 1949]. M. H. Davis [1983] has proposed a model of multidimensional empathy, designed to include both affective and cognitive components of empathy, as well as addressing to the relationship between these components and behaviour. Additionally, M. H. Davis has developed a self-report measure of empathy, the Interpersonal Reactivity Index (IRI) to reflect both cognitive and affective components of empathy. Many studies of empathy now report using the IRI. Indeed, the IRI is possibly the most widely used self-report measure of empathy currently available.

#### The main part

The Interpersonal Reactivity Index (IRI), developed by M. H. Davis [1980], provides an excellent multidimensional measure of empathy for general adult population, the domain for which was developed. Its use has subsequently expanded into other areas, for example medicine and criminal psychology [Beven et al., 2004, Hemmerdinger et al., 2007].

The IRI is a self-report measure comprising 28 mixed positive and negative statements, with response options ranging from "Does describe me very well" to "Does not describe me very well", rated 0 to 4. It comprises 4 subscales, each with 7 items. The four subscales are:

- 1 - perspective taking (PT), i.e., the ability to adopt the viewpoint of others in everyday life,
- 2 - fantasy (FS), i.e., the tendency to project oneself into the place of fictional characters,
- 3 - empathic concern (EC), i.e., the feelings of sympathy and concern for people involved in unpleasant experiences,
- 4 - personal distress (PD), i.e., the distress that results from witnessing another's negative emotional state.

Thus the Perspective-Taking subscale measures

**Table 1.** Descriptive Statistics for IRI- subscales [Jacky, 2011].

| IRI-subscale       | Mean  | SD   | Range | Skewness | Kurtosis |
|--------------------|-------|------|-------|----------|----------|
| Perspective Taking | 19.39 | 3.86 | 6-18  | -0,414   | 0,577    |
| Fantasy            | 12.87 | 5.20 | 5-28  | 0,114    | -0,465   |
| Empathic Concern   | 20.13 | 3.76 | 5-28  | 0,539    | 0,662    |
| Personal Distress  | 7.44  | 4.30 | 0-20  | 0,472    | -0,115   |

**Table 2.** Mean Interpersonal Reactivity Index subscale scores for offender and non-offender samples [Beven et al., 2004].

|               | Perspective Taking |      | Fantasy |      | Empathic Concern |      | Personal Distress |      |
|---------------|--------------------|------|---------|------|------------------|------|-------------------|------|
|               | Mean               | SD   | Mean    | SD   | Mean             | SD   | Mean              | SD   |
| Offenders     | 12,99              | 5,00 | 9,28    | 5,44 | 12,83            | 4,71 | 10,14             | 4,46 |
| Non-Offenders | 20,19              | 4,25 | 11,09   | 5,73 | 13,4             | 6,30 | 18,35             | 4,40 |

individuals' dispositional tendency to consider others' points of view; the Fantasy subscale assesses respondents' propensity to transpose themselves into the feelings and behaviors of fictional characters in movies, books, and plays; the Empathic Concern subscale assesses respondents' feelings of concern, warmth, and sympathy toward others; and the Personal Distress subscale measures feelings of personal discomfort and unease when exposed to others' distress [Davis, 1980]. Each subscale scores range from 0 to 28. The PT and FS subscales measure the cognitive aspects of empathy, while subscales EC and PD measure the emotional aspects.

M.H. Davis [1983] conducted validation studies which showed subscale correlations in expected directions with conceptually related measures of emotional and social functioning, as well as other measures of cognitive or affective empathy. The subscales of IRI have been reported to have satisfactory internal consistency reliabilities (range=0,71 to 0,77) and test-retest reliabilities (range=0,62 to 0,80) [Davis, 1980]. Internal consistency of the four subscales was at acceptable levels, with Cronbach's alphas ranging from 0,71 to 0,77, and test-retest reliability ranging from 0,61 to 0,71 [Davis, 1983]. Several investigations have provided evidence of construct validity for the IRI's subscales [Bernstein, Davis, 1982; Carey et al., 1988]. S. Pulos et al. [2004] report slightly higher reliability statistics (alphas 0,75 to 0,82), than those reported by Davis. Swedish [Cliffordson, 2002] and Chinese [Siu, Shek, 2006] versions of the test show similar psychometrics (alphas from 0,71 to 0,80 and 0,65 to 0,70, respectively). According to data of M.G. Constantine (2000) Cronbach's alphas is 0,70 for the Perspective-Taking subscale and 0,77 for the Empathic Concern subscale [Constantine, 2000].

Reliability statistics for each of the empathy subscales in study of T. Jacky [2011] are as follows: perspective taking, alpha=0,75; fantasy, alpha=0,77; empathic concern, alpha=0,67; and personal distress, alpha=0,75.

It needs to emphasize that Empathetic Concern (IRI-EC) and Perspective Taking (IRI-PT) have been used extensively in the fields of adolescent development, criminology and

**Table 3.** Results of gender comparison of IRI-EC and IRI-PT mean scores for medical students [Quince et al., 2011].

| <b>Empathetic Concern</b>       |                     |                     |                     |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Core Science component students |                     |                     |                     |
| Year of course                  | Year 1              | Year 2              | Year 3              |
| Men                             | n=309               | n=145               | n=86                |
| Mean (SD)                       | 19,43<br>(4,02)     | 18,13<br>(4,87)     | 18,77<br>(4,15)     |
| Women                           | n=346               | n=175               | n=112               |
| Mean (SD)                       | 21,07<br>(3,76)     | 21,24<br>(3,71)     | 20,84<br>(3,78)     |
| t-test                          | t=5,379;<br>p<0,001 | t=6,479;<br>p<0,001 | t=3,665;<br>p<0,001 |
| Cohen's d                       | 0,42                | 0,73                | 0,53                |
| Clinical component students     |                     |                     |                     |
| Year of course                  | Year 4              | Year 5              | Year 6              |
| Men                             | n=154               | n=81                | n=45                |
| Mean(SD)                        | 19,47<br>(4,09)     | 18,89<br>(4,54)     | 19,02<br>(4,12)     |
| Women                           | n=182               | n=115               | n=87                |
| Mean(SD)                        | 21,58<br>(3,54)     | 21,66<br>(3,28)     | 21,16<br>(3,48)     |
| t-test                          | t=5,069;<br>p<0,001 | t=4,699;<br>p<0,001 | t=3,138;<br>p=0,002 |
| Cohen's d                       | 0,56                | 0,72                | 0,58                |
| <b>Perspective Taking</b>       |                     |                     |                     |
| Core Science component students |                     |                     |                     |
| Year of Course                  | Year 1              | Year 2              | Year 3              |
| Men                             | n=310               | n=145               | n=86                |
| Mean (SD)                       | 18,05<br>(4,21)     | 17,60<br>(4,91)     | 18,37<br>(3,97)     |
| Women                           | n=346               | n=175               | n=112               |
| Mean (SD)                       | 19,37<br>(3,98)     | 19,64<br>(4,11)     | 19,44<br>(4,53)     |
| t-test                          | t=4,133;<br>p<0,001 | t=4,043;<br>p<0,001 | t=1,730;<br>p=0,085 |
| Cohen's d                       | 0,32                | 0,47                | 0,25                |
| Clinical component students     |                     |                     |                     |
| Year of Course                  | Year 4              | Year 5              | Year 6              |
| Men                             | n=155               | n=81                | n=45                |
| Mean (SD)                       | 17,90<br>(4,21)     | 17,75<br>(4,53)     | 18,24<br>(4,69)     |
| Women                           | n=183               | n=114               | n=87                |
| Mean (SD)                       | 19,22<br>(4,20)     | 19,68<br>(3,75)     | 19,03<br>(4,21)     |
| t-test                          | t=2,865;<br>p<0,004 | t=3,236;<br>p<0,001 | t=0,984;<br>p=0,327 |
| Cohen's d                       | 0,31                | 0,47                | 0,18                |

medical education. Higher scores indicate greater empathy. Sex differences are reported to exist for each subscale, with women tending to score higher than men on each subscale

[Davis, 1980]. Reviews of these subscales in the fields of both medicine and criminology indicate good psychometric properties, with reliability, as measured by Cronbach's  $\alpha$ , typically greater than 0,75 [Lamm et al., 2007; Hemmerdinger et al., 2007].

T. Jacky [2011] adduces such mean scores, standard deviations, range of responses, and skew and kurtosis statistics for IRI-subcales (data was obtained from 170 inspected adult persons of general population) (Table 1).

Data received in violent offenders (88 inspected individuals) are strongly differed from results of IRI in non-offenders [Beven et al., 2004]. The offenders score significantly lower than the mean of the non-offender sample on all of the four subscales (Perspective Taking  $p < 0,001$ , Fantasy  $p < 0,001$ , Empathic Concern  $p < 0,001$ , Personal Distress  $p < 0,05$ ) (Table 2). According to results of these authors antisocial attitudes and higher levels of impulsivity are associated with lower levels of Perspective Taking; Empathic Concern is positively associated with higher levels of socialization and pro-social attitudes, and negatively associated with higher levels of anti-social attitudes.

T.A. Quince et al. [2011] inspected medical students at the University of Cambridge and have determined the following: amongst medical students at the University of

Cambridge, women are more empathetic than men (a generally observed phenomenon). Men's affective empathy (EC-IRI) declined slightly across the course overall, whilst women's affective empathy showed no change. Neither men nor women showed any change in cognitive empathy (PT-IRI) during the course. Table 3 shows the mean scores for both measures of empathy (EC-IRI and PT-IRI) for all men and women participating, results of t-tests and effect size scores (Cohen's d). Although statistically significant, the size of such changes as occurred makes their practical significance questionable. Neither men nor women appear to become meaningfully less empathetic during their medical education.

### Conclusions and perspectives of future investigation

1. Davis' Interpersonal Reactivity Index is effective method of empathy diagnostics.

2. IRI may be the element of adult persons' inspection in general population, and also of medical students and violent offenders.

3. Taking into consideration the high test-retest reliability IRI may be used for empathy diagnostics and investigation of its changes in English-speaking medical students during terminus of their education at medical university.

### Literature

- Baron-Cohen S. Theory of mind in normal development and autism / S. Baron-Cohen // *Prisme*. - 2001. - Vol. 34. - P. 174-183.
- Becchio C. How the brain understands intention: Different neural circuits identify the componential features of motor and prior intentions / C. Becchio, M. Adenzato, B.G. Bara // *Consciousness and Cognition*. - 2006. - Vol. 15. - P. 64-74.
- Bernstein W. M., Davis M. H. Perspective-taking, self-consciousness, and curacy in person perception / W. M. Bernstein, M. H. Davis // *Basic and Applied Social Psychology*. - 1982. - Vol. 3. - P. 1-19.
- Beven J.P. Using the Interpersonal Reactivity Index to Assess Empathy in Violent Offenders / J.P. Beven, A. O'Brien-Malone, G. Hall // *International Journal of Forensic Psychology*. - 2004. - Vol. 1. - № 2. - P. 33-41.
- Carey J.C. Replication of structure findings regarding the Interpersonal Reactivity Index / J.C. Carey, E.A. Fox, E.F. Spraggins // *Measurement and Evaluation in Counseling and Development*. - 1988. - Vol. 21. - P. 102-105.
- Cliffordson C. The hierarchical structure of empathy: Dimensional organization and relation to social functioning / C. Cliffordson // *Scandinavian Journal of Psychology*. - 2002. - Vol. 43. - P. 49-57.
- Constantine M.G. Social Desirability Attitudes, Sex, and Affective and Cognitive Empathy as Predictors of Self-Reported Multicultural Counseling Competence / M.G. Constantine // *The Counseling Psychologist*. - 2000. - Vol. 28. - P. 857.
- Davis M.H. A multidimensional approach to individual differences in empathy / M.H. Davis // *JSAS Catalogue of Selected Documents in Psychology*. - 1980. - Vol. 10. - P. 85.
- Davis M.H. Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach / M.H. Davis // *Journal of Personality and Social Psychology*. - 1983. - Vol. 44(1). - P. 113-126.
- Dymond R. E. A scale for the measurement of empathic ability / R.E. Dymond // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. - 1949. - Vol. 13. - P. 127-133.
- Eisenberg N. The relation of empathy to prosocial and related behaviors / N. Eisenberg, P. Miller // *Psychological Bulletin*. - 1987. - Vol. 101(1). - P. 91-119.
- Empathy and emotion recognition in semantic dementia: A case report / M. Calabria, M. Cotelli, M. Adenzato [et al.] // *Brain and Cognition*. - 2009. - Vol. 70. - P. 247-252.
- Hemmerdinger J.M. A systematic review of tests of empathy in medicine / J.M. Hemmerdinger, S.D. Stoddart, R.J. Lilford // *BMC Med Educ*. - 2007. - Jul 25. - P. 7-24.
- Jacky T. Intrapyschic predictors of professional quality of life: mindfulness, empathy, and emotional separation / Thomas Jacky T. // *University of Kentucky. - Doctoral dissertations*. - 2011. - 125 p.
- Lamm C. The neural substrate of Human Empathy: Effects of Perspective-taking and Cognitive Appraisal / C. Lamm, C.D. Batson, J. Decety // *J. Cogn. Neurosci*. - 2007. - Vol. 19. - P. 42-58.
- Lieberman M.D. Social cognitive neuroscience: A review of core processes / M.D. Lieberman // *Annual Review of Psychology*. - 2007. - Vol. 58. - P. 259-279.
- Pulos S. Hierarchical structure of the Interpersonal Reactivity Index / S. Pulos, J. Elison, R. Lennon // *Social Behavior and Personality*. - 2004. - Vol. 32(4). - P. 355-360.
- Singer T. The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: Review of literature and implications for future research / T. Singer // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. - 2006. -

- Vol. 30. - P. 855-863. - Vol. 15. - P. 118-126. Education. - 2011. - Vol. 11. - P. 90-99.
- Siu A.M.H., Shek D.T.L. Validation of the Stability of empathy among undergraduate medical students: A longitudinal study at one UK medical school / T.A. Quince, R.A. Parker, D.F. Wood [et al.] // Medical
- Stotland E. Exploratory investigations of empathy / E. Stotland // Advances in experimental social psychology. - 1969. - Vol. 3. - P. 214-237.

**Гусакова І.В.**

#### DAVIS' INTERPERSONAL REACTIVITY INDEX (IRI) У ДІАГНОСТИЦІ ЕМПАТІЇ

**Резюме.** У статті подається інформація щодо одного з сучасних методів діагностики емпатії - Davis' Interpersonal Reactivity Index (IRI), аналізуються його психометричні дані та діагностичні можливості.

**Ключові слова:** емпатія, тест Interpersonal Reactivity Index.

**Гусакова І.В.**

#### DAVIS' INTERPERSONAL REACTIVITY INDEX (IRI) В ДІАГНОСТИКЕ ЕМПАТІЇ

**Резюме.** В статье подается информация об одном из современных методов диагностики эмпатии - Davis' Interpersonal Reactivity Index (IRI), анализируются его психометрические данные и диагностические возможности.

**Ключевые слова:** эмпатия, тест Interpersonal Reactivity Index.

Стаття надійшла до редакції 19.10.2012р.

© Резніченко Н.Ю.

УДК: 616.517:616.45-008.6]-055.1-053

**Резніченко Н.Ю.**

Комунальна установа "Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер" Запорізької обласної ради (пр. Леніна, 52, кв. 1, м. Запоріжжя, Україна, 69063)

## СТАН СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЇ ТА ВАГО-ІНСУЛЯРНОЇ СИСТЕМ У ЧОЛОВІКІВ ЗРІЛОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ

**Резюме.** У хворих на псоріаз встановлено зниження активності і резервних можливостей симпато-адреналової системи при прискоренні біосинтезу катехоламінів на етапі перетворення ДОФА в дофамамін і дофамину в норадреналін; високий ступінь напруги глюкокортикоїдної функції наднирників і підвищення активності ваго-інсулярної системи; виразні порушення вегетативного гомеостазу.

**Ключові слова:** псоріаз, симпато-адреналова система, ваго-інсулярна система, чоловіки.

### Вступ

На сьогодні однією з важливих проблем сучасної дерматології є псоріаз, оскільки ця патологія займає одне з ведучих місць у структурі захворювань шкіри [Кутасевич та ін., 2002]. Особливої уваги заслуговує поширення псоріазу у людей літнього і старечого віку, що пов'язано зі збільшенням тривалості життя населення протягом останніх десятиліть. Збільшення віку людини супроводжується зростанням відсотку пацієнтів зі злостью перебігом псоріазу та частими рецидивами, наявністю резистентності до різних методів лікування [Анфілова та ін., 2004; Добржанська, 2004].

Збільшення тривалості життя диктує необхідність подовження його активного способу за рахунок збереження здоров'я та підвищення якості життя у хворих на псоріаз людей старшого віку, що обумовлює актуальність подальшого вивчення цієї патології. Не дивлячись на велику кількість публікацій на сьогодні остаточно не з'ясовані всі чинники етіології та ланки патогенезу псоріазу, особливо у чоловіків старшого віку.

Відомо, що в нормі поступові зміни фізіологічних функцій організму чоловіків протягом життя змінюються тривалим динамічним процесом функціональних і структурних змін в різних органах і системах, який розвивається задовго до приходу старості [Мавров, Цепколенко, 2003].

Важливу роль у регуляції вегетативної рівноваги відіграють симпато-адреналова та ваго-інсулярна системи, залучення яких відбувається у реакції на любий вплив, відома універсальність цієї реакції, широкий спектр впливу біологічно активних речовин, тісний функціональний взаємозв'язок, направлений на посилення фізіологічних ефектів дозволяє розглядати ці системи як ведучі ланки єдиних регуляторних механізмів [Вейн, 2000].

Всі вони взаємозалежні, досить рухливі і змінливі, складають в динамічній єдності одну загальну систему рівня організму, тоді як кожна з цих систем в якійсь мірі визначає структуру і функцію організму, його рівновагу й адаптацію до оточуючого середовища [Rupp, 1992].

Про стан захисно-приспосувальних механізмів при псоріазі можна судити по вивченню активності систем, які безпосередньо приймають участь у формуванні неспецифічної резистентності організму, рівень якої визначає як частоту розвитку, так тяжкість перебігу хвороби та ефективність лікування [Добржанська, 2004].

Відсутність робіт по вивченню стану симпато-адреналової та ваго-інсулярної систем для оцінки захисно-приспосувальних механізмів у хворих на псоріаз чоловіків старшого віку стали підставою для проведення власного дослідження.

Метою роботи було визначення змін стану симпатoadреналової та ваго-інсулярної систем у чоловіків старшого, хворих на псоріаз.

**Матеріали та методи**

В ході дослідження було обстежено 87 чоловіків: 15 - у віці 25-44 роки; 72 - 45-64 роки, в тому числі 37 - здорові і 35 - хворі на псоріаз. Обстеження пацієнтів включало загальноклінічне та лабораторне обстеження. Функціональний стан симпатoadреналової системи (САС) оцінювали на підставі вивчення добової екскреції адреналіну (А), норадреналіну (НА), ДОФА, дофаміну (ДА) з сечею. Як відомо, добова екскреція катехоламінів і ДОФА з сечею характеризує не тільки функціональний стан периферійних утворень САС (мозковий шар наднирників, симпатична нервова система) і резервні її можливості, але, в певній мірі, і стан центральних адренергічних структур гіпоталамуса.

Концентрацію інсуліну (І), кортизолу (К), визначали в сироватці крові імуноферментним методом з використанням стандартних наборів реактивів.

На нашу думку важливим є з'ясування характеру взаємовідносин між симпатoadреналовою, ваго-інсулярною і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковою системами, яким відводиться значна роль як у забезпеченні захисно-приспосувальних реакцій організму при дії на організм надзвичайних подразників, так і здійснення адаптаційно-трофічних процесів в тканинах органів, що піддалися агресії.

**Результати. Обговорення**

Концентрація гормонів у чоловіків різних вікових груп, хворих на псоріаз, представлена в табл. 1, а співвідношення гормонів на рис. 1. Для наочності на рис. 1, результати отримані у чоловіків 25-34 річного віку прийняті за 1.

Як видно з табл. 1 та рис. 1, у чоловіків 45-64 - річного віку вміст НА і ДОФА в добовій сечі був достовірно вищим, ніж у чоловіків 25-44 - річного віку. Оскільки величина екскреції А та НА з сечею характеризує рівень активності САС, а ДОФА і дофаміна - резервні її можливості, отримані дані вказують на підвищення функціональної активності та резервних можливостей САС у хворих на псоріаз. У чоловіків 45-64 - річного віку було зменшене співвідношення А:НА, ДА:Д та збільшене - НА:ДА (рис. 1).

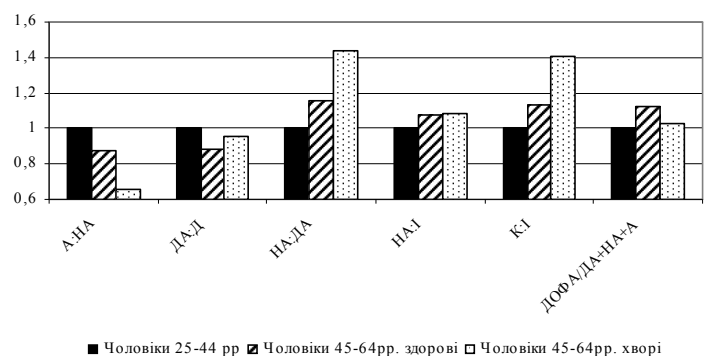
Отримані дані, представлені на рис. 1, свідчать про наявність у чоловіків 45-64 - річного віку тенденції до гальмування біосинтезу катехоламінів на етапі ДОФА - дофамін і, навпаки, про прискорення перетворення дофаміну в норадреналін, що побічно вказує на зниження у них активності ферменту ДОФА - декарбоксилази і незначну тенденцію до збільшення активності дофамін- $\beta$ -оксидази. При різнонаправленому характері біосинтезу катехоламінів на етапах ДОФА - ДА та ДА - НА спо-

**Таблиця 1.** Екскреція катехоламінів з сечею, вміст кортизолу, інсуліну в крові у чоловіків різних вікових груп.

| Показники                | Чоловіки віком (роки) |                 |                          |
|--------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------------|
|                          | 25-44                 | 45-64 (здорові) | 45-64 (хворі на псоріаз) |
| Адреналін, нмоль/добу    | 35,85±0,361           | 35,4±0,958      | 27,09±0,449 <sup>#</sup> |
| Норадреналін, нмоль/добу | 82,22±0,632           | 92,21±1,389*    | 94,73±0,588              |
| Дофамін, нмоль/добу      | 1678±13,76            | 1625±30,26      | 1346±18,59 <sup>#</sup>  |
| ДОФА, нмоль/добу         | 193±1,715             | 210,8±2,669*    | 161,7±1,483 <sup>#</sup> |
| Кортизол, нмоль/л        | 274,8±1,35            | 321,2±2,736*    | 409±2,381 <sup>#</sup>   |
| Інсулін, мкМО/мл         | 6,914±0,022           | 7,174±0,072*    | 7,329±0,023 <sup>#</sup> |

**Примітки:** \* - достовірна різниця (p<0,05) при порівнянні з відповідними показниками чоловіків 25-44рр.; <sup>#</sup> - достовірна різниця (p<0,05) при порівнянні відповідних показників чоловіків 45-64рр здорових та хворих на псоріаз.

стерігалось достовірно збільшення їх екскреції з сечею. Таке поєднання швидкостей синтезу та екскреції ДОФА, дофаміну та норадреналіну з сечею можна розглядати як результат підвищеної секреції дофаміну центральними ДА-ергічними структурами і норадреналіну центральними та периферичними утвореннями симпатичної нервової системи і деякого відставання швидкості синтезу дофаміну і норадреналіну від швидкості їх секреції. Коефіцієнт ДОФА/ДА+НА+А був вищим у чоловіків віком 45-64 роки в порівнянні з чоловіками віком 25-44, що свідчить про гальмування переходу ДОФА в катехоламіни. Виявлене у чоловіків віком 45-64 роки зниження коефіцієнту А:НА є наслідком збільшення екскреції норадреналіну, що вказує на перевагу у них тону та реактивності нервової ланки адренергічної системи над гормональним. Результати вивчення екскреції та обміну катехоламінів у чоловіків віком 45-64 роки дають основу констатувати, що підвищення функціональної активності і резервних можливостей САС у них супроводжувалось дисоціацією в активності ланок (НА-тип дисоціації), порушеннями в біосинтезі катехоламінів у вигляді невідповідності швидкостей синтезу дофамі-



**Рис. 1.** Співвідношення гормонів у чоловіків (результати отримані у чоловіків 25-44 річного віку прийняті за 1).



ну з ДОФА і норадреналіну з дофаміну, а також превалювання швидкості секреції дофаміну і норадреналіну над швидкістю їх синтезу. Зазначені вище особливості функціонування САС вказують на її дисфункцію, неспроможність, так як відомо, що при збереженні системою фізіологічного стану функціональної активності спостерігається однонаправлений характер змін біосинтезу, а також динамічна рівновага між процесами біосинтезу і секреції.

Вміст кортизолу в крові у чоловіків 45-64 річного віку статистично достовірно перевищував значення, отримані у чоловіків 25-44 річного віку. Така ж тенденція відмічалась у них і за вмістом інсуліну. Коефіцієнт кортизол/інсулін, що є найбільш об'єктивним критерієм тяжкості пошкоджуючої дії стресора і активності компенсаторних процесів, що розвиваються у відповідь на пошкодження у чоловіків 45-64 річного віку був більшим, ніж у чоловіків віком 25-44 роки.

Дослідження функціонального стану вегетативної нервової системи виявило синергічне підвищення активності як симпатичного, так і парасимпатичного її відділів. Наявність функціональної неспроможності САС і вегетативної дисфункції не дозволяють оцінювати реакцію систем, що вивчаються, як адекватну силі подразника, і тому її слід розглядати як стресову, що відповідає стадії тривоги стрес-реакції, а сам подразник по його силі як надзвичайний. Ступінь напруги нервової ланки САС (за результатами кількісного аналізу) перевищував напруження глюкокортикоїдної функції наднирників і, судячи по дисоціації в активності ланок САС і характеру порушень в обміні катехоламінів, знаходився на межі фізіологічного реагування. Наведені дані дозволяють стверджувати, що активна реакція нервової ланки САС, яка є необхідним елементом фізіологічної реакції захисно-приспосувальних механізмів, в даному випадку виконує не лише саногенетичну, а й патогенетичну роль і, відповідно, може розглядатися як важливий фактор патогенезу патологічних станів, що частіше діагностуються у чоловіків 45-64 річного віку.

Вміст гормонів та їх співвідношення у хворих на псоріаз чоловіків 45-64 - річного віку представлено в табл. 1 та рис. 1.

Як видно з табл. 1, екскреція адреналіну, ДОФА та дофаміну, в порівнянні зі здоровими, була достовірно нижчою, ніж у здорових чоловіків цієї вікової когорти, що свідчило про зниження функціональної активності і резервних можливостей САС у хворих на псоріаз. При цьому мало місце прискорення синтезу катехоламінів на етапах ДОФА-дофамін і дофамін-норадреналін (коефіцієнти відносної активності синтезу НА:ДА вище ніж у здорових). Активність ферментів ДОФА-декарбоксілази і ДА-β-оксидази перевищувала активність у здорових. Знижений, в порівнянні зі здоровими чоловіками, 45-64 - річного віку, коефіцієнт ДОФА/ДА+НА+А свідчить про більш високу швидкість переходу ДОФА

в катехоламіни. Відмічалась виражена дисоціація в активності ланок САС, про що свідчить превалювання тону нервової ланки над гормональною (коефіцієнт А:НА був значно нижчий, ніж у здорових). Прискорення біосинтезу катехоламінів на етапах ДОФА-дофамін і дофамін-норадреналін в поєднанні зі зниженою активністю і резервними можливостями САС, вірогідно, є наслідком зменшення запасів катехоламінів, і, в першу чергу, норадреналіна в тканинах (дія механізму зворотнього зв'язку).

Результати дослідження екскреції і біосинтезу катехоламінів дають підстави для висновку про те, що у хворих на псоріаз зворотня реакція САС на дію стресора носить незвичайний характер і проявляє себе зниженням активності САС з перевагою тону нервової ланки над гормональною.

Вміст кортизолу в крові у хворих на псоріаз достовірно перевищував рівень у здорових так як і концентрація інсуліну в крові. Коефіцієнт НА-інсулін був майже таким, а коефіцієнт кортизол / інсулін - підвищеним у порівнянні зі здоровими.

Результати кількісного аналізу підтверджують високий ступінь напруження ендокринної ланки і вказують на дискоординований характер її взаємовідносин з елементами нейрогенної ланки адаптації (антагоністичний з нервовою ланкою адренергічної системи і синергічний з парасимпатичним відділом). Антагоністичні взаємовідносини мають місце і між елементами нейрогенної ланки адаптації (симпатичним і парасимпатичним відділами).

### Висновки та перспективи подальшої роботи

1. Таким чином, у результаті проведених досліджень у хворих на псоріаз встановлено:

- зниження активності і резервних можливостей САС при прискоренні біосинтезу катехоламінів на етапах перетворення ДОФА в дофамін і дофаміну в норадреналін, що в певній мірі свідчить про зниження тканинних запасів катехоламінів;
- високий ступінь напруження глюкокортикоїдної функції наднирників і підвищення активності ваго-інсулярної системи, що поєднуються з гальмуванням САС;
- виразне порушення вегетативного гомеостазу, що проявляється пригніченням активності симпатичної нервової системи і підвищенням тону та реактивності парасимпатичної; зниження активності компенсаторних реакцій організму.

Порушення взаємовідносин гормональної ланки симпато-адреналової системи, виявлені нами, обґрунтовують доцільність розгляду питання про необхідність проведення коригуючих заходів чоловікам віком 45-64 роки, направлених на покращення обміну речовин в головному мозку, а хворим на псоріаз у віці 45-64 роки необхідність застосування в комплексній терапії препаратів, що покращують обмін головного мозку.

**Список літератури**

- Вегетативные расстройства / Под ред. А.М. Вейна. - М., 2000. - 750 с.
- Вікові особливості ендогенної інтоксикації у хворих на псоріаз за показниками сигма-ШОЕ і гідроліз клітин крові та комплексна дезінтоксикаційна коригуюча терапія / [Анфілова М.Р., Ляшенко І.Н., Бондар С.А., Труніна Т.І.] // Дерматологія. Косметологія. Сексопатологія. - 2004. - № 3-4(7). - С. 91-98.
- Добржанська Є.І. Дослідження регуляторних механізмів нейроендокринної системи та імунного статусу у хворих на псоріаз / Є.І. Добржанська // Дерматологія. Косметологія. Сексопатологія. - 2004. - № 1-2(11). - С. 277-279.
- Зовнішнє лікування хворих на псоріаз: Метод. рекомендації / [Кутасевич Я.Ф., Церадіс Г.С., Ляпунова О.О. и др.]. - Харків: Вид. ін.-ту дерматол. і венерол. - АМН України, 2002. - 18 с.
- Мавров І. І., Цепколенко В. А. Анализ частоты, характера, возрастных аспектов обращаемости в косметологические клиники / И. И. Мавров, В. А. Цепколенко // Дерматология и венерология. - 2003. - № 3. - С. 45-47.
- Rupp H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and cardiovascular disease. The need for novel dietary prevention strategies / H. Rupp // Basic Res Cardiol. - 1992. - № 87. - P. 99-105.

**Резниченко Н.Ю.**

**СОСТОЯНИЕ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ И ВАГО-ИНСУЛЯРНОЙ СИСТЕМ У МУЖЧИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ НА ПСОРИАЗ**

**Резюме.** У больных с псориазом установлено снижение активности и резервных возможностей симпато-адреналовой системы при ускорении биосинтеза катехоламинов на этапе превращения ДОФА в дофамин и дофамина в норадреналин; высокую степень напряжения глюкокортикоидной функции надпочечников и повышение активности ваго-инсулярной системы; выраженные нарушения вегетативного гомеостаза.

**Ключевые слова:** псориаз, симпато-адреналовая система, ваго-инсулярная система, мужчины.

**Reznichenko N.Y.**

**STATE OF SYMPATHO-ADRENAL AND VAGO-INSULAR SYSTEMS IN MEN OF MATURE AGE, WHO SUFFER FROM PSORIASIS**

**Summary.** The decrease in activity and reserve capabilities of sympatho-adrenal system, acceleration of biosynthesis of catecholamines at the stage of transformation of DOFA in dopamine and dopamine in noradrenaline; a high degree of strain of glukokortikoid function of suprarenal glands and the increase of activity of vago-insular system; marked violations of vegetative homeostasis have been found in patients, who suffer from psoriasis.

**Key words:** psoriasis, sympatho-adrenal system, vago-insular system, male.

Стаття надійшла до редакції 23.10.2012 р.

© Лисенко Д.А., Данилюк І.І., Сергеев С.В.

УДК: 616.155.291:616-072.7+008.1

**Лисенко Д.А.\***, **Данилюк І.І.\***, **Сергеев С.В.\***

\*Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра внутрішніх хвороб № 2 (курс гематології) (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018); \*Вінницька обласна лікарня ім. М.І. Пирогова, гематологічне відділення (вул. Пирогова, 54, м. Вінниця, Україна, 21018), ©Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра фармації (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**КЛОНАЛЬНИЙ ТА РЕАКТИВНИЙ ТРОМБОЦИТОЗИ: ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ**

**Резюме.** В статті представлені результати клініко-лабораторного обстеження хворих з реактивними тромбоцитозами та клональними тромбоцитозами на фоні хронічних мієлопроліферативних захворювань. Виявлено, що клональні тромбоцитози мають чіткі відмінності у вигляді проявів мієлопроліферативного синдрому, часто супроводжуються тромботичними ускладненнями, змінами в аналізі крові та зниженням показників якості життя.

**Ключові слова:** хронічні мієлопроліферативні захворювання, тромбоцитози, якість життя.

**Вступ**

Хронічні мієлопроліферативні захворювання (ХМПЗ) - це група хронічних лейкозів, що виникають із клітин мієлоїдного ряду (попередників гранулоцитів, моноцитів, еритроцитів, тромбоцитів). Згідно сучасних класифікацій, до мієлопроліферативних захворювань [Wadleigh, Tefferi, 2010], які можуть супроводжуватись клональним тромбоцитозом належать: хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ); ідіопатичний мієлофіброз (остео-мієлофіброз) (ІМФ); есенціальний тромбоцитоз (ЕТ); поліцитемія справжня (еритремія) (СП); мієлодисплас-

тичний синдром.

Вважається, що тромбоцитоз на фоні ХМПЗ пов'язаний з дисрегуляцією диференціації та проліферації мегакаріоцитів, що стимулюються різноманітними цитокінами (інтерлейкін-6 та інтерлейкін-11 та інші) і особливо тромбopoетином, до якого є специфічні с-Mpl рецептори на мегакаріоцитах та тромбоцитах, підвищена чутливість рецепторів до якого виявлено при ХМПЗ [Campbell, Green, 2006]. Наявність тромбоцитозу при ХМЛ корелює із розвитком тромботичних уск-

ладнень, яка не має прямої залежності від кількості тромбоцитів і скоріше є результатом комплексного порушення гемостазу на фоні ХМПЗ [Tefferi, Elliott, 2007]. Наявність тромбозів при ХМПЗ суттєво зменшує якість життя (ЯЖ пацієнтів і не виправляється при наступному лікуванні [Landolfi, Di Gennaro, 2008].

На відміну від клонального тромбоцитозу реактивні тромбоцитози зустрічаються при різноманітних захворюваннях (інфекційні та неінфекційні запалення, епітеліальні пухлини, кровотечі і т.д.) не вимагають специфічної терапії, оскільки загальноприйнятою є думка, що вони не призводять до тромботичних ускладнень [Denninger et al., 2000]. Чітких клінічних та лабораторних диференціюючих ознак на між реактивними та клональними тромбоцитозами не встановлено, порівняння показників ЯЖ не проводилось.

**Мета роботи:** порівняння основних клініко-лабораторних ознак у хворих на ХМПЗ з тромбоцитозом з групою пацієнтів з реактивним тромбоцитозом із дослідженням показників ЯЖ.

### Матеріали та методи

Під нашим динамічним спостереженням знаходились 23 хворих з реактивним тромбоцитозом на фоні різноманітних патологій (табл. 1), які були консультовані в гематологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова. Хворим проводилось стандартне клініко-лабораторне обстеження рекомендоване для другого рівня надання медичної допомоги [Третяк, 2007]. До обстеження включалось дослідження показників якості життя за допомогою спеціально розробленого нами опитувальника ХМПЗ-тромбо, що рекомендується сучасними вимогами, щодо дослідження цих показників [Лисенко, Ісакова, 2006].

Групу порівняння склали 90 пацієнтів з ХМПЗ (табл. 2) у яких вторинно виявлявся тромбоцитоз і які знаходились на лікуванні в гематологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні і отримували допомогу згідно протоколів надання медичної допомоги МОЗ [України www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20100630\\_647.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100630_647.html)

Статистична обробка отриманих даних проводилась в пакеті програм Біостатистика з використанням критерію Стюдента та Мана-Уїтні.

### Результати. Обговорення

Розбіжність в клінічних проявах реактивних не дозволила виявити спільні ознаки, що зумовлено широким спектром хвороб які викликали реактивний тромбоцитоз. Відмінність в кількостях тромбоцитів між окремими групами реактивних тромбоцитозів є незначною, хоча у окремих пацієнтів рівень тромбоцитів досягав  $780 \times 10^9/\text{л}$  -  $800 \times 10^9/\text{л}$ . В такому разі х проводилась стерильна пункція із дослідженням мієлограми і виключенням ХМПЗ. Також оцінювались: наявність змін в гемограмі у вигляді появи зрушення вліво, при-

**Таблиця 1.** Нозологічна характеристика пацієнтів з реактивними тромбоцитозами.

| Нозологія                | Кількість хворих | Середня кількість тромбоцитів ( $\times 10^9/\text{л}$ ) |
|--------------------------|------------------|--|
| Інфекційне запалення     | 6                | 563  |
| Автоімунні хвороби       | 7                | 627  |
| Кровотрата               | 6                | 544  |
| Онкологічні захворювання | 4                | 636  |

**Таблиця 2.** Нозологічна характеристика пацієнтів з вторинними тромбоцитозами.

| Нозологія | Кількість хворих | Середня кількість тромбоцитів ( $\times 10^9/\text{л}$ ) |
|-----------|------------------|--|
| ХМЛ       | 24               | 585  |
| ІМФ       | 22               | 612  |
| СП        | 44               | 696  |

**Таблиця 3.** Клініко-лабораторні ознаки у хворих на ХМПЗ та у пацієнтів з реактивними тромбоцитозами.

| Ознаки                            | ХМПЗ з тромбоцитозом (n=90) | Реактивний тромбоцитоз (n=23) |
|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Осалгія                           | 61 (67,7 %)                 | 0                             |
| Спленомегалія                     | 79 (87,7 %)                 | 0                             |
| Тромботичні ускладнення           | 64 (71,1 %)                 | 1 (4,3 %)                     |
| Кровоточивість                    | 6 (6,6 %)                   | 0                             |
| Анемія                            | 47 (52,2 %)                 | 6 (26 %)                      |
| Бластемія                         | 37 (41,1 %)                 | 0                             |
| Зсув формули вліво                | 79 (87,7 %)                 | 7 (30,4 %)                    |
| Прискорене ШОЕ (більше 25 мм/год) | 79 (87,7 %)                 | 17 (73,9 %)                   |
| Оцінка ЯЖ                         | 13*(12-14)                  | 21(19-22)                     |
| Рівень тромбоцитозу               | 656±153                     | 598±112                       |

**Примітка:** \* відмічена достовірна різниця показників за критерієм Вілкоксона -Мана-Уїтні ( $p < 0,05$ ).

скорення ШОЕ появи бластів, мієлопроліферативного синдрому (табл. 3). При проведенні даних обстежень були виявлені характерні зміни, що дозволили встановити специфічні ознаки притаманні клональному тромбоцитозу.

Тривалість реактивного тромбоцитозу складала в середньому 26 дб - від 7 до 48 дб у окремих пацієнтів він зникав після ліквідації причини цього стану. Тривалість тромбоцитозу на фоні ХМПЗ чітко залежала від проведення цитостатичної терапії і в середньому складала 21 добу(розмах від 14до 29 дб).

У більшості випадків тромбоцитози на фоні ХМПЗ супроводжуються клінічними ознаками мієлопроліферативного синдрому - осалгією та спленомегалією (79 із 90 пацієнтів), змінами в аналізі крові з боку інших паростків кровотворення та морфологічними ознаками дизгемопоезу, у вигляді анізоцитозу та пойкилоцитозу.

У 64 пацієнтів з ХМПЗ були ознаки ішемічних або тромботичних уражень, у 6 поряд з ними спостеріга-

**Таблиця 4.** Вплив антитромбоцитарних засобів на ЯЖ у хворих на ХМПЗ з тромбоцитозом.

| ЯЖ (бали)               | Препарати         |            |                     |            |                |             |
|-------------------------|-------------------|------------|---------------------|------------|----------------|-------------|
|                         | Тиклопідін (n=30) |            | Клопідогрель (n=30) |            | Аспірин (n=30) |             |
| РФ                      | 4                 | 8          | 4                   | 8          | 5              | 6*          |
| СФ                      | 5                 | 7          | 5                   | 7          | 4              | 5           |
| ФФ                      | 5                 | 8          | 4                   | 8          | 5              | 5*          |
| ЗЯЖ                     | 14 (13-14)        | 23 (21-23) | 13 (12-14)          | 23 (22-24) | 14 (13-14)     | 16* (15-17) |
| Тромботичні ускладнення | 0                 | 0          | 0                   | 0          | 0              | 0           |

**Примітки:** 1 РФ - рольове функціонування; ФФ - фізичне функціонування, СФ - соціальне функціонування; 2.\* - достовірна різниця за критерієм Вілкоксона ( $p < 0,05$ ) з показниками групи аспірину.

лись і ознаки кровоточивості, що за даними літератури є типовим для даної групи захворювань [Landolfi, Di Gennaro, 2012]. ЯЖ була суттєво нижчою на фоні ХМПЗ - 13 балів (розмах показників 12-14).

Можемо вказати, що диференціальними клініко-лабораторними ознаками між клональним та реактивним тромбоцитозом є наявність спленомегалії, осалгії, кровоточивості та тромботичних ускладнень, бластемія, суттєве зниження показників ЯЖ за опитувальником ХМПЗ-тромбо. Варто зазначити, що рівень тромбоцитів не може вказувати на генез даного явища у пацієнта.

При лікуванні ацетилсаліциловою кислотою (АСК), тиклопідіном та клопідогрелем ЯЖ хворих на ХМПЗ покращилась (табл. 4), а у хворих з реактивним тромбоцитозом не змінилась.

Тромбоцитози при ХМПЗ є суттєвим фактором ризику, що вимагає активного терапевтичного втручання в зв'язку з наявністю клінічних ознак тромбозів. Реактивні тромбоцитози не приводять до ускладнень і не погіршують ЯЖ, що не вимагає медикаментозної корекції.

Виявлені нами закономірності та особливості клонального та реактивного тромбоцитозу співпадають із даними літературних джерел [Bleeker, Hogan, 2011], але співставлення даних про відмінність показників ЯЖ відсутні. Можемо запропонувати даний критерій до раніше відомих, щодо диференціювання тромбоцитозів в клінічній практиці, що є особливо актуальним, враховуючи серйозну загрозу розвитку тромботичних ускладнень у хворих на ХМПЗ, як за даними літератури так і за нашими власними спостереженнями, представленими вище.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Клональний та реактивний тромбоцитози мають клініко-лабораторні відмінності, що дозволяють провести диференційну діагностику.

2. Клональний тромбоцитоз суттєво ускладнює якість життя на відміну від реактивного тромбоцитозу.

Перспективою подальших досліджень є встановлення закономірностей впливу тромбоцитозу на якість життя пацієнтів з ХМПЗ.

### Список літератури

- Лисенко Д.А. Методологія вивчення якості життя у онкогематологічних хворих / Д.А. Лисенко, Л.М. Ісакова // Укр. мед. часопис. - 2006. - № 3. - С. 47-50.
- Третяк Н.М. Цитостатична та супровідна терапія гемобластозів: Стандарти лікування / Н.М. Третяк. - К.: Автограф, 2007. - 175 с.
- Bleeker J.S. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies / J.S. Bleeker, W.J. Hogan // Thrombosis. - 2011.
- Campbell P.J. The myeloproliferative disorders / P.J. Campbell, A.R. Green // N Engl J Med. - 2006. - № 355. - P. 2452-2466.
- Chait Cause of portal or hepatic venous thrombosis in ADULTS: the role of multiple concurrent factors. [Denninger M.H., Chait Y., Casadevall N. et al.]. - Hepatology. - 2000. - P. 587-591.
- Landolfi R. Thrombosis in myeloproliferative and myelodysplastic syndromes / R. Landolfi, DiL. Gennaro // Hematology. - 2012. - № 17. - P. 174-176.
- R. Landolfi Prevention of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia / R. Landolfi, L. Di Gennaro // Haematologica. - 2008. - № 93(3). - P. 331-335.
- Tefferi A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: prevalence, prognostic factors, and the role of leukocytes and JAK2V617F / A. Tefferi, M. Elliott // Semin Thromb Hemost. - 2007. - № 33. - P. 313-320.
- Wadleigh M. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms according to the 2008 World Health Organization criteria / M. Wadleigh, A. Tefferi // Int. J. Hematol. - 2010. - № 91(2). - P. 174-179.

**Лисенко Д.А., Данилюк І.І., Сергеев С.В.**

### КЛОНАЛЬНИЙ І РЕАКТИВНИЙ ТРОМБОЦИТОЗ: ДИФФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА І ЯКІСТЬ ЖИТТЯ

**Резюме.** В статті представлені результати клініко-лабораторних досліджень хворих з реактивними тромбоцитозами і клональними тромбоцитозами на фоні хронічних мієлопроліферативних захворювань. Виявлено, що клональні тромбоцитози мають чіткіє различия в виді проявленій мієлопроліферативного синдрому, часто супроводжуються тромботическими ускладненнями, зміненнями в аналізі крові і зниженням показателів якості життя.

**Ключевые слова:** хроніческие мієлопроліферативные захворювання, тромбоцитоз, якість життя.

**Lysenko D.A., Daniluk I.I., Sergeev S.V.**

### CLONAL AND REACTIVE THROMBOCYTOSIS: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND QUALITY OF LIFE

**Summary.** *The paper presents the results of clinical and laboratory examination of patients with reactive thrombocytosis and clonal thrombocytosis on a background of chronic myeloproliferative diseases. Revealed that clonal thrombocytosis are clear differences as manifestations of myeloproliferative syndrome, thrombotic complications often suprovduyutsya, changes in the blood and reduced quality of life.*

**Key words:** *chronic myeloproliferative disease, thrombocytosis, quality of life.*

Стаття надійшла до редакції 26.10.2012 р.

© Сергєєв С.В.

УДК: 616.1-616.4

**Сергєєв С.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## ОПТИМІЗАЦІЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ З АНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ

**Резюме.** *В статті представлений аналіз результатів фармакоterapiї анемічного синдрому у хворих на хронічні мієлопроліферативні захворювання. Виявлено, що анемія є частим клініко-лабораторним синдромом і посилюється при проведенні поліхіміотерапії. Запропоновані на сьогодні засоби корекції є недостатніми і не ліквідують в повному обсязі прояви гіпоксичного синдрому. Розглядаються перспективи корекції анемічного синдрому у хворих на лейкемії.*

**Ключові слова:** *хронічні мієлопроліферативні захворювання, анемічний синдром, фармакокорекція.*

### Вступ

Оптимізація фармакоterapiї ускладнень хронічних мієлопроліферативних захворювань (ХМПЗ) залишається серйозною та актуальною проблемою сьогодення, не зважаючи на значні прориви в лікуванні даної групи патології. Застосування імаїнібу та інших інгібіторів тирозинкінази при хронічній мієлоїдній лейкемії (ХМЛ) суттєво покращує прогноз, збільшує тривалість життя пацієнтів до 20-25 років, тим самим відкриваючи нову еру в терапії ХМЛ - "еру імаїнібу" [Hochhaus et al., 2008]. Прогноз для хворого з ХМЛ став визначатись чутливістю для даного виду терапії і є, у більшості випадків, сприятливим для життя та працездатності. Відповідні зміни у тактиці фармакоterapiї, коли з різною успішністю застосовуються талідомід, анагрелід та інші медикаментозні агенти, також зафіксовані і при інших ХМПЗ, а саме: ідіопатичному (первинному) мієлофіброзі (ПМФ), справжній поліцитемії (СП) та есенціальній тромбоцитемії (ЕТ) [Mesa, 2007].

Водночас залишається складним питанням медикаментозної корекції чисельних ускладнень, які виникають на фоні перебігу ХМПЗ та при застосуванні цитостатичної терапії, зокрема інфекційних ускладнень та анемії. В сучасних рекомендаціях та настановах [O'Brien et al., 2007; Pardanani, 2008] їх терапія не деталізована і ґрунтується на емпіричному досвіді лікаря, без врахування індивідуальних особливостей організму пацієнта.

Відомо, що анемічний синдром по різному переноситься при різних станах та захворюваннях при тому ж рівні гемоглобіну [Arana-Yi et al., 2006]. Тобто, слабкість при хронічних мієлопроліферативних захворюваннях зустрічається у 89,7 % пацієнтів і є більш частим симптомом ніж нічна, пітливість, біль в кістках, гарячка і втрата ваги і відповідно, має більш суттєвий вплив на стан пацієнтів. У більшості пацієнтів слабкість асоційована з анемією, особливо при мієлофіброзі, та суттєво впли-

ває на соціальне функціонування та фізичне функціонування. У 34,5 % пацієнтів слабкість обмежує денну активність, а 11,2 % відмічали потребу в медичній корекції [Finazzi, Barbui, 2007]. Слабкість при інших хворобах теж була досить вираженою, але менше асоціювалась з анемією. Автори відзначають слабкість як найважливішу клінічну ознаку що впливає на стан хворих на хронічні лейкемії, що вимагає повсякчасного контролю за лабораторними показниками, як при стандартному лікуванні так і при експериментальних методах лікування [Green, 2006].

Виходячи з вищезгаданого, для оцінки ефективності фармакоterapiї ХМПЗ може бути запропоновано поєднане використання клініко-лабораторних даних, що дозволяє точніше вибрати та оцінити лікувальну тактику у конкретного пацієнта. Водночас, такий підхід є загально прийнятним в світовій онкологічній практиці при проведенні хіміотерапії цитостатичними засобами [Мендрік та ін., 2011; Мендрік, 2012; Straus et al., 2006].

Отже, метою даної роботи було дослідити ефективність фармакоterapiї супутньої патології - анемічного синдрому у хворих на ХМПЗ.

### Матеріали та методи

Для вирішення проблеми було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 212 хворих на ХМПЗ (табл. 1.)

Всі хворі знаходились на стаціонарному лікуванні в гематологічному відділенні ВОКЛ ім. Пирогова, та отримували лікування згідно клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності "Гематологія" затверджених МОЗ України ([www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20100630\\_647.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100630_647.html)).

Серед досліджених хворих нами були виділені дві групи пацієнтів - з ХМЛ і ПМФ - відповідно, 43 пацієнти

з ХМЛ (середній вік - 46 років) та 36 з ПМФ (середній вік - 57 років), у яких на фоні основного захворювання була виявлена анемія й проводилось її лікування (табл. 2). Для корекції анемії у пацієнтів з важким ступенем застосовувались гемотрансфузії до рівня помірної анемії, у 10 пацієнтів з ПМФ був використаний рекомбінатний еритропоетин в дозуванні 2 000 МО п/к 3 рази на тиждень. Для корекції проявів анемічного синдрому у 15 пацієнтів з кожної групи застосовувався триметазидин - в дозі 40 мг 3 рази на добу курсом в середньому 15 дб.

Розподіл за ступенем важкості анемії проводився згідно рекомендацій ВООЗ [Мендрік та ін., 2011].

Статистична оцінка отриманих даних проводилась в пакеті Excel.

### Результати. Обговорення

На початку лікування розподіл хворих згідно ступеню анемії складав (табл. 2).

Хворі протягом комплексного лікування отримували терапію, направлену на корекцію анемічного синдрому - гемотрансфузії, глюкокортикоїди, анаболічні стероїди, але у жодного пацієнта анемія не була ліквідована (табл. 3). Таким чином, можливо констатувати, що хоча у більшості пацієнтів досягнуто клініко-лабораторного покращення, повністю негативний вплив гіпоксичного синдрому у жодного пацієнта не вдалось ліквідувати.

Оцінюючи отримані результати лікування як позитивні у більшості випадків за формальним зменшенням кількості пацієнтів з III ступенем анемії, неможливо не відмітити відсутність повної корекції анемії. Варто відзначити, що загальна кількість анемічних пацієнтів не змінилась. Хворі на протязі лікування отримували терапію, направлену на корекцію анемічного синдрому, але в жодного пацієнта анемія не була ліквідована. Корекція анемії супроводжувалась покращенням якості життя, але цей показник був нижчим від норми і при легкому ступені анемії.

Аналізуючи отримані дані, відмітимо, що анемія була наявна у всіх пацієнтів і не зникала протягом часу лікування, що вказує на неефективність стандартних підходів в корекції анемічного синдрому. При будь-якому ступені анемії виникає необхідність в корекції рівня гемоглобіну, на що вказує знижені показники у всіх досліджуваних хворих. Відмінності в переносимості анемії при ХМЛ і ПМФ, можна пояснити різною тривалістю захворювань і можливо, різним їх патогенезом, що потребує подальшого вивчення.

Тобто, індивідуальна корекція анемічного синдрому у всіх випадках при застосуванні стандартної терапії і методів корекції анемії була відсутня. Зменшення анемічного синдрому супроводжувалась покращенням стану у кожного пацієнта, але цей показник був нижчим від показників групи контролю і при легкому ступені анемії, який традиційно вважається таким, що не потребує корекції. Таким чином можна стверджувати, що застосоване цитостатичне лікування може суттєво впли-

**Таблиця 1.** Розподіл хворих за нозологією та основними показниками.

| Нозологія | Загальна кількість | Чоловіки | Жінки | Середній вік | Тривалість захворювання (роки) |
|-----------|--------------------|----------|-------|--------------|--------------------------------|
| ХМЛ       | 84                 | 46       | 38    | 47           | 5                              |
| ПМФ       | 67                 | 34       | 33    | 56           | 6                              |

**Таблиця 2.** Розподіл хворих за ступенем важкості анемії на початку лікування.

| Ступінь анемії | Патологія |          |
|----------------|-----------|----------|
|                | ХМЛ (43)  | ПМФ (36) |
| I              | 12        | 7        |
| II             | 17        | 19       |
| III            | 14        | 10       |

**Таблиця 3.** Динаміка ступеню важкості анемії після проведення лікування.

| Ступінь важкості анемії | Патологія  |            |
|-------------------------|------------|------------|
|                         | ХМЛ (n=43) | ПМФ (n=36) |
| I                       | 15         | 8          |
| II                      | 24         | 23         |
| III                     | 4          | 3          |
| Всього                  | 43         | 36         |

**Таблиця 4.** Динаміка показників на фоні застосування гемотрансфузій та рЕп.

| Показник        | ХМПЗ + рЕп (n=21) |      | ХМПЗ + гемотрансфузії (n=25) |      |
|-----------------|-------------------|------|------------------------------|------|
|                 | Гемоглобін (г/л)  | 78±7 | 82±8                         | 76±6 |
| Побічні реакції | 3                 |      | 5                            |      |

вати не тільки на пухлинний клон, а й на здорові клітини гемопоєзу, а саме еритропоєзу, посилюючи цитопенічний синдром та анемію.

Наступним етапом наших спостережень було виявити відмінності у динаміці показників анемічного синдрому між пацієнтами з ХМПЗ, яким проводилась корекція анемічного синдрому гемотрансфузіями з групою, де лікування відбувалося за допомогою рекомбінатного еритропоєтину (рЕп) по 2000 МО 3 рази на тиждень. Як видно з таблиці 4, при проведенні порівняльного аналізу серед 46 пацієнтів з ХМПЗ із наявною анемією, яким проводилась корекція гемотрансфузіями та застосуванням рЕп, встановлено відсутність різниці між показниками обох груп. Для пояснення отриманих результатів, можемо припустити що застосування рЕп в даному випадку виявилось неефективним з кількох загальновідомих причин [Straus et al., 2006], а саме: неадекватної дози, не доведеності еритропоєтину дефіциту та не виключених дефіцитних станів.

При застосуванні рЕп у хворих з ХМПЗ не було зафіксовано суттєвої відмінності з показниками групи пацієнтів, у яких проводилась корекція гемотрансфузіями. Це може бути пояснене тим, що доза препарату була неефективна і, можливо, відсутністю еритропоє-

тиндефіциту, що є важливою передумовою ефективності застосування рЕп при всіх анемічних станах [Straus et al., 2006].

Побічним ефектом у 3 пацієнтів при застосуванні рЕп була короткочасна гіпертензія, яка не змушувала припиняти прийом препарату. В свою чергу, при застосуванні гемотрансфузій у 5 пацієнтів виникли посттрансфузійні реакції у вигляді лихоманки, гіпертермії, що вимагало введення глюкокортикоїдів.

Виявлені нами позитивні результати таких методів лікування дозволяють запропонувати відповідну оптимізацію терапії хворих на ХМПЗ при наявності анемічного синдрому. Особливо привабливим в цьому напрямку є можливість застосування препаратів без особливих застережень, характерних для використання гемотрансфузій або рЕп, коли можливі побічні дії можуть викликати ускладнення, які суттєво погіршують якість життя або навіть створюють небезпеку для самого пацієнта. Оцінюючи можливість корекції анемії даними препаратами, завжди треба використовувати співвідношення ризик-користь.

Так, якщо для гемотрансфузій ми вже зазначили можливі побічні ефекти, то для рЕп найбільш суттєвим може бути ризик розвитку червоноклітинної аплазії, або алергічних чи анафілактичних реакцій, а також можливість розвитку тромбозу, що є синергічним проявом ХМПЗ.

Враховавши практичну однакову частоту зафіксованих ранніх побічних ефектів при застосуванні рЕп (3 з 21), та при застосуванні гемотрансфузій (5 з 25), ми не можемо за цим параметром надати перевагу якомусь з 2 видів терапії корекції анемічного синдрому у хворих з ХМПЗ.

Відсутність динаміки рівня гемоглобіну в обох обстежених групах вказує на недостатню ефективність корекції анемічного синдрому лише замісними чи сти-

мулюючими засобами, особливо приймаючи до уваги можливі побічні ефекти.

Тому на наш погляд може бути перспективним доповнити вищезгадані стандартні методи корекції анемії застосуванням метаболічних препаратів (кораргину, триметазидину) для адаптації організму пацієнта до гіпоксичного стану.

Запропонований нами метод корекції анемічного синдрому дозволяє уникнути багатьох ускладнень при таманних застосуванні гемотрансфузій: гемолітичний шок, гемотрансмісивні інфекції, індивідуальна несумісність, ранні та віддаленні посттрансфузійні реакції [Абрамов и др., 2002], які значно ускладнюють терапію основного захворювання та можуть погіршити стан пацієнта. Корекція гіпоксичного стану запропонованими нами препаратами відкриває новий напрям лікування анемічного синдрому, шляхом адаптації метаболізму організму анемічного хворого на ХМПЗ з покращенням показників його життєдіяльності. На сьогодні існують лише одиничні теоретичні розробки, щодо використання метаболічних препаратів в якості коректорів загальної гіпоксії [Абрамов и др., 2003].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Застосування поєднаної оцінки клініко-лабораторних даних є показником ефективності фармакотерапії у хворих на ХМПЗ. Анемічний синдром по різному впливає на стан пацієнтів при різних ХМПЗ, більше при ХМЛ і вимагає індивідуальної корекції. Застосування триметазидину у хворих з анемією на фоні ХМПЗ покращує стан пацієнтів.

Розробка нових методів корекції ускладнень та раціоналізація існуючих з урахуванням оцінки якості життя для лікування хворих з ХМПЗ є перспективним напрямом подальших досліджень.

### Список літератури

- Мендрік О.А. Аналіз факторів, які впливають на витрати на лікування онкологічних захворювань, за результатами систематичного огляду / О.А. Мендрік // Фармацевтичний часопис. - 2012. - № 2. - С. 155-159.
- Методи фармакоеконічних досліджень, що використовуються в онкології / [Мендрік О.А., Михайлович Ю.Й., Гайсенко А.В., Заліська О.М.] // Клінічна онкологія. - 2011. - № 4 (4). - С. 4-7.
- Руководство по гематологии / [М.Г. Абрамов, М.Д. Бриллиант, М.И. Бронштейн и др.]; под ред. А.И. Воробьева. - М.: Ньюдиамед. - Т I - 2002, Т II - 2003. - 280 с.
- Advances in the therapy of chronic idiopathic myelofibrosis / Arana-Yi C., Quintis-Cardama A., Giles F. [et al.] // Oncologist. - 2006. - № 11(8). - P. 929-943.
- Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon- $\alpha$  treatment / Hochhaus A., Druker B., Sawyers C. [et al.] // Blood. - 2008. - № 111. - P. 1039-1043.
- Finazzi G. How I treat patients with polycythemia vera / G. Finazzi, T. Barbui // Blood. - 2007. - № 109(12). - P. 5104 - 5111.
- Green A.R. The myeloproliferative disorders / A.R. Green // N. Engl. J. Med. - 2006. - № 355. - P. 2452-2466.
- IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia / O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2007. - № 348(11). - P. 994-1004.
- Mesa R. A. Navigating the Evolving Paradigms in the Diagnosis and Treatment of Myeloproliferative Disorders / R.A. Mesa // Hematology. - 2007. - № 1. - P. 355-362.
- Pardanani A. JAK2 inhibitor therapy in myeloproliferative disorders: rationale, preclinical studies and ongoing clinical trials / A. Pardanani // Leukemia. - 2008. - № 22. - P. 23-30.
- Quality-of-life and health benefits of early treatment of mild anemia: a randomized trial of epoetin alfa in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies / Straus D.J., Testa M.A., Sarokhan B.J. [et al.] // Cancer. - 2006. - № 107. - P. 1909-1917.

*Сергеев С.В.*

#### ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С АНЕМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**Резюме.** В статье представлен анализ результатов фармакотерапии анемического синдрома у больных хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Выявлено, что анемия является частым клинико-лабораторным синдромом и усиливается при проведении полихимиотерапии. Предложенные на сегодня средства коррекции являются недостаточными и не ликвидируют в полном объеме проявления гипоксического синдрома. Рассматриваются перспективы коррекции анемического синдрома у больных лейкозами.

**Ключевые слова:** хронические миелопролиферативные заболевания, анемический синдром, фармакокоррекция.

*Sergeev S.V.*

#### OPTIMIZATION OF PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES WITH ANEMIA

**Summary.** The paper presents an analysis of the results of pharmacotherapy anemic syndrome in patients with chronic myeloproliferative disease. Found that anemia is a common clinical syndrome and laboratory increases during chemotherapy. The proposed today means correction is inadequate and does not fully eliminate the manifestations of hypoxic syndrome. The prospects correction anemic syndrome in patients with leukemia.

**Key words:** chronic myeloproliferative disease, anemic syndrome farmakokorektsiya.

Стаття надійшла до редакції 11.10.2012р.

© Бабляк С.Д., Лозинський С.Е.

УДК: 616/12-008.331.1:616.12

*Бабляк С.Д., Лозинський С.Е.*

Львівська обласна клінічна лікарня (вул. Чернігівська, 7, м. Львів, 79017); Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, каф. внутрішньої медицини медичного факультету №2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018)

#### ПРОБЛЕМИ І ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

**Резюме.** Обстежено 111 чоловіків з артеріальною гіпертензією і визначено частоту різних геометричних конфігурацій лівого шлуночка та їх взаємозв'язок з клінічними, гемодинамічними, біохімічними та ехокардіографічними показниками. Концентричне ремоделювання виявилось найбільш поширеним варіантом (36,9%) геометрії лівого шлуночка. Пацієнти з такою геометрією суттєво відрізнялись від володарів інших моделей будови лівого шлуночка за частотою обтяженого сімейного анамнезу та цукрового діабету, а також за показниками ліпідного та вуглеводного обмінів, а отже, є можливою асоціація між геометрією лівого шлуночка та відомими клініко-біохімічними факторами ризику.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, концентричне ремоделювання, ексцентрична гіпертрофія, концентрична гіпертрофія.

#### Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) є провідним чинником ризику мозкових інсультів, інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності (СН) та серцево-судинної смерті серед населення похилого віку. При цьому важкість клінічних проявів і прогноз у літніх пацієнтів з АГ визначаються не лише ступенем підвищення артеріального тиску (АТ), але і субклінічним ураженням органів-мішеней (серця, кровоносних судин та нирок). Зокрема, додаткову прогностичну інформацію надають зміни структури лівого шлуночка (ЛШ), що виявляються при ехокардіографічному обстеженні (ЕхоКГ). Даний метод викликає підвищений інтерес через його здатність точно оцінювати масу міокарда ЛШ (ММЛШ) і його геометричний тип [Mancia et al., 2009]. Сьогодні в поняття "гіпертензивне серце" вже не вкладається уява лише про гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ). В сучасній літературі використовується термін "ремоделювання міокарда", який означає зміну структури (розміри, маса, форма) і функції серцевого м'язу у відповідь

на гемодинамічне перевантаження або пошкодження міокарда в комплексі з нейрогуморальною активацією. Ремоделювання може бути як наслідком спортивних навантажень, вагітності, так і патологічних процесів [Cohn et al., 2000]. Одна з найбільш поширених сучасних класифікацій [Ganau et al., 1992] виділяє 4 геометричні варіанти ЛШ при АГ, в залежності від величини індексу ММЛШ (ІММЛШ) і відносної товщини стінок (ВТС), як це представлено на рисунку 1.

Одне з перших досліджень, яке виявило той факт, що пацієнти з АГ і концентричним ремоделюванням (КР) мають значно вищий серцево-судинний ризик, ніж хворі з нормальною геометрією (НГ), було проведене італійськими кардіологами [Verdecchia et al., 1995], які представили результати свого спостереження 694 пацієнтів обох статей з АГ і нормальною масою ЛШ впродовж досить тривалого періоду (до 7,7 року, в середньому 2,7 року). КР визначали як варіант серцевої геометрії, при якому відношення подвоєної суми



|             |                               |                             |
|-------------|-------------------------------|-----------------------------|
| ВТС<br>0,43 | Концентричне<br>ремоделювання | Концентрична<br>гіпертрофія |
|             | Норма                         | Ексцентрична<br>гіпертрофія |
|             | Нормальний                    | Збільшений                  |
|             | ІММЛШ (г/м <sup>2</sup> )     |                             |

**Рис. 1.** Класифікація нормальних і патологічних конфігурацій ЛШ в залежності від величин ВТС та ІММЛШ.

міжшлуночкової перетинки або задньої стінки ЛШ до розміру ЛШ в кінці діастолі дорівнює або перевищує 0,45. Відповідно до їх даних, частота КР становила 39,2%. Під час спостереження мало місце 29 серцево-судинних подій. Після оцінки незалежних асоціацій між окремими коваріаціями (вік, стать, діабет, ІММЛШ, середній офісний АТ) за допомогою пропорційних розрахункових моделей Кокса було встановлено, що сумарний ризик фатальних і нефатальних серцево-судинних подій був значно вищий у групі КР в порівнянні з групою НГ (відносний ризик 2,56, 95% конфіденційний інтервал від 1,20 до 5,45,  $p < 0,01$ ). Подальші дослідники, незважаючи на використання дещо відмінних розрахунків ІММЛШ та ВТС, незалежно один від одного підтверджували ту закономірність, що КР не є доброякісний варіант компенсаторної адаптації ЛШ, а початковий маркер несприятливої зміни серцевої структури, який відносно легко виявляється за допомогою ЕхоКГ і потребує активізації медикаментозного антигіпертензивного лікування для профілактики потенційних серцево-судинних ускладнень [Bluemke, Kronmal, 2008; Lavie et al., 2008; Pierdomenico et al., 2011].

Таким чином, КР як прояв патологічної конфігурації характеризується відсутністю ГЛШ і відносним потовщенням стінок ЛШ.

*Метадослідження* - розкрити клінічні, гемодинамічні, біохімічні та ехографічні відмінності між пацієнтами з КР та пацієнтами з іншими геометричними варіантами ЛШ у чоловіків похилого віку з АГ II - III стадії.

### Матеріали та методи

На базі Львівської обласної клінічної лікарні та Вінницького обласного спеціалізованого клінічного диспансеру радіаційного захисту населення ми провели власне дослідження з 111 пацієнтами чоловічої статі віком 60 - 75 років з АГ (68,8±6,1). Обстежували хворих з АГ II - III стадії з систолічним АТ (САТ) в межах 130 - 190 мм рт.ст. У дослідження не включали пацієнтів з симптоматичними АГ, хронічною серцевою недостатністю (ХСН) (фракція викиду ЛШ  $\leq 50\%$ ), хронічною ревматичною хворобою, патологією щитоподібної залози, гемодинамічно значимими аритміями. До початку обстеження переважна більшість пацієнтів (103 особи - 92,79%) отримували систематичне або спорадичне антигіпертензивне лікування. У обстежуваних пацієнтів здійснювався об'єктивний огляд, вимірювання САТ і діастолічного АТ (ДАТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС) в спокої, індекс маси тіла (ІМТ) по формулі Quetelet:

ІМТ=маса тіла (кг)/(ріст (м<sup>2</sup>)) з урахуванням додаткових факторів ризику (ФР) (паління, цукровий діабет (ЦД), обтяжений сімейний анамнез по АГ або ішемічній хворобі серця (ІХС)). З лабораторних показників визначали натще рівні ліпідних фракцій - холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХЛВГ), низької густини (ХЛНГ), тригліцеридів (ТГ) та інших біохімічних маркерів - глюкози та креатиніну. ЕхоКГ проводилося на апараті Vivid S6 GE Healthcare (США) та Hewlett Packard Sono 2000 (США) з датчиком частотою 2,5 МГц у М-модальному та двовимірному режимах в стандартних ехокардіографічних позиціях. На основі показників ВТС і ІММЛШ оцінювалася геометрична модель міокарда ЛШ. ММЛШ розраховувалася по формулі Devereux [Devereux et al., 1986]:

ММЛШ (г)=1,04 x ([КДРЛШ+ТЗСд+ТМШПд]3-[КДРЛШ]3)-13,6; де КДРЛШ - кінцево-діастолічний розмір ЛШ, ТЗСд - товщина задньої стінки ЛШ в діастолу, ТМШПд - товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу, виражені в см. ІММЛШ розраховували як відношення ММЛШ (г) до росту пацієнтів, піднесеного до ступеня 2,7 (м<sup>2,7</sup>). Значення ІММЛШ  $\geq 51$  г/м<sup>2,7</sup> вважалося ознакою ГЛШ [Taylor et al., 2007]. ВТС розраховували за формулою:

$$ВТС = \frac{2 \cdot ЗСЛШ_d}{КДРЛШ}$$

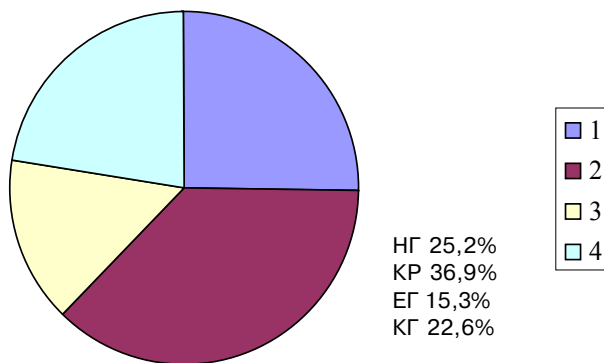
і вважали збільшеною при значенні  $\geq 0,43$  [Lavie et al., 2006]. Після розрахунків ІММЛШ та ВТС, в залежності від отриманих даних відносили пацієнтів до однієї з 4 груп згідно класифікації Ganau [Ganau et al., 1992].

Після ехографічного обстеження серця розраховували ІММЛШ та ВТС і, в залежності від отриманих даних, відносили пацієнтів до однієї з чотирьох груп: НГ, КР, ексцентрична гіпертрофія (ЕГ) і концентрична гіпертрофія (КГ).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета аналізу в системі Microsoft Excel та пакета комп'ютерних програм Statistica for Windows 5.0 (Stat Soft Inc., США, версія 5,0). Значення неперервних змінних при нормальному розподілі представлені у вигляді  $M \pm m$ , де М - середнє значення показника, m - стандартне відхилення середньої величини. У якості порогового рівня статистичної значимості було прийняте значення  $p=0,05$ .

### Результати. Обговорення

У дослідженні представлено всі 4 типи можливих геометричних варіантів ЛШ згідно вищезгаданої класифікації [Ganau et al., 1992]. Група з НГ складалася з 28 пацієнтів (25,2%), група з КР - з 41 (36,9%), група з ЕГ - з 17 (15,3%) і група з КГ - з 25 (22,6%), як представлено на рисунку 2. Розподіл геометричних варіантів ЛШ у нашому дослідженні має певні подібності з дослідженням ARIC [Taylor et al., 2007]. Останнє вивчало афроамериканців віком від 49 до 75 років і виявило наступне співвідношення НГ, КР, ЕГ і КГ для чоловіків: 26,0%, 38,4%, 8,3% і 27,3%. Як видно з рис.2, частота НГ і КР в



**Рис. 2.** Частота геометричних варіантів ЛШ у літніх чоловіків з АГ (n=111).

нашій роботі і дослідженні ARIC майже співпадають, але частота ЕГ серед наших пацієнтів майже удвічі нижча, а частота КГ дещо вища.

Клінічні, гемодинамічні, антропометричні, біохімічні та ехокардіографічні показники обстежуваних пацієнтів в залежності від їх належності до певної групи представлені нижче в таблиці 1.

Групи пацієнтів з різними геометричними варіантами ЛШ були майже ідентичними по віку. По частоті ЦД і обтяженого сімейного анамнезу (ОСА) група з КР дещо перевищувала групу з НГ і помітно поступалася групам з ЕГ і КГ, але при аналізі поширеності ЦД дані виглядали набагато переконливіші.

При аналізі гемодинамічних та антропометричних показників було виявлено, що в групі КР показник САТ був майже однаковий з аналогічним показником у групі НГ, помірно поступався САТ у групі ЕГ і значно - у групі КГ (різниця достовірна з усіма трьома групами). Що стосується ДАТ, то у групі КР він взагалі був найнижчий.

Величина ЧСС у групі з КР значно і достовірно перевищувала аналогічну величину у групі НГ і приблизно дорівнювала - у групах з ЕГ і КГ (дані недостовірні). Стосовно ІМТ, то у групі КР він був близький до відповідного показника у групі НГ, помітно поступаючи аналогічним величинам у групах ЕГ і КГ (всі порівняння достовірні).

При аналізі біохімічних показників у групі КР достовірно спостерігався найвищий ХЛВГ (незначно перевищував аналогічні показники у групах НГ і ЕГ, і виражено - у групі КГ). Також у групі КР достовірно спостерігався найнижчий ХЛНГ. Стосовно ТГ було виявлено, що у групі КР їх рівень помітно перевищував не лише відповідну величину у групі НГ, але і ЕГ (дані достовірні). Рівень глюкози натще у групі КР також був достовірно найнижчий. Рівень креатиніну у групі КР помітно перевищував відповідну величину у групі НГ (дані достовірні). Біохімічні показники групи з КР виглядали більш "фізіологічними" в порівнянні з групами ЕГ і КГ.

При порівнянні ехографічних показників ІММЛШ у групі КР був незначно вищий ніж у групі НГ, помітно поступаючи аналогічним величинам у групах ЕГ і КГ (всі порівняння достовірні). ВТС у групі КР була незначно нижча за аналогічний показник у групі КГ, помітно перевищуючи ВТС у групах НГ і ЕГ (всі порівняння достовірні).

Таким чином, дані наших спостережень підтверджують ту особливість, що різні форми геометричних варіантів ЛШ у літніх чоловіків з АГ мають не лише подібності, але і відмінності стосовно клінічних особливостей, гемодинамічних і біохімічних показників, і, можливо, потребують різних лікувальних підходів. Остання гіпотеза вимагає подальшого дослідження впливу різноманітних медикаментозних стратегій на динаміку ехографічних показників.

**Таблиця 1.** Характеристика учасників дослідження - літніх чоловіків з АГ (n=111).

| Показник   | Пацієнти без ГЛШ (n=69) |           | Пацієнти з ГЛШ (n=42) |           | P, величина відмінностей між групами |              |              |
|--|-------------------------|-----------|-----------------------|-----------|--------------------------------------|--------------|--------------|
|  | НГ (n=28)               | КР (n=41) | ЕГ (n=17)             | КГ (n=25) | між КР і НГ                          | між КР та ЕГ | між КР та КГ |
| <b>Клінічні особливості:</b>                                 |                         |           |                       |           |                                      |              |              |
| Паління, кількість осіб (%)                                  | 3 (10,7)                | 5 (12,2)  | 3 (17,6)              | 3 (12,0)  | 0,043                                | 0,148 нд.    | 0,215 нд.    |
| ЦД 2-го типу, кількість осіб (%)                             | 0 (0)                   | 1 (2,4)   | 1 (5,9)               | 2 (8,0)   | 0,029                                | 0,041        | 0,038        |
| Обтяжений сімейний анамнез по АГ або ІХС, кількість осіб (%) | 3 (10,7)                | 6 (14,6)  | 5 (29,4)              | 8 (32,0)  | 0,037                                | 0,069 нд.    | 0,029        |
| <b>Гемодинамічні та антропометричні показники:</b>           |                         |           |                       |           |                                      |              |              |
| САТ, мм рт. ст.  | 147±16                  | 146±19    | 154±15                | 167±21    | 0,011                                | 0,041        | 0,026        |
| ДАТ, мм рт. ст.  | 96±9                    | 93±8      | 95±12                 | 102±11    | 0,034                                | 0,082 нд.    | 0,025        |
| ЧСС, уд/хв.  | 68±8                    | 78±7      | 75±12                 | 77±10     | 0,005                                | 0,147 нд.    | 0,104 нд.    |
| ІМТ, кг/м <sup>2</sup>                                       | 26,9±4,2                | 27,2±5,5  | 28,6±5,4              | 28,2±4,9  | 0,004                                | 0,009        | 0,017        |
| <b>Біохімічні показники:</b>                                 |                         |           |                       |           |                                      |              |              |
| ХЛВГ, ммоль/л  | 1,29±0,34               | 1,31±0,28 | 1,27±0,26             | 1,12±0,23 | 0,006                                | 0,014        | 0,044        |
| ХЛНГ, ммоль/л  | 3,67±0,45               | 3,42±0,57 | 3,91±0,76             | 3,82±0,68 | 0,039                                | 0,026        | 0,040        |
| ТГ, ммоль/л  | 1,28±0,53               | 1,75±0,44 | 1,65±0,48             | 1,82±0,55 | 0,034                                | 0,022        | 0,046        |
| Глюкоза, ммоль/л   | 4,9±1,2                 | 4,7±1,1   | 5,2±1,2               | 5,8±1,4   | 0,030                                | 0,027        | 0,037        |
| Креатинін, мкмоль/л  | 72,5±6,3                | 82,4±5,9  | 79,3±9,8              | 87,8±8,2  | 0,042                                | 0,256 нд.    | 0,439 нд.    |
| <b>Ехографічні показники:</b>                                |                         |           |                       |           |                                      |              |              |
| ІММЛШ, г/м <sup>2,7</sup>                                    | 41,4±8,5                | 43,0±7,6  | 56,5±5,4              | 59,2±8,6  | < 0,001                              | 0,009        | 0,004        |
| ВТС  | 0,37±0,06               | 0,48±0,05 | 0,34±0,09             | 0,51±0,08 | 0,002                                | 0,005        | 0,018        |

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. У чоловіків з АГ віком від 60 до 75 років концентричне ремоделювання є найбільш поширеним варіантом геометричної моделі серця. Відмінністю груп з нормальною геометрією та концентричним ремоделюванням, згідно даних нашого дослідження, є більший відсоток пацієнтів з обтяженим сімейним анамнезом у групі концентричного ремоделювання. У пацієнтів з концентричним ремоделюванням спостерігається менша частота серцевих скорочень, нижчий ХЛНГ, значно вищі ТГ та креатинін.

2. В обстежених пацієнтів з концентричним ремоделюванням значно рідше, ніж серед хворих з ексцентричною гіпертрофією, зустрічаються особи з цукровим

діабетом. У них нижчий систолічний артеріальний тиск, індекс маси тіла, а показники біохімічного обстеження характеризуються меншим рівнем ХС ЛНГ та глюкози і вищим рівнем ХС ЛВГ та ТГ.

3. У пацієнтів з концентричним ремоделюванням рідше, ніж при концентричній гіпертрофії, зустрічається цукровий діабет і обтяжений сімейний анамнез. У них, також, достовірно нижчі систолічний і діастолічний артеріальний тиск, індекс маси тіла, менш атерогенний ліпідний профіль крові (включно з тригліцеридами) та нижчий рівень глюкози.

Отримані нами дані дозволяють припустити наявність асоціації між варіантами геометричної моделі лівого шлуночка та відомими клініко-біохімічними факторами ризику.

## Список літератури

- Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass / [Verdecchia P., Shillaci J., Borgioni C. et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 1995. - № 25(4). - P. 871-878.
- Bluemke D. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study / D. Bluemke, R. Kronmal // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - 52(25). - P. 2148-2155.
- Cardiovascular risk in subjects with left ventricular concentric remodeling at baseline examination: a meta-analysis / [Pierdomenico S.D., Di Nicola M., Pierdominico A.M. et al.] // J. of Human Hypertension. - 2011. - № 25. - P. 585-591.
- Cohn J.N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum of cardiac remodeling. Behalf of an International Forum of Cardiac Remodeling / J.N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000. - 35. - p. 569.
- Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings / [Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al.] // Am. J. Cardiol. - 1986. - № 57. - P. 450-458.
- Impact of left ventricular geometry on prognosis - a review of Ochsner studies / [Lavie C. J., Milani R. V., Shah S. B. et al.] // Ochsner J. - 2008. - № 8. - P. 11-17.
- Left ventricular geometry and mortality in patients >70 years of age with normal ejection fraction / [Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. et al.] // Am. J. Cardiol. - 2006. - № 98. - P. 1396-1399.
- Patterns of left ventricular and geometric remodeling in essential hypertension / [Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. - № 19(7). - P. 1559-1560.
- Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / [Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al.] // J. Hypertens. - 2009. - № 27. - P. 2121-2158.
- Taylor H.A. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease / H.A. Taylor, A.D. Penman, H. Han // Am. J. Cardiol. - 2007. - № 99(10). - P. 1414-1420.

**Бабляк С.Д., Лозинский С.Е.**

## ПРОБЛЕМЫ И ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

**Резюме.** Обследовано 111 мужчин с артериальной гипертензией и определена частота различных геометрических конфигураций левого желудочка и их взаимосвязь с клиническими, гемодинамическими, биохимическими и эхокардиографическими показателями. Концентрическое ремоделирование оказалось наиболее распространенным вариантом (36,9%) геометрии левого желудочка. Пациенты с такой геометрией существенно отличались от обладателей других моделей левого желудочка с частотой отягощенного семейного анамнеза и сахарного диабета, а также по показателям липидного и углеводного обменов, а значит, возможна ассоциация между геометрией левого желудочка и известными клинико-биохимическими факторами риска.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, концентрическое ремоделирование, эксцентрическая гипертрофия, концентрическая гипертрофия.

**Bablyak S.D., Lozinsky S.E.**

## DIFFICULTIES AND KEY FEATURES OF DIAGNOSTICS OF LEFT VENTRICULAR REMODELING IN ELDERLY PATIENTS WITH HYPERTENSION

**Summary.** In 111 men with hypertension the frequencies of different geometric configurations of the left ventricle and their relationship with clinical, hemodynamic, biochemical and echocardiographic parameters were defined. Concentric remodeling was the most common form (36,9%) of the left ventricular geometry. Patients with such geometry significantly differed from the owners of other models of the left ventricle. That difference was in the frequency of family history of hypertension and diabetes, as well as in the means of lipid and carbohydrate metabolism, and thus an association between the geometry of the left ventricle and the known clinical and biochemical risk factors may be possible.

**Key words:** hypertension, concentric remodeling, eccentric hypertrophy, concentric hypertrophy.

Стаття надійшла до редакції 22.10.2012р.

© Бойко А.А.

УДК: 616.00

Бойко А.А.

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова (ул. Пирогова, 56 г. Винница, 21018, Украина)

**АУТОАГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ У СОЗАВИСИМЫХ ЖЕНЩИН**

**Резюме.** Материалом исследования были жены 34 мужчин, больных опийной наркоманией (их средний возраст составил  $26,3 \pm 1,6$  года). Анамнестическими предикторами аутоагрессивного поведения у женщин, мужья которых больны опийной наркоманией являются: психопатологическая отягощенность аффективной патологией, отягощенность алкоголизмом и наркоманией, насильственная смертность среди родственников и ближайшего окружения, физическое насилие в семье. Среди суицидальных попыток у созависимых жен преобладали самоотравления психотропными препаратами. Несуицидальное аутоагрессивное поведение проявлялось на соматическом, психическом, социально-бытовом и профессиональном уровнях, посредством рискованных форм поведения. В процессе терапии необходима работа по разрушению аутоагрессивных шаблонов реагирования.

**Ключевые слова:** пробанды, опийная наркомания, созависимые женщины.

**Введение**

Актуальность исследования проблем опийной наркомании обусловлена ее высокой распространенностью, продолжающимся ростом заболеваемости, низкой терапевтической эффективностью. Внимание к проблеме обусловлено и негативными показателями роста самоубийств среди населения и лиц с наркотической и алкогольной зависимостью [Москаленко, 2000]. Подходы к терапии аутоагрессивности в клинике опийной наркомании требуют дальнейшей комплексной разработки, как и проблемы психотерапевтической работы с семьями этого контингента лиц и создание семейной реабилитационной среды. Тем более, что родственники больных наркоманией оказываются вовлеченными в личностный и социальный круг наркологических проблем пациента. Весь период сосуществования родителей, жен и мужей больных опийной наркоманией сопровождается формированием созависимости и накоплением у членов семьи нервно-психических и соматических расстройств. В конечном итоге это приводит к актуализации у больных наркоманией и членов их семей аутоагрессивных тенденций. Этот факт послужил целью настоящего исследования, изучению клинических особенностей аутоагрессивного поведения женщин, мужья которых зависимы от опийных наркотиков.

**Материалы и методы**

Материалом исследования были 34 семьи пробандов больных опийной наркоманией. Другими словами, обследовали 34 мужчин, которые страдали опийной наркоманией, и, соответственно, их жен. Возраст обоих супругов находился в пределах от 18 до 38 лет (средний возраст составил  $26,3 \pm 1,6$  года). Анализ частоты встречаемости психической патологии в семьях больных опийной наркоманией показал, что наибольший удельный вес занимал алкоголизм по линии отца (41,1%). В группе женщин, мужья которых больны опийной наркоманией, отягощенность алкоголизмом была существенно меньше (26,5%). Частота заболе-

ваемости наркоманиями по первой линии родства встречалась со стороны отца и матери в группе больных (17,6%). По второй линии родства она отмечалась лишь в группе жен мужчин, больных наркоманией (5,8%). Среди других психических заболеваний шизофрения установлена только в группе пациентов. Аффективная патология наблюдалась у родственников обеих групп. Удельный вес составил 11,7% - групп мужчин больных наркоманией; 17,5% - группа жен мужчин больных наркоманией. К моменту исследования социальный статус больных был следующим: в неполной семье воспитывались 35,3% - больные опийной наркоманией и 17,6% - жены больных опийной наркоманией. Среди неблагоприятных микросоциальных условий в анамнезе отмечались: низкое материальное положение (52,9% - группа мужчин больных наркоманией) и 32,3% - группа женщин больных наркоманией). Обследуемые из группы больных нигде не работали (55,8%), были заняты на непостоянной низко квалифицированной работе 26,4%. В группе созависимых жен подавляющая часть обследованных работала на должностях, согласно полученному образованию - 64,7%; оставшиеся также работали, но не по дипломированной специальности (низко квалифицированный труд - 35,3%). У всех обследуемых в анамнезе повторные браки не зафиксированы. Срок семейной жизни в браке составил  $7 \pm 0,8$  лет. Возраст вступления в брак  $19 \pm 0,9$  года. Что касается группы больных опийной наркоманией, то первые пробы наркотиков практически у всех пациентов приходились на 15-17 лет. Часть больных начинала с употребления гашиша (обычно в возрасте 15 лет), другая часть с опия (в 16-17 лет), чаще всего, интраназально. Этап эпизодического употребления препаратов опия был непродолжителен, составлял от 15 до 35 дней, в среднем - 25 дней. Период от начала приема наркотика до появления признаков роста толерантности, психической и физической зависимости, абстинентного синдрома также проходил в сжатые сроки, и занимал, в

среднем, от 28 до 52-х дней. Продолжительность заболевания (считая от возникновения абстинентного синдрома) варьировала от 1,2 до 11 лет.

Всех пробандов обследовали только по выходу из абстинентного синдрома. Жены больных добровольно проходили амбулаторное психотерапевтическое консультирование, лечение и реабилитацию. В качестве группы контроля была обследована 31 семья. Возраст обоих супругов составлял 19-40 лет (средний возраст составил  $28,2 \pm 2,3$  года). Наследственная отягощенность по наркологическим заболеваниям в этой группе составила 19,3% и 12,9%, соответственно. Удельный вес всех психических расстройств (аффективная патология) - 3,2%. По семейному статусу группа распределилась следующим образом: воспитывались матерью - 12,9% и 16,1%; низкое материальное положение было у 19,3% и 12,9% обследованных. Как и в основной группе, повторные браки в группе контроля не отмечены. Срок семейной жизни составил  $9,3 \pm 0,7$  года. Возраст вступления в брак -  $18,6 \pm 0,4$  года. У 8,0% здоровых браков, по оценкам супругов, потенциально угрожала ситуация развода, то есть данная возможность рассматривалась ими как вероятная, если семейная обстановка не изменится к лучшему. Развод в семьях контрольной группы констатировали в 4,8% случаях. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты. Обсуждение

Анализ структуры и количественной представленности анамнестических предикторов аутоагрессивного поведения позволяла констатировать статистические различия между женами мужчин, больных наркоманией и женами мужчин контрольной группы.

Отягощенность группы женщин, мужа которых зависима от опиатов, была представлена аффективной патологией. Показатели суицидальной активности у родственников женщин основной группы были выше. Летальные исходы у родственников созависимых женщин в 57,1% случаев были обусловлены употреблением психоактивных веществ. У родственников группы независимых женщин основными причинами смертности являлись соматические заболевания. Физические наказания, вплоть до избиения, также чаще фиксировали в родительских семьях жен мужчин, больных наркоманией. Созависимые жены достоверно чаще, чем "здоровые" жены, имели близких друзей и знакомых, которые впоследствии закончили жизнь самоубийством.

Показатели "Долго переживаемая вина ранее последних - 2-х лет" и "Долго переживаемая вина в последние 1-2 года", то есть, чувство вины в различные периоды супружеской жизни чаще фиксировали в группе созависимых женщин. В группе жен пробандов длительно переживаемое чувство вины наблю-

далось до супружеской жизни. Треть обследуемых созависимых женщин (38,2%), по сравнению с независимыми женами (5,8%) ссылались на усиление чувства вины, которое приобретало характер навязчивости, при этом они чувствовали себя виноватыми не только за больного, а также перед матерью и детьми. Показатель "Склонность к депрессивным реакциям" встречался чаще у созависимых женщин. Жены пробандов субъективно отмечали тенденцию к усилению и учащению таких клинических феноменов как "Ощущение одиночества в последние 1-2 года", "Эпизоды безысходности ранее последних 1-2 лет", "Эпизоды безысходности последние 1-2 года" и "Учащение эпизодов безысходности". У созависимых женщин установлено достоверное превышение показателя "Вера в реинкарнацию". Нередко этот феномен сочетался с религиозными установками как всепрощение и долготерпение. Показатель "Отсутствие смысла жизни в последние 1-2 года", был выше у представительниц основной группы (32,3% против 2,9%). Женщины, мужа которых больны наркоманией, отличались от независимых женщин по наличию суицидальных мыслей в анамнезе и в последние 1-2 года семейной жизни. Суицидальные мысли у них возникали неоднократно. Варианты ухода из жизни (идеаторный уровень) были следующие: на первом месте расположились самоотравления, далее следовали - самоповешение, падение с высоты и самопорезы. Актуализация суицидальных мыслей у жен пробандов была связана с обострением патологического влечения к наркотику у мужей-опиоманов. Сдерживающими факторами реализации суицидального намерения у жен зависимых больных являлись: чувство ответственности, боязнь причинения себе болевого воздействия, инвалидности в случае неудачной попытки, неприглядность внешнего вида, что предопределяет возможные мишени психотерапевтического вмешательства. Суицидальные попытки фиксировались только в группе созависимых жен. Из семи эпизодов парасуицида, пять (71,4%) были осуществлены посредством отравления медикаментами (бензодиазепины, транквилизаторы), один (14,2%) - через самопорезы вен и один (14,2%) - через самоповешение. Из способов совершения повторных попыток самоубийства в 100,0% случаев преобладало самоотравление медикаментозными средствами. У представительниц контрольной группы суицидальное поведение отмечено в виде суицидальных мыслей. Большая часть их приходилась на пубертатный возраст. Удельный вес суицидальных мыслей в семейной жизни у женщин группы контроля был в 6,9 раза меньше, по сравнению с созависимыми женами. Как правило, у первых суицидальные мысли носили эпизодический характер, не имели тенденцию к повторению. Значительное количество отличий обнаружено по несуйцидальным формам аутоагрессивного поведения. Нами были выделены следующие его

виды: соматическая аутоагрессия, психическая аутоагрессия, рискованное поведение, социально-бытовая и профессиональная аутоагрессия.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что жены больных мужчин накапливают значительное количество соматических заболеваний, обнаружена подверженность оперативным вмешательствам как мелким, так и серьезным (ампутация матки с придатками). Установлена большая декларируемая потребность жен пробандов в психиатрической и психотерапевтической помощи (61,7% против 8,8%). Они считали свою психику нестабильной, "ненормальной", "подорванной" из-за постоянно тревожного ожидания очередного срыва наркотизирующегося. Жены мужчин группы контроля обращались к психотерапевту для решения психологических проблем: конфликты с родственниками. Что касается паттернов несуйцидального аутоагрессивного поведения, затрагивающих психическую сферу, то они находили свое выражение в виде донозологического употребления спиртных напитков (от 1 до 3 раз в неделю), табакокурения и расстройств пищевого поведения.

Психоактивные вещества созависимые жены употребляли с целью нейтрализации эмоциональных нарушений, либо для преодоления психического дискомфорта. Более чем у половины обследованных женщин из группы жен пробандов эпизодически возникали "беспричинные" компульсивные переживания, либо длительные затяжные аноректические реакции. Часто они сопровождались депрессивными переживаниями с самоосуждающими тенденциями. Установлено достоверное превышение рискованных модусов поведения у жен мужчин - пробандов по сравнению с представительницами группы контроля. Виктимные формы поведения (несчастные случаи - 5,8%; подверженность насилию - 32,2%), серьезная травматическая патология (черепно-мозговая травма - 20,5%) у обследованных основной группы сохраняли свою актуальность в анамнезе и на ранних этапах супружеской жизни.

Наиболее частые и "тяжелые" формы насилия, сопряженные с непосредственной опасностью для жизни, они испытывали от зависимых мужей. Женщины группы контроля (16,0%) также были жертвами физического или сексуального насилия (как правило, покушавшиеся были посторонними людьми). Вместе с тем, они не оставляли без внимания факты покушения на половую свободу и половую неприкосновенность.

Жены мужчин, больных опийной зависимостью, меньше были удовлетворены своим семейным положением. В этой связи предразводная ситуация чаще констатировалась в семьях больных опийной наркоманией. Несмотря на столь частую декларацию готовности к разводу, реализация данного намерения была отмечена лишь в 23,5% случаев. Что касается жен муж-

чин группы контроля, то определенная часть их также была неудовлетворена своим семейным положением. Чаще она связывалась либо с низким социальным статусом мужа, либо с низким уровнем дохода. Установлены факты более частого обворовывания жен из патологизированных семей по сравнению с женщинами контрольной группы. У жен основной группы кражи (мелкие и крупные денежные суммы) совершались зависимыми мужьями.

Нами изучены суицидальные феномены у мужчин, страдающих опийной наркоманией и у их жен. Суицидальные мысли в различные периоды жизни в обеих группах достоверно не различались. В последние 1-2 года семейной жизни количество суицидальных мыслей значительно превышает в группе пробандов. Показатель "Суицидальные попытки в последние 1-2 года" в группе больных опийной наркоманией встречался чаще, чем в группе созависимых жен, у больных наркоманией преобладали самопорезы (78,2%). За ними следовали самоудушение - 13,0% и самоотравление - 8,8%. Повторные суицидальные попытки в группе мужчин констатировали в 43,4% у созависимых жен - 28,5%.

Показатель "Употребление алкоголя" в группе больных опийной наркоманией превышал таковой в группе созависимых жен (соответственно 41,1% и 20,6%). Показатель "Курение табака" был выше в группе мужчин больных наркоманией. Больные выкуривали большое количество сигарет без фильтра (1-2 пачки в день), после которых отмечалось ухудшение соматического статуса. Тенденция к выкуриванию большого количества сигарет в группе созависимых не обнаруживалась. От группы пробандов (мужчин больных наркоманией) группа созависимых отличалась склонностью к аноректическим реакциям или эпизодическим приступам повышенного аппетита (26,4% и 41,4% соответственно 58,8% и 67,6%).

В отличие от созависимых жен пробанды чаще становились жертвами несчастных случаев. Большой удельный вес несчастных случаев приходился на период последних 1-2 лет. Они также были жертвами применения физического и сексуального насилия. Показатель "Переломы костей в последние 1-2 года" у мужчин больных наркоманией оказался значительно выше, чем у созависимых женщин (22,5% и 5,8%). В группе созависимых травматическая патология была связана с физическими избиениями как со стороны их отцов, (до брака), так и со стороны их мужей. Ожоги в различные периоды жизни достоверно чаще фиксировались в группе пробандов. В социально-бытовой и профессиональной аутоагрессии найдены отличия по показателю "Удача семейной жизни", который был выше в группе созависимых жен (43,7%). Пробанды считали свой брак "несчастливым, преждевременным". В декларируемом псевдоразводном состоянии находились 52,9% патологизированных семей.

На момент обследования 23,5% были в официальном разводе.

Суицидоопасность феномена безработицы заключалась в том, что увольнение с работы и снижение по служебной лестнице формировали в ряде случаев у пациентов заниженную самооценку, снижение настроения с суицидальными мыслями. Судимости фиксировались в группе пробандов. Преобладали преступления против имущества (кражи, грабежи - 73,0%) и незначительное количество против личности (27,2%). Некоторые из них пытались совершить попытки самоубийства (27,2%) посредством самоповешения и членовредительства (заглатывание острых предметов, самопорезы). Аутоагрессивное поведение в наркоаддитивных семьях по наличию признаков суицидальной аутоагрессивности члены аддитивных по сравнению с членами контрольных семей занимали ведущую позицию. Удельный вес суицидальных мыслей в группе аддитивных семей был выше по сравнению с группой контрольных семей. В группе контрольных семей суицидальные попытки совершали мужчины.

Употребление спиртных напитков в аддитивных семьях осуществлялось с целью нейтрализации аффективных расстройств. Вместе с тем, и созависимые жены и их мужья рассматривали возможность употребления алкоголя с суицидальной целью. В контрольной группе семей алкоголь употребляли мужчины. Курение табака в семьях пробандов носило явно выраженный аутодеструктивный характер (большое количество выкуриваемых сигарет без фильтра). Частота выкуривания сигарет возрастала в конфликтных ситуациях.

Расстройства пищевого поведения в виде аноректических реакций у пациентов достигали максимальных проявлений в острый абстинентный период. У их жен аноректические реакции также были выражены во время синдрома отмены при опийной наркомании у мужчин. Члены аддитивных семей пренебрегали своими биологическими потребностями. Снижение пищевой активности сопровождалось раздражительностью, тревожностью, астенической симптоматикой, безразличием к еде, снижением настроения, суицидальными мыслями, что касается приступов перепадов, то они чаще наблюдались у больных опийной наркоманией в первой и во второй фазах постабстинентного периода опийной наркомании. У созависимых жен перепады фиксировались в различные сроки воздержания наркотическими веществами опиоидными. Созависимые жены по сравнению с наркозависимыми мужьями наиболее остро реагировали на клинико-динамические особенности течения опийной наркомании посредством аноректических и булимических, в том числе аутоагрессивных (чувство вины, стыда) проявлений.

Нарушения пищевого поведения были выявлены в контрольных семьях. Однако распространенность их

на протяжении исследуемого жизненного периода остается стабильной. Более того, аноректические и булимические реакции у них возникали эпизодически (чаще в острых стрессовых ситуациях) и не являлись в отличие от аддитивных семей стереотипными.

Супруги аддитивных семей качественно и количественно отличались от супругов контрольных семей по признакам социально-бытовой и профессиональной аутоагрессии. Лишь треть обследуемых из наркоаддитивных семей считали свой брак удачным. Однако детальный анализ внутри семейных отношений показал, что нормальными, по мнению респондентов, называются семьи, в которых количество конфликтов было наименьшим. В тоже время в этих семьях, как и в оставшихся 66,2% случаях, участие мужа-наркоаддикта в семье было минимальным. Между супругами аддитивных семей отношения носили поверхностный характер, они также не проявляли друг к другу заботы, нежности. Безработными являлись только представители наркоаддитивных семей. Безработицу, как причину суицидального поведения, констатировали в 14,7% случаях. В семьях, где один из членов был безработным, достоверно чаще наблюдались семейные конфликты. Судимости фиксировались обеих группах. Правонарушения совершали мужчины. Однако в группе аддитивных их было достоверно больше. Противоправные деяния у зависимых мужчин были связаны с добыванием средств на приобретение очередной дозы наркотика. Что касается представителей контрольных семей, то у большинства из них судимости были условные, отсутствовали повторные судимости. В этих семьях суицидальные формы поведения связанные с противоправными деяниями не отмечались.

Анамнестическими предикторами аутоагрессивного поведения у женщин, мужья которых больны опийной наркоманией, являются: психопатологическая отягощенность аффективной патологией, отягощенность алкоголизмом и наркоманией, насильственная смертность среди родственников и ближайшего окружения, физическое насилие в семье. К клинико-феноменологическим предикторам аутоагрессии относятся: длительно переживаемое чувство вины, склонность к депрессивным реакциям, состояния одиночества, безысходности, навязчивые угрызения совести, вера в реинкарнацию. Созависимые женщины имеют меньшую склонность к суицидальному поведению по сравнению с их мужьями больных опийной наркоманией. Среди суицидальных попыток у созависимых жен преобладали самоотравления психотропными препаратами у больных опийной наркоманией - самопорезы. Несуицидальное аутоагрессивное поведение проявляется на соматическом, психическом, социально-бытовом и профессиональном уровнях, посредством рискованных форм поведения. В процессе терапии необходима работа по актуализации в сознании созависимой женщины и ее мужа больного опийной нарком-

манией понимания аутодеструктивної направленності свого поведіння, по разрушенню аутоагресивних шаблонів реагування, виробке нових стилей поведіння і формовано конструктивних способів досягнення удовлетворительно го состояния в обществе и в микросоциуме.

**Выводы и перспективы дальнейших разработок**

1. Созависимые женщины, состоящие в браке с больным опийной наркоманией, имеют склонность к суицидальному поведению; несуйцидальная аутоагрессия на соматическом уровне преимущественно наблюдается у созависимых женщин; формами проявления

психической аутоагрессии являются: для созависимых женщин использование нехимических аддиктивных форм поведения (анорексия, булимия), а для больных опийной наркоманией - химические аддиктивные формы поведения (употребление алкоголя и табака); аутоагрессия у созависимых женщин носит менее травматический характер, чем у их мужей больных опийной наркоманией.

Результаты исследования свидетельствуют, что жены больных опийной наркоманией мужчин представляют собой группу риска аутоагрессивного поведения, что делает это исследование перспективным в плане разработки мер первичной профилактики аутоагрессии.

**Список литературы**

|  |   |  |
|--|---|--|
| Москаленко В.Д. Созависимость: характеристики и практики преодоления / В.Д. Москаленко // Лекции по нар- | кологии (Изд-е второе, переработанное и расширенное) / Под ред. чл.-кор. РАМН, проф. Н.Н. Иванца. | - Москва : "Нолидж". - 2000. - С. 365-405. |
|--|---|--|

**Бойко А.А.**

**АУТОАГРЕСИВНА ПОВЕДІНКА У СПІВЗАЛЕЖНИХ ЖІНОК**

**Резюме.** Матеріалом дослідження були жінки 34 чоловіків хворих наркоманією, середній вік склав 26,3±1,6 роки. Анамнестичними предикторами аутоагресивної поведінки жінок, чоловіки яких хворі опійною наркоманією, являються: психопатологічна обтяженість алкоголізмом і наркоманією, насильницька смерть серед родичів і близького оточення, фізичне насилля в сім'ї. Несуйцидальна аутоагресивна поведінка проявлялась на соматичному, психічному, соціально-побутовому і професійно-нальному рівнях у вигляді ризикованих форм поведінки. У процесі терапії необхідна направлена на руйнування аутоагресивних шаблонів реагування.

**Ключові слова:** пробанди, опійна наркоманія, співзалежні жінки.

**Boiko A.A.**

**SELF-DESTRUCTIVE BEHAVIOUR OF CODEPENDENT WOMEN**

**Summary.** The wives of 34 men sick with a thebaic narcomania (their middle age made 26,3±1,6 years) were a material of research. Anamnestic to predictors of autoaggressive behavior of the women whose husbands are sick with an opiate narcomania are: psychopathologic aggravation of affective pathology, aggravation with an alcoholism and a narcomania, a violent mortality among relatives and the immediate environment, a physical abuse in a family. The autoaggressive behavior was shown by somatic, mental, social and professional levels, by means of risky forms of behavior. In the course of therapy work on destruction of autoaggressive gages of reaction is necessary.

**Key words:** probands, opiate addiction, codependent women.

Стаття надійшла до редакції 24. 10.2012р.

© Булавенко О.В.

УДК: 618.145-007.415:616-07-08

**Булавенко О.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

**КОРЕКЦІЯ ТАЗОВОГО БОЛЮ У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ ЯЄЧНИКІВ**

**Резюме.** Метою даної роботи стало визначення основних проявів ендометріозу і можливих механізмів виникнення симптомів, оцінка консервативного методу лікування синдрому тазового болю та безпліддя при ендометріозі шляхом призначення препарату дієногест 2 мг на добу після попередньо проведеної лапароскопічної кістектомії.

**Ключеві слова:** ендометріоз, больовий синдром, консервативна терапія.

**Вступ**

Ендометріоз - патологічний процес, що характеризується утворенням еktopічних вогнищ функціонуючої тканини ендометрія (залоз і стромы) і асоціюються з запальним процесом. В першу чергу уражаються органи малого тазу: яєчники, фаллопіїв труби, прямокишково-маткові зв'язки, ректосигмоїдний

відділ товстої кишки і сечовий міхур, що обумовлює основний прояв даного захворювання-синдром хронічного тазового болю. За даними наукових досліджень, ендометріоз являється широко розповсюдженим захворюванням, яким страждають близько 10%-40% жінок дітородного віку (біля 176 млн. жінок по



всьому світу). Це захворювання переважно виникає у жінок репродуктивного віку, незалежно від їх приналежності до тих чи інших етнічних чи соціальних груп [Reese, Reddy 1996; Stratton, Berkley, 2010].

Незважаючи на десятки років досліджень і клінічного досвіду, причини розвитку ендометріозу та вибір методу лікування залишаються суперечливими. Існує кілька теорій, які пояснюють патогенез даного захворювання. Перша теорія, яка пояснювала виникнення ендометріозу, ґрунтувалась на поширенні життєздатних клітин ендометрію при ретроградній менструації. Ектопічні вогнища ендометрія зберігають свою циклічну залежність від гормональної стимуляції, що і зумовлює симптоматику. Діагностична лапароскопія у жінок у перименструальному періоді свідчить, що 90% пацієнок з прохідними матковими трубами мають геморагічну рідину в перитонеальній порожнині. Однак ендометріоз розвивається не у всіх жінок з ретроградною менструацією. Дослідження останніх років свідчать про значення імунологічних факторів у розвитку хвороби. У жінок з ендометріозом виявлено порушення клітинного та гуморального імунітету, і це наводить на думку про їх вирішальну роль на початковій стадії захворювання та його прогресуванні. Припускають, що клітини ендометрію можуть поширюватися гематогенним і лімфогенним шляхом, а також ятрогенно (під час операції), і це пояснює виникнення вогнищ ендометріозу за межами черевної порожнини (наприклад, в легенях або післяопераційних рубцях).

Теорія ціломічної метаплазми пояснює гістогенез ендометріозу, ґрунтуючись на постулаті, що мезотелій очеревини може піддаватися процесам метапластичної трансформації в ендометрію тканину. Ця теорія ґрунтується на факті про те, що і ендометрій, і очеревина, розвиваються з ціломічного епітелію. Метапластична трансформація може індукуватися хронічним подразненням ретроградної менструальної рідини.

Третя теорія припускає, що рудиментарні клітини Міллера можуть залишатися в порожнині таза після розвитку протоків Міллера. При певних обставинах, таких, як естрогенна стимуляція, ці рудиментарні клітини отримують поштовх до диференціації в функціонуючі ендометріальні залози і строму. Ця теорія пояснює виникнення ендометріозу у чоловіків, яких лікували великими дозами естрогенів.

Потенційна роль генетичних факторів у розвитку ендометріозу була доведена, коли з'явилися численні повідомлення про сімейну схильність до цього захворювання. При наявності хвороби в родині ризик виникнення ендометріозу складає приблизно 7%. Генетичні дослідження наводять на думку про полігенетичний і багатофакторний типи успадкування. Подальша інформація про генетичний чинник може бути отримана, очевидно, шляхом молекулярно-біологіч-

них досліджень сімей з ендометріозом.

До факторів ризику розвитку ендометріозу відносять: генетична схильність до захворювання; порушення гормонального балансу організму; аборт; патологічні (оперативні) пологи; припікання ерозії шийки матки; перенесені інфекційні захворювання; зміни в нейроендокринній системі внаслідок стресів; неправильне харчування; порушення функцій залоз внутрішньої секреції; інфікування статевих органів; особливості будови маткових труб [Ballar et al., 2010; Porpora et al., 1999].

Симптоми ендометріозу різноманітні, і серед них немає жодного патогномонічного для цього захворювання. Найчастіше спостерігаються дисменорея, диспареунія, хронічний біль в ділянці малого таза і спині, або відчуття дискомфорту в прямій кишці. Біль може бути різноманітним: постійним або виникати циклічно. Вважають, що характер цієї симптоматики визначається локалізацією ендометрію вогнищ, однак інтенсивність болю рідко корелює з тяжкістю захворювання. Безпліддя - ще одна типова скарга хворих ендометріозом. Причини неможливості завагітніти в даному випадку різні: порушення процесу овуляції (дозрівання й вихід яйцеклітини), утворення спайок у малому тазі в результаті діяльності ендометрію вогнищ в області яєчників і маткових труб, а також неповноцінність ендометрію внаслідок зміни менструального циклу.

Ендометріоз часто діагностують під час лапароскопії та відзначають у 60% пацієнок з безпліддям. Рідше ендометріоз поєднується з обструкцією шлунково-кишкового або сечовипускного каналів. Біль також може виникати при дефекації (при проростанні ендометріозу в пряму кишку) і сечовипусканні (якщо ендометріоз проникнув у сечовий міхур).

Певну негативну роль відіграють простогландини, кількість яких збільшується через запальну реакцію в тканинах, що оточують ендометрію вогнища. Більш того, у вогнищі запалення зростає число макрофагів - клітин, що володіють здатністю поглинати продукти розпаду тканин, бактерії і, найголовніше, сперматозоїди [Jones et al., 1998].

Для лікування ендометріозу використовуються різні підходи: медикаментозний, хірургічний і комбінований.

*Мета* - визначення основних проявів ендометріозу і можливих механізмів виникнення симптомів даного захворювання.

### Матеріали та методи

Нами були обстежено 30 пацієнок. Критерії включення - жінки репродуктивного віку, ендометріоз яєчників верифікований після оперативного втручання лапароскопічним доступом, наявність больового синдрому різного ступеню інтенсивності.

З метою зменшення розмірів та кількості ендометрію

метріодних ектопій, полегшення проявів синдрому тазового болю, було призначено Діенгест у дозуванні 2 мг/добу протягом 6 місяців.

Особливості больового синдрому жінок - у 24 пацієнток біль носив розлитий характер, був надзвичайно інтенсивним під час місячних, спричинюючи дискомфорт при ходьбі та статевому акті. У 6 пацієнток біль носив слабо інтенсивний та локальний характер в області прямої кишки.

### Результати. Обговорення

Больовий синдром має місце та був провідною скаргою у 100% жінок як з ізольованим ендометріозом, так і з наявністю супутньої гінекологічної патології. Характеризуючи больовий синдром, особливу увагу звертали на його характер, локалізацію, інтенсивність, зв'язок з менструальним циклом.

За допомогою кількісної шкали оцінки (КШО), яку тричі впродовж дослідження заповнювали пацієнтки, нами було проаналізовано зміну оцінки тазового болю, що була пов'язана з ендометріозом. Проведення опитування за допомогою опитувальника ПЗЕ-5, дало змогу співвіднести якість життя жінки з інтенсивністю болю, яку пацієнти оцінювали по шкалі КШО, а також визначити загальну оцінку терапії.

На наявність інтенсивного больового синдрому протягом 3 місяців лікування скаржилась 1 пацієнтка, протягом 6 місяців лікування-0 жінок. На наявність слабого за інтенсивністю болю протягом 3 місяців лікування скаржилось 5 жінки, протягом 6 місяців-2 жінки, а через 3 місяці після відміни терапевтичного комплексу наявність хронічного тазового болю не відзначала жодна з пацієнток. Болі внизу живота, не пов'язані з менструацією, протягом лікування на протязі 6 міс не відмічала жодна з жінок. Болі з іррадіацією в попереk і куприк впродовж перших місяців лікування турбували лише 2 жінок. Диспареунія (болі під час статевого акту) на початку лікування турбувало 21 жінку: 2 з них відмічали нездатність до статевого збудження під час статевого акту, 19 мали утруднений (болісний) коїтус. Наприкінці курсу лікування діенгестом 2 мг, диспареунію відмічала 1 пацієнтка,

2 жінки відчували страх болісного статевого акту. Темні кров'яністі виділення зі статевих шляхів до і після менструації мало 3 жінки, а по завершенню курсу лікування - 1.

Наявність супутньої патології у досліджуваних жінок: 4 пацієнтки мали вузлову фіброміому матки менше 6 тижнів вагітності, 2 пацієнтки - залізодефіцитну анемію, 2 пацієнтки - параоваріальні кісти яєчників.

При фізикальному обстеженні на початку дослідження характерним для 13 пацієнток було виявлення чутливих вузлуватих мас уздовж потовщених матково-крижових зв'язок, для 3 хворих - на задній стінці матки і в задньому дугласовому просторі. Облітерація останнього одночасно з фіксацією матки в ретроверсія було визначено у двох пацієнток.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати проведеного дослідження свідчать, що основним проявом ендометріозу є синдром тазового болю, що характеризується різним ступенем інтенсивності, характером, локалізацією та іррадіацією. Але в усіх випадках больовий синдром значно погіршує якість життя жінки, змінює її психоемоційний стан та може бути основною причиною безпліддя.

2. Так, після проведення консервативної терапії ендометріозу на протязі 6 місяців, нами було відмічено позитивний результат в мінімізації проявів больового синдрому та покращення якості життя жінок за показниками опитувальників пацієнтів.

Після встановлення стадії захворювання лікувальну тактику можна індивідуалізувати у відповідності з метою терапії. В цілому, більшість хворих можна віднести до однієї з трьох груп: 1) з визначеним наперед ендометріозним безпліддям з больовим синдромом або без нього; 2) з больовим синдромом (без безпліддя) при бажанні пацієнтки зберегти дітородну функцію; 3) з больовим синдромом при небажанні більше мати дітей. Такий поділ пацієнток допомагає сконцентрувати увагу на основній меті лікування.

### Список літератури

- |   |   |   |
|---|---|---|
| Can specific pain symptoms help in the diagnosis of endometriosis? A cohort study of women with chronic pelvic pain" / [Ballar K., Lane H., Hudelist G. et al.] // British Journal of Obstetrics & Gynaecology. - 2010. - P. 50-69. | Piazza J. et al.] // Jam. Assoc. Gynecol. - 1999. - № 6. - P. 429-434.  | Reese, J.A. Reddy // J Pediatr Adolesc Gynecol. - 1996. - № 9. - P. 125-128.  |
| Correlation between endometriosis and pelvic pain / [Porpora M.G., Koninckx P.R.,   | Jones G. The impact of endometriosis upon quality of life: a qualitative analysis / G. Jones, C. Jenkinson, S. Kennedy // J. Psychosom. - 1998. - P. 61-83. | Stratton P. Chronic pelvic pain and endometriosis: Translational evidence of the relationship and implications / P. Stratton, K. J. Berkley // Human Reproduction Update. - 2010. - Vol. 17, № 3. - P. 327-346. |

**Булавенко О.В.**

### КОРРЕКЦІЯ ТАЗОВОЇ БОЛІ У ЖЕНЩИН С ЕНДОМЕТРІОЗОМ ЯИЧНИКОВ

**Резюме.** Целью данной работы стало определение основных проявлений эндометриоза и возможных механизмов возникновения симптомов, оценка консервативного метода лечения синдрома тазовой боли и бесплодия при эндометриозе путем назначения препарата диенгест 2 мг после предварительно проведенной лапароскопической кистэктомии.

**Ключевые слова:** эндометриоз, болевой синдром, консервативная терапия.

*Bulavenko O.V.*

**CORRECTION PELVIC PAIN IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS OVARIAN**

**Summary.** *The aim of this study was to determine the major manifestations of endometriosis and possible mechanisms of symptom score conservative treatment of pelvic pain syndrome and infertility in endometriosis by the drug dienogest 2 mg daily after laparoscopic cystectomy.*

**Key words:** *endometriosis, pain, conservative therapy.*

*Стаття надійшла до редакції 23.10.2012 р.*

---

© Король Т.М.

УДК: 616-07:616-091.8

*Король Т.М.*

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## **ВЧЕННЯ ПРО ДІАГНОЗ ЯК ВАЖЛИВИЙ РОЗДІЛ БІОПСІЙНО-СЕКЦІЙНОГО КУРСУ ДЛЯ ФОРМУВАННЯ КЛІНІЧНОГО МИСЛЕННЯ У МАЙБУТНІХ ЛІКАРІВ**

**Резюме.** Представлені основні теоретичні аспекти біопсійно-секційного курсу та значення вчення про діагноз для формування клінічного мислення у майбутніх лікарів.

**Ключові слова:** клінічний та патологоанатомічний діагноз, патоморфоз, симптоми, нозологічні одиниці, Міжнародна класифікація хвороб (МКХ).

### **Вступ**

Знання матеріалу біопсійно-секційного курсу необхідне в роботі лікарів будь-яких спеціальностей з метою покращення лікувально-діагностичної допомоги населенню.

Майбутній лікар повинен отримати фундаментальні знання з патологічної анатомії, як одного з розділів практичної охорони здоров'я, засвоїти принципи побудови клінічного та патологоанатомічного діагнозів, складання клініко-анатомічного епікризу.

Метою нашої роботи було проаналізувати літературні джерела з питань формулювання клінічного та патологоанатомічного діагнозів та розробити нові методологічні підходи до вивчення біопсійно-секційного курсу у студентів медичного університету.

В зв'язку з впровадженням кредитно-модульної системи і скороченням кількості практичних занять до шести і двох занять підсумково-модульного контролю кафедра патологічної анатомії дещо змінила методичні підходи до викладання цього курсу.

Для цього на кафедрі розроблено достатню кількість різноманітних ситуаційних задач українською, російською і англійською мовами при вирішенні яких студенти п'ятикурсники набувають нові знання про основне захворювання, ускладнення та супутнє захворювання, навчаються їх формулювати у відповідності з прийнятими принципами побудови цих діагнозів, а також вимог Міжнародної класифікації хвороб (Х перегляд), адаптованої до вітчизняної практичної охорони здоров'я.

Крім того, підготовлений до друку посібник з біопсійно-секційного курсу, який включає основні теоретичні відомості про діагноз, клініко-патологоанатомічний епікриз, методи гістологічних досліджень, лікарське свідоцтво про смерть та основну документацію лікаря-патологоанатома.

На практичних заняттях підкреслюється роль і значення лікувально-контрольних комісій і клініко-патологоанатомічних конференцій в роботі практичної охорони здоров'я, в поліпшенні лікувально-діагностичної допомоги, підвищенні кваліфікації лікарів.

Особливу увагу ми приділяємо вченню про діагноз, правильному формулюванню клінічного і патологоанатомічного діагнозів. Кожен лікар повинен пам'ятати, що

діагноз формується в результаті аналізу клінічних симптомів, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Основна сутність полягає у співставленні виявлених ознак з існуючими нозологічними формами, встановленні особливостей їх виявлення у конкретного хворого. Існує міжнародна класифікація хвороб (МКХ), в якій вказані всі нозологічні одиниці. В свою чергу нозологічна одиниця - це по суті основне захворювання.

Діагноз повинен бути сформульований на основі МКХ з використанням особливостей перебігу у конкретного пацієнта. Однак відомо, що методи діагностики широко використовуються не тільки в розділах медицини, що мають справу з вираженими формами патології, а й в тих сферах, які пов'язані з профілактикою захворювань, зміцненням здоров'я людини, соціальної гігієни, організації охорони здоров'я та ін.

Найбільш повним і вичерпним вважається наступне визначення діагнозу в медицині: "Діагноз - медичне заключення про патологічний стан здоров'я обстеженого, про наявне захворювання (травму) або причину смерті, відображене в термінах, передбачених прийнятими класифікаціями і номенклатурою хвороб. Сюди також відносяться особливі фізіологічні стани організму, наприклад вагітність, клімакс, а також заключення про епідемічне вогнище" [Калитиєвський, 1987].

Існує 4 основних види діагнозів в медицині: клінічний, патологоанатомічний, судово-медичний, епідеміологічний.

Повноцінний та правильний клінічний діагноз сприяє проведенню адекватного лікування, вторинній профілактиці, сучасному проведенню протиепідеміологічних заходів, медичної реабілітації, прогнозуванню, експертизі працездатності, професійному відбору і лікарському контролю в спорті, експертизі придатності до воєнної служби, юридичної діяльності, розвитку клінічного мислення і його вдосконаленню, науковий підхід до питань клініки, діагностики, лікування та патоморфозу захворювань.

Не менш складні та суттєві функції патологоанатомічного діагнозу, оскільки повноцінне заключення патологоанатома сприяє: об'єктивному встановленню суті і походження патологічних процесів, визначенню по-

слідовності їх виникнення і форми, розвитку зв'язку між ними, визначенню причини і механізму смерті хворого, уточнення статистики смертності населення в співставленні з Міжнародною класифікацією хвороб, здійснення контролю за якістю клінічної діагностики і лікувального процесу, сучасному проведенню протиепідеміологічних заходів, розвиток і вдосконалення лікарського мислення, науковий аналіз питань етіології, патогенезу, патологічної анатомії, патоморфозу захворювань [Калитиєвский, 1987; Пальцев и др., 2002].

Заключний клінічний і патологоанатомічний діагнози в інтересах повноцінного клініко-анатомічного співставлення повинні бути основані на ідентичних принципах і схемах.

Монокаузальний варіант летальних наслідків, обумовлених однією нозологічною одиницею, реєструється приблизно в 45-50 % секційних спостережень, в 35-40% випадках - це комбінація двох нозологічних форм ("бікаузальний" генез), а в 10-15% спостережень - комбінація трьох нозологічних одиниць і більше - це мультикаузальний генез.

Монокаузальний варіант включає в себе: основне захворювання; ускладнення, а також безпосередня причина смерті; супутні захворювання. Бікаузальний варіант включає в себе: 1) комбіноване основне захворювання: а) два конкуруючих основних захворювання; б) основне та фонове захворювання; в) два поєднаних захворювання; 2) ускладнення, а також безпосередня причина смерті; 3) супутні захворювання.

Мультикаузальний варіант включає в себе: 1) поліпатії: а) етіологічно та патогенетично зв'язані кілька хвороб та станів; б) випадкове поєднання декількох хвороб і станів (асоціація хвороб); 2) ускладнення, а також безпосередня причина смерті; 3) супутні хвороби.

Основне захворювання - нозологічна одиниця, яка має в даний момент найбільш виражені прояви, що загрожують здоров'ю та життю хворого, з приводу якої виконується лікування.

В патологоанатомічному розумінні основному захворюванню (первинній причині смерті) відповідає страждання, яке саме по собі чи через свої ускладнення спричинило смерть.

Ускладнення основного захворювання - це такий патологічний процес, який патогенетично чи етіологічно зв'язаний з основним захворюванням та суттєво ускладнює його перебіг, що є нерідко причиною смерті.

Доцільно виділяти головне ускладнення, яке часто виступає у ролі безпосередньої причини смерті, та другорядні ускладнення. В діагнозі ускладнення повинні розташовуватися у патогенетичній послідовності і таким чином відображає динаміку захворювання.

Безпосередня причина смерті (ведучий фактор танатогенезу) - це структурно-функціональні чи метаболічні порушення в організмі, які викликали зрив гомеостазу та призвели до летального наслідку. Зазвичай це головне ускладнення основного захворювання.

Необхідно відмітити, що більшість дослідників вважають доцільним виділяти безпосередню причину смерті лише у структурі патологоанатомічного діагнозу.

Супутнім називається захворювання (нозологічна одиниця), яке етіологічно та патогенетично не пов'язане з основним захворюванням та його ускладненнями, не впливає на їх перебіг та розвиток та не сприяє настанню смерті.

Комбіноване основне захворювання відображає сукупність двох ведучих захворювань у хворого. Ці хвороби викликають нові патологічні стани та взаємодіють між собою, призводять до смерті (бікаузальний генез захворювання і смерті). При цьому дві нозологічні одиниці можуть знаходитись у різних патогенетичних та танатологічних зв'язках.

Виділяють:

*Конкуруючі захворювання* - дві нозологічні одиниці, які одночасно є у хворого, кожна з яких окремо могла б призвести до смерті; як правило, вони не піддаються поділу через сукупність клініко-морфологічних проявів та танатогенеза;

*Поєднані захворювання* - дві нозологічні одиниці, які випадково співпадають за часом і топікою, кожна з яких окрема в даних умовах не могла призвести до смерті, але в сукупності через загальні ускладнення вони стали причиною смерті;

*Фонове захворювання* грає важливу роль у виникненні та розвитку основного захворювання, хоча етіологія у нього інша; взаємодія основної нозологічної одиниці з фоновим захворюванням прискорює та обтяжує танатогенез.

Варто зауважити, що зміст поняття "фонове захворювання" у ряді ситуацій до теперішнього часу не являється однозначним. Особливо це стосується діагностичної категорії "атеросклероз коронарних судин" при інфаркті міокарду та "гіпертонічної хвороби" при мозковому інсульті. В цілях уніфікації доцільно "атеросклероз" і "гіпертонічну хворобу" розцінювати як фонові захворювання.

З представлених схем структури діагнозів впливає, що при мультикаузальному генезі хвороби і смерті три нозологічних одиниць і більше оцінюються клініцистом і патологоанатомом як основне захворювання. В цей же час, як первинна причина смерті у лікарському свідоцтві повинна бути вказана лише одна нозологічна одиниця. Всесвітня асамблея охорони здоров'я визначила первинну причину смерті як хворобу чи травму, яка викликала ланцюг патологічних процесів, що безпосередньо призвели до смерті, або обставини нещасного випадку чи акту насильства, які викликали смертельну травму (МКБ-10).

При монокаузальному генезі захворювання і смерті основне захворювання і первинна причина смерті виступають як однозначні поняття. У комбінованому основному захворюванні і в поліпатії до первинної причини смерті відносять нозологічну одиницю, записану у

першому рядку діагнозу. Це ж захворювання шифрується в патологоанатомічному діагнозі з вказаним класом і рубрикою. (МКБ-10).

Практика - критерій істинного пізнання існуючої реальності. В сучасних умовах якість діагностики в поліклінічних закладах оцінюється шляхом порівняння діагнозів при направленні з клінічними або патологоанатомічними. В сучасних умовах на жаль якість поліклінічних діагнозів в багатьох випадках сумнівна.

Існує два різних критерії якості формулювання діагнозів:

1. Ступінь співпадіння діагнозів одних медичних закладів (поліклінік) з діагнозами інших (лікарень). В клінічних закладах якість діагностики значно вища, ніж у поліклінічних. Це пояснюється багатьма факторами: більш високою кваліфікацією та спеціалізацією лікарів, кращим медичним обладнанням.

2. Ступінь співпадіння клінічних діагнозів і патологоанатомічних. Цей критерій в сучасних умовах є найбільш надійним та переконливим. Кваліфікаційне патологоанатомічне дослідження є важливим фактором вдосконалення і підвищення якості діагностики.

Для встановлення попереднього діагнозу необхідно співставити виявлений комплекс морфологічних змін з групою захворювань, що мають споріднені морфологічні ознаки; на основі клінічних даних, результатів морфологічних досліджень, відповідно МКХ встановити діагноз.

Оцінити якість лікувального процесу необхідно як при співпадіння так і при розбіжності клінічного та патологоанатомічного діагнозів.

Співставлення клінічного і патологоанатомічного діагнозів є обов'язковим в роботі лікаря-патологоанатома. Воно проводиться за трьома основними розділами: основне захворювання, його важливі ускладнення і супутня патологія. Можливими причинами неспівпадіння діагнозів можуть служити об'єктивні труднощі діагностики, короткочасність перебування в стаціонарі, переоцінка або недооцінка отриманих даних лабораторних обстежень та ін.

Ці принципи співставлення використовуються вже на протязі 65 років і мають важливе значення в підвищенні кваліфікації лікарів.

Недоліки в роботі лікаря, що виявляються при порівнянні клінічного і патологоанатомічного діагнозів - це неправильне оформлення клінічного діагнозу, наприклад, коли супутнє захворювання звучить в рубриці ос-

новного, а основне - в рубриці супутнього; не встановлене основне захворювання, ускладнення чи супутнє.

Всі випадки розбіжностей розділяють на три категорії:

*Перша категорія* - коли захворювання не було розпізнано на попередньому етапі лікування, а в лікарні, де помер хворий, встановити правильний діагноз було неможливо в зв'язку з важким станом хворого. Це пацієнти зі злоякісними новоутвореннями, метастазуванням, термінальними стадіями захворювань. В зв'язку з важкістю їх стану неможливим було проведення діагностичних заходів для встановлення остаточного діагнозу. І навіть якби правильний діагноз був встановлений, це не вплинуло б на смертельний наслідок;

*Друга категорія* - це захворювання не було розпізнано в лікарні, де хворий помер, хоча для встановлення правильного діагнозу були можливості як що до терміну перебування, так і стану хворого. Однак неправильна діагностика не мала суттєвого впливу на наслідок захворювання в зв'язку з неможливістю радикальної допомоги (злоякісні новоутворення, термінальна стадія хронічної серцевої, ниркової, печінкової недостатності);

*Третя категорія* - це коли правильний діагноз не був встановлений у лікарні і це суттєво вплинуло на перебіг захворювання, лікування і смертельний наслідок [Калитиевский, 1987]. До цієї категорії відносяться ургентні випадки, які потребували радикальної допомоги: деструктивний апендицит, панкреонекроз, кардіогенний шок, крупозна пневмонія та ін. [Смольяников и др., 1995].

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Знання основних теоретичних аспектів формулювання клінічного та патологоанатомічного діагнозів, основних принципів їх формулювання сприяє формуванню і подальшому вдосконаленню клінічного мислення, а робота викладача вимагає відповідної педагогічної і професійної підготовки, направленої на підвищення якості знань студентів згідно вимог чинних програм і тематичних планів практичних занять з біопсійно-секційного курсу.

Навички, набуті студентами в процесі вивчення патоморфології та біопсійно-секційного курсу, в майбутньому будуть сприяти покращенню якості лікувально-діагностичної роботи молодих спеціалістів та сприяти правильному формулюванню клінічних та патологоанатомічних діагнозів в історіях хвороб та лікарських свідоцтвах на основі МКХ 10 перегляду.

## Список літератури

- |  |   |   |
|--|---|---|
| Калитиевский П.Ф. Макроскопическая дифференциальная диагностика патологических процессов / П.Ф. Калитиевский. - Москва, "Медицина" 1987. - С. 379 - 381. | Пальцев М.А. Руководство по биопсийно-секционному курсу / М.А. Пальцев, В.Л. Коваленко, Н.М. Аничков. - Москва, "Медицина". - 2002. - С. 6- 18. | Смольяников А.В. Теоретические основы морфологического диагноза / А.В. Смольяников, О.К. Хмельницкий, В.П. Петленко. - Санкт-Петербург, 1995. - С. 36 - 41. |
|--|---|---|

*Король Т.М.*

## УЧЕНИЕ О ДИАГНОЗЕ КАК ВАЖНЫЙ РАЗДЕЛ БИОПСИЙНО-СЕКЦИОННОГО КУРСА ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ В БУДУЩИХ ВРАЧЕЙ

**Резюме.** Представлены основные теоретические аспекты биопсийно-секционного курса и значение учения о диагнозе

для формування клінічного мислення у майбутніх лікарів.

**Ключевые слова:** клинический и патологоанатомический диагноз, патоморфоз, симптомы, нозологические единицы, Международная классификация болезней (МКБ).

**Korol T.M.**

#### THE STUDY OF DIAGNOSIS AS AN IMPORTANT PART OF THE FORMATION OF FUTURE DOCTORS CLINICAL THINKING

**Summary.** The basic theoretical aspects of biopsy-sectional course and the importance of the study of diagnosis in forming the future doctor's clinical thinking are presented here.

**Key words:** clinical diagnosis and morbid anatomy, pathomorphosis, symptoms, nosological unit, International Classification of Diseases (ICD).

Стаття надійшла до редакції 24.10.2012 р.

© Шевчук Н.М.

УДК: 576.8:378.147:616.31

**Шевчук Н.М.**

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018).

### ДОСВІД ОСОБЛИВОСТЕЙ ВИКЛАДАННЯ КУРСУ МІКРОБІОЛОГІЇ СТУДЕНТАМ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

**Резюме.** В роботі показано досвід викладання курсу лекцій та практичних занять студентам стоматологічного факультету.

**Ключові слова:** мікробіологія, викладання, стоматологічний факультет, лекції.

#### Вступ

Мікробіологія, вірусологія та імунологія як навчальна дисципліна закладає основи вчення про фізіологічну роль мікроорганізмів в організмі людини та профілактику порушення цих функцій в процесі медикаментозних втручань.

Організація навчального процесу здійснюється за кредитно-модульною системою відповідно до вимог Болонського процесу. Система викладання мікробіології в медичних вузах включає лекційний курс та лабораторні заняття, де студенти закріплюють теоретичні знання та оволодівають практичними навичками. Роль та місце мікробіології визначені диференційовано на різних факультетах, що дає можливість формувати відповідних спеціалістів Ширококов та ін., 2012 .

Впродовж вивчення мікробіології студенти набувають об'єм знань, умінь та навичок, які використовують в подальшому навчанні на інших кафедрах та необхідних в майбутній професійній діяльності.

В умовах швидкого розвитку мікробіології особливо важливим є вирішення основної задачі вищої школи - підвищення рівня підготовки професійно кваліфікованих спеціалістів. Для вирішення цієї задачі перш за все необхідно мати правильно сформульовану учбову програму, яка містить сучасну наукову інформацію, що подається в логічній послідовності та має зв'язок з попередніми темами Ширококов, 2006; Волосовець та ін., 2011; Копитов та ін., 2011 .

Задачі вивчення дисципліни полягають у засвоєнні студентами наступних питань: місця та ролі мікроорганізмів у біосфері, принципів систематики та номенклатури мікроорганізмів; чутливості та стійкості мікроорганізмів до факторів зовнішнього середовища та методів стерилізації, дезінфекції, асептики та антисепти-

ки, необхідних в роботі стоматолога; морфології, фізіології, генетики, екології та еволюції бактерій, вірусів, грибів, найпростіших; загальних закономірностей виникнення, механізмів передачі та розвитку бактеріальних, вірусних, грибкових та протозойних інфекцій та їх проявлення в ротовій порожнині; фактори патогенності мікроорганізмів, збудників і механізми патогенезу інфекційних захворювань людини; мікрофлора порожнини рота та роль мікроорганізмів в етіології і патогенезі захворювань зубів, тканин переодонту, гінгівітів та стоматитів; умовно-патогенні мікроорганізми і опортуністичні інфекції стоматогенної природи; основні групи протимікробних хіміотерапевтичних препаратів та механізми їх дії на мікроорганізми; механізми формування стійкості бактерій до протимікробних препаратів та методи її визначення; правила та методи забору, маркування матеріалу від інфекційних хворих; мікробіологічні, імунологічні та молекулярно-біологічні методи діагностики бактеріальних, вірусних, грибкових та протозойних інфекцій; будова та механізми функціонування імунної системи людини, імунологічні механізми порожнини рота.

Поряд з програмними питаннями, типовими та загально прийнятими в розділах загальної та спеціальної мікробіології стоматолог повинен поглиблено знати специфічні розділи мікробіології. До таких розділів відносять: мікробіологію та імунологію порожнини рота.

Теми лекційного курсу розкривають проблемні питання відповідних розділів мікробіології. Практичні заняття за методикою їх організації є лабораторними та передбачають: дослідження студентами морфології та ультраструктури бактерій, постановку та врахування серологічних реакцій; експерименти на тваринах або на підставі дослідів, записаних у відеофільмах та інших

навчальних технологіях; вирішення ситуаційних задач (лабораторна діагностика інфекційних хвороб, оцінка показників імунітету, санітарно-мікробіологічна оцінка стану навколишнього середовища та ін.), що мають експериментальне, клініко-діагностичне або санітарно-гігієнічне спрямування.

Студентам на практичних заняттях рекомендуємо коротко записувати протоколи проведення досліджень, де слід зазначити тему лабораторної роботи, мету дослідження, назву методу, хід роботи, де слід записати результати проведених досліджень, замалювати морфологію мікроорганізмів, накреслити схему дослідження та оформити висновки.

Курс лекцій на стоматологічному факультеті включає десять лекцій, в яких висвітлюють питання загальної мікробіології ("Предмет і задачі медичної мікробіології. Морфологія та ультраструктура бактерій", "Мікробіологічні основи асептики й антисептики. Стерилізація. Дезінфекція. Антисептичні засоби і матеріали", "Протимікробні ХТЗ. Антибіотики. Класифікація. Механізми формування резистентності мікроорганізмів до протимікробних препаратів" та ін.) та основні положення імунології ("Вчення про імунітет. Види імунітету. Клітинні і гуморальні фактори неспецифічної резистентності організму. Антигени. Антитіла. Властивості та хімічна характеристика", "Специфічна профілактика і терапія інфекційних хвороб. Вакцини. Сироватки та імуноглобуліни"). Окрім цього, в програму введено дві лекції, які стосуються специфіки стоматологічного факультету:

1. "Біологічні властивості мікроорганізмів - збудників захворювань ротової порожнини", де розглядаються наступні питання: епідеміологія карієсу, бактеріальна етіологія карієсу; значення бактерій зубної бляшки для захворювань пародонту, збудники захворювань пародонту, вірулентні властивості збудників захворювань пародонту (*P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *T. forsythia*); патогенез гінгівіту, патогенез пародонтиту, вірулентні властивості бактерій, генетичні фактори, що впливають на стійкість до інфекцій пародонту; характеристика бактерій, що викликають інфекцію кореневих каналів.

Дається характеристика мікроорганізмів, які приймають участь у виникненні та розвитку патологічних процесів ротової порожнини. Підкреслено, що більшість стоматологічних захворювань не мають специфічного збудника, а обумовлені дією представників аутофлори та їх асоціацій. Охарактеризовані фактори, які сприяють розвитку карієсу; показана роль зубного нальоту. Представлені матеріали, що свідчать про алергічну перебудову організму під дією мікроорганізмів та продуктів їх життєдіяльності; показано значення імунологічних та імунопатологічних процесів в патогенезі стоматологічних захворювань.

2. "Екологія мікроорганізмів. Мікрофлора організму людини. Мікрофлора ротової порожнини. Дисбактеріоз", де розглядають наступні питання: формування

мікрофлори порожнини роту, колонізація порожнини роту бактеріями, значення поверхневих структур та молекул для адгезії мікроорганізмів, механізми адгезії, захисні фактори проти адгезії мікроорганізмів, взаємодія бактерій між собою та з клітинами людини; мікроекологічні особливості порожнини роту, фактори, що впливають на колонізацію тканин порожнини роту мікроорганізмами (температура, рН, кисень, фактори механічної дії, рідина, вік організму людини), мікрофлора порожнини роту, фактори, що сприяють початку формування зубної бляшки (зубний камінь, мікрофлора слизової оболонки), сучасні уявлення про процес формування біоплівки на поверхні зубів, рідини порожнини роту (слина та її дія на бактеріальні клітини, очищення порожнини роту від бактерій, рецептори адгезії, антимікробні компоненти слини, слина, як джерело поживних речовин для бактерій).

У лекції "Фізіологія мікроорганізмів. Механізми обміну речовин у бактерій. Живлення, дихання, ріст і розмноження. Умови культивування бактерій. Класифікація бактерій за типом дихання і живлення" розглядаються питання: отримання взірців мікрофлори порожнини роту, ідентифікація бактерій, молекулярні методи ідентифікації бактерій; культивування бактерій ротової порожнини, потреби мікробів в кисні, поживні середовища; кислото- та лугоутворення мікрофлори порожнини роту, кислотно-лужний обмін в порожнині роту, мікроекологічні аспекти неоднакової толерантності бактерій порожнини роту до кислот, конститутивна та адаптивна толерантність бактерій до кислот, значення кислото- та лугоутворення для вірулентності мікроорганізмів та розвитку стоматологічних захворювань; метаболізм кисню, джерела кисню для мікроорганізмів ротової порожнини, рівень кисню та окислювально-відновний потенціал зубної бляшки, окислювальний метаболізм, чутливість до кисню та кисневе пошкодження бактерій порожнини роту; фізіологія біоплівок порожнини роту, живлення мікроорганізмів зубної бляшки.

У лекції "Вчення про імунітет. Види імунітету. Клітинні і гуморальні фактори неспецифічної резистентності організму. Антигени. Антитіла. Властивості та хімічна характеристика" розглядають питання: неспецифічні захисні фактори порожнини роту; імунологічні механізми порожнини роту; особливості неспецифічних та специфічних механізмів порожнини роту; роль імунологічних факторів у виникненні та перебігу стоматологічних захворювань; імунологія карієсу та перспективи створення вакцини; секреторні IgA - домінуючі імуноглобуліни слини; перехресно реагуючі антитіла до антигенів стрептококів

У лекції "Протимікробні ХТЗ. Антибіотики. Класифікація. Механізми формування резистентності мікроорганізмів до протимікробних препаратів" розглядаються наступні питання: застосування антибіотиків в стоматологічній практиці; застосування антибіотиків в лікуванні одонтогенних інфекцій, вибір антибіотиків для лікуван-



ня одонтогенних інфекцій, застосування антибіотиків для лікування пародонтиту, застосування антибіотиків для профілактики інфекцій, інші аспекти застосування антибіотиків в стоматологічній практиці; антибіотикорезистентність, поява стійкості після застосування антибіотиків, R-плазмиди лікарської стійкості бактерій, набута стійкість до антибіотиків, транспозони та інші мобільні генетичні елементи з генами антибіотикорезистентності; значення мутацій для антибіотикорезистентності, природна та набута стійкість, роль мутацій, резистентність мікроорганізмів порожнини роту.

У відповідності з лекційним курсом внесені корективи в план практичних занять. Під час практичного заняття "Загальна характеристика клінічної мікробіології. Мікробіоценози здорових та патологічно змінених біотопів тіла людини" студенти виконують наступні завдання, а саме: проводять готують мазки з зубного нальоту, забарвлюють їх за методом Грама та Буррі, проводять їх мікроскопічне дослідження, визначають морфологічні форми бактерій виявлені в препаратах, визначають їх тинкторіальні властивості, в препаратах "роздавлена" крапля визначають рухливість мікроорганізмів.

На практичному занятті "Генетика мікроорганізмів. Мінливість. Основи генної інженерії. Трансдукція. Трансформація. Кон'югація" розглядають питання: геноми та природний генетичний обмін, природний перенос генів; молекулярний аналіз мікроорганізмів порожнини роту, вектори молекулярного аналізу, особливості плазмід, застосування ендегенних та екзогенних плазмід в молекулярному аналізі, транспозонний мутагенез; бактеріальні види, що представляють різні моделі еволюції, адаптація бактеріальних клонів до середовища хазяїна; розміри популяцій патогенних та коменсальних бактерій, генетичне розмаїття бактерій ротової порожнини, динамічність популяцій мікроорганізмів, внутрішньовидові відмінності бактерій порожнини роту по вірулентності, методи ідентифікації та виявлення вірулентних клонів;

генетична структура популяції бактерій порожнини роту.

Крім того, при багатьох інфекційних захворюваннях (дифтерія, кашлюк, кір, скарлатина та ін.) відбувається ураження порожнини роту. У відповідних практичних заняттях ("Патогенні коки. Стафілококи. Стрептококи. Морфологія та біологічні властивості. Мікробіологічна діагностика захворювань", "Коринебактерії дифтерії. Бордетели кашлюку. Морфологія та біологічні властивості. Мікробіологічна діагностика захворювань", "Мікобактерії туберкульозу. Морфологія та біологічні властивості. Мікробіологічна діагностика туберкульозу", "Патогенні актиноміцети та гриби роду *Candida*. Морфологія та біологічні властивості. Мікробіологічна діагностика актиномікозу та кандидозу", "Герпесвіруси. Біологічні властивості. Методи лабораторної діагностики захворювань", "Віруси грипу, парагрипу, кору. Біологічні властивості. Методи лабораторної діагностики захворювань", особливу увагу приділяють характеристиці цих уражень, ролі мікроорганізмів, імунологічних механізмів в їх виникненні. Досвід показує велику зацікавленість студентів у вивченні цих розділів, безпосередньо пов'язаних з вибраною ними спеціальністю.

### Висновок та перспективи подальших розробок

1. Підготовка висококваліфікованих лікарів-стоматологів у вищих медичних навчальних закладах потребує глибокого вивчення ряду розділів мікробіології та виконання навчальної програми.

2. Для покращення підготовки стоматологів необхідно удосконалювати існуючу навчальну програму з урахуванням необхідності подальшої вираженої профілізації викладання мікробіології з розрахунком на підвищення якості підготовки спеціалістів.

Досвід колективу кафедри мікробіології, вірусології та імунології з цього питання в подальшому буде поширено на всі кафедри медичних вузів.

### Список літератури

Актуалізація методичного забезпечення до дипломної підготовки лікарів та провізорів як складова ефективної кадрової політики в галузі охорони здоров'я / Копитов С. М., Вороненко В. В., Волос овець О. П. [та ін.] // Нові напрямки впровадження кредитно-модульної системи організації навчального процесу у вищих медичних і фармацевтичному навчальних закладах України III-IV рівнів акредитації : матеріали Всеукр. наук. навч.-метод. конф., 12-13 трав. 2011 р. : тези доп. - Тер-

нопіль : ТДМУ, 2011. - С. 3-5.  
Викладання хіміотерапії (антибіотики, протимікробні засоби) на кафедрах мікробіології, вірусології та імунології медичних вузів України / Ширококов В. П., Палій Г. К., Войцехівський В. Г. та ін. // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. - 2012. - № 18. - С. 214-215.

До історії розвитку мікробіології у науково-дослідних і навчальних закладах України / [за ред. В. П. Ширококова]. - Київ : Книга плюс, 2006. - 301 с.

Створення сучасного підручника - запорука підвищення ефективності навчального процесу / Волос овець О. П., П'ятницький Ю. С., Вітенко І. С. [та ін.] // Нові напрямки впровадження кредитно-модульної системи організації навчального процесу у вищих медичних і фармацевтичному навчальних закладах України III-IV рівнів акредитації : матеріали Всеукр. наук. навч.-метод. конф., 12-13 трав. 2011 р. : тези доп. - Тернопіль : ТДМУ, 2011. - С. 14-18.

Шевчук Н. Н.

### ОПЫТ ОССОБЕННОСТЕЙ ПРЕПОДАВАНИЯ КУРСА МИКРОБИОЛОГИИ СТУДЕНТАМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

**Резюме.** В работе показан опыт преподавания курса лекций и практических занятий студентам стоматологического факультета.

**Ключевые слова:** микробиология, преподавание, стоматологический факультет, лекции.

*Shevchuk N.M.*

**EXPERIENCE OF PECULIARITIES IN TEACHING THE MICROBIOLOGY COURSE TO THE STUDENTS OF THE DEPARTMENT OF STOMATOLOGY**

**Summary.** *Experience of peculiarities in teaching the course of the lectures and practical lessons to the students of the department of stomatology in the work was shown.*

**Key words:** *microbiology, teaching, Department of Stomatology, lectures.*

*Стаття надійшла до редакції 26.10.2012р.*

© Лозинська Л.Ф.

УДК: 378.017.92:159.922:378.6

**Лозинська Л.Ф.**

Вінницький медичний національний університет імені М.І. Пирогова, кафедра іноземних мов (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**МЕТОДИКА ФОРМУВАННЯ ТОЛЕРАНТНОЇ СВІДОМОСТІ У СТУДЕНТІВ ВИЩИХ МЕДИЧНИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ**

**Резюме.** *У статті здійснюється аналіз методів впливу на розвиток толерантної свідомості у студентів вищих медичних навчальних закладів. Описано методику застосування цих методів в процесі виховання толерантної особистості майбутнього лікаря.*

**Ключові слова:** *методи формування свідомості, толерантна свідомість, вплив на свідомість, виховання (формування) толерантності.*

**Вступ**

Першочерговим педагогічним завданням у формуванні особистості є вплив на її свідомість. Результатом цього впливу повинні бути знання, погляди, переконання, які стимулюють вчинки вихованця, моральну впевненість у суспільній необхідності й особистісної корисності певного типу поведінки; формують готовність активно включатись у передбачену змістом виховання діяльність.

Виховуючи толерантну свідомість, необхідно збуджувати власні сили людини для вирішення проблем, не програмувати на "необхідну поведінку", не нав'язувати готового рішення, а стимулювати її роботу над зміною своєї особистості. Мета формування толерантної свідомості особистості, перш за все, полягає у визначенні методів, необхідних для успішного вирішення даної проблеми.

Обговорення. Вплив на свідомість студентів-медиків під час процесу виховання толерантності здійснювався нами за допомогою ряду методів, які функціонують на різних структурних навчально-виховних рівнях: методи проблемної лекції, роз'яснення, бесіди, практичного заняття-диспуту; методи пізнавальної діяльності (організація навчально-виховної дискусії, вирішення завдань дослідницького пошуку); методи розвиваючого навчання (вправи, тренінги); методи індивідуально-особистісного розвитку (педагогічна підтримка, діалог, корекція особистісного розвитку).

Під методами навчання та виховання ми розуміємо систему педагогічних дій, спрямованих на створення своєрідного простору, який сприяє формуванню особистісної та професійної толерантної культури майбутніх лікарів, прояву їх самостійності при вирішенні професійних завдань.

Методи формування свідомості призначені для пе-

редачі інформації від вихователя до вихованця і, навпаки. Свідомість, як і знання, складає основу світогляду, поведінки, відносин, інтелекту. Чим об'єктивніше, варіативніше та глибше отримана інформація, тим інтенсивніше відбувається розвиток особистості.

Центральна роль у вихованні толерантної свідомості відводиться методам і прийомам, що "допомагають з'ясувати власні моральні переконання та ціннісні орієнтації, зрозуміти взаємозв'язок між ними, спонукають розмірковувати над альтернативними моделями мислення і поведінки" [Галузяк, Довгань, 2009].

Методи звернення до свідомості виконують конкретні виховні функції: 1) розвиток моральної свідомості вихованців; 2) формування правильних моральних оцінок, суджень, понять, переконань; 3) узагальнення життєвого досвіду вихованців, їх вчинків, поведінки; 4) формування адекватної самооцінки [Галузяк та ін., 2012].

Кожен із методів формування свідомості володіє певними можливостями, має свою сферу впливу.

Методи лекції, розповіді, роз'яснення, навіювання, наприклад, як організований, доступний системний виклад тієї чи іншої проблеми соціального, морального, ідейно-естетичного змісту, як основна ланка дидактичного циклу навчання, виконують не лише наукові, а також виховні й світоглядні функції. Основною функцією цих методів є те, що вони слугують засобами поповнення знань моралі, вироблення у студентів правильних моральних понять. Яскраві, емоційні лекції чи розповіді здатні не тільки розкрити сутність морального поняття, а також викликати у вихованців позитивне ставлення до вчинків, які відповідають цій моральній нормі, вплинути на поведінку. Функція цих методів полягає також у збагаченні студентів досвідом моральної поведінки інших людей. Логічним центром лекцій та розпо-

відей по вихованню толерантності повинні бути не лише теоретичні узагальнення, а конкретні факти, які слугують ілюстрацією. Вони повинні бути переконливими, з доказами й аргументами. Ми намагались розкрити теоретичні та практичні положення проблеми толерантності майбутніх лікарів у тісному взаємозв'язку з практикою та життям студентів-медиків. Важливого значення набули лекції та розповіді, наповнені цікавим змістом, висвітленням тих моментів, які для студентів є найбільш суттєвими й актуальними.

Роз'яснення - метод емоційно-словесного впливу на вихованців для роз'яснення суспільного значення моральних понять. Роз'яснення використовується у двох випадках: 1) для того, щоб сформулювати або закріпити нову моральну якість або форму поведінки, 2) для вироблення правильного ставлення вихованців до певного вчинку, який вже здійснено. Необхідно зазначити, що методи розповіді, роз'яснення, навіювання не повинні набувати форми нотації. Нотація не є формою переконання, а зайве моралізування породжує бажання вчинити навпаки [Мойсеюк, 1998].

Не менш важливим методом виховання толерантної свідомості є бесіда - обговорення конкретних знань, фактів, подій, вчинків. Бесіда відрізняється від розповіді саме тим, що педагог вислуховує і враховує думки, точки зору вихованців, будує свої взаємини з ними на принципах співробітництва, партнерства [Мойсеюк, 1998].

Методична цінність цього методу полягає в тому, що він передбачає активну участь студента, а не пасивне прослуховування інформації. Основне завдання педагога під час бесіди полягає в тому, щоб залучити вихованців до оцінки подій, вчинків, явищ суспільного життя, спонукати до виконання своїх моральних обов'язків, сприяти усвідомленню та закріпленню знань, формуванню відповідного ставлення до навколишньої дійсності, до себе. Переконливість стверджень, які висловлюються під час бесіди, значно зростатиме, якщо вони знаходитимуть своє відображення в особистому досвіді, вчинках вихованців.

Бесіди будувались на фактах, які розкривають соціальний і моральний зміст різних сторін суспільного життя. У якості таких фактів, позитивних або негативних, виступали діяльність певної особистості або окрема її якість, моральне правило, тощо. Форма подачі окремих епізодів і фактів може бути різною, але неодмінно повинна спонукати вихованців до роздумів, результатом яких є усвідомлення певних якостей особистості, що стоять за тим чи іншим вчинком. Правильна оцінка якостей особистості сприяє розвитку вміння розуміти мотиви і мету поведінки людини, аналізувати та порівнювати їх із загальноприйнятими моральними нормами.

З метою змінити сформовані стереотипи у свідомості студентів, формування толерантного мислення, під час проведення педагогічного експерименту по вихованню толерантності у майбутніх лікарів були проведені лекції та бесіди на такі теми: "Що таке толе-

рантність?", "Толерантність та принципи толерантної поведінки", "Толерантність - унікальність", "Толерантність - доброзичливість", "Толерантність - взаєморозуміння".

Наведемо приклад одного з таких занять.

Заняття "Що таке толерантність?"

Мета: надати студентам можливість сформулювати "наукове поняття" толерантності, показати розмаїття його визначень; сприяти усвідомленню студентами його сутності; проведення тестування.

Методи: бесіда, тренінг, мозковий штурм, тестування.

Підготовка: написати визначення толерантності на великих листах паперу та прикріпити їх на дошці зворотною стороною до аудиторії.

Процедура проведення: Педагог розподіляє учасників на групи по 3-4 людини. У результаті "мозкового штурму" кожній групі необхідно дати своє визначення толерантності. Визначення повинно бути лаконічним і відображати те, що на думку учасників є сутністю цього поняття. Після обговорення представник з кожної групи знайомить із своїм визначенням. Кожне визначення записується на дошці або листах паперу. Потім педагог перегортає заздалегідь заготовлені визначення до аудиторії. Учасники мають можливість ознайомитись з існуючими тлумаченнями толерантності та висловити своє відношення до них.

Під час обговорення педагог задає наступні запитання:

Що є відмінного в кожному з визначень?

Чи є щось, що їх об'єднує?

Яке з визначень найбільш вдале?

Чи можливо дати одне визначення поняттю "толерантність"?

Під час обговорення зверніть увагу на такі моменти:

Поняття "толерантність" досить різнобічне.

Кожне з визначень виявило певну грань толерантності.

Рефлексія заняття:

Дехто з Вас вперше познайомився з поняттям "толерантність". Яке з визначень викликало у Вас найбільший відгук?

Чи вважаєте Ви тему толерантності актуальною, якщо так, то чому?

Ефективним методом виховання моральної свідомості особистості є також дискусія, побудована на імітаційній моделі реальної діяльності лікаря та спрямована на розв'язання моральних дилем. Студенту для правильного аналізу запропонованого завдання необхідно поставити себе на місце лікаря, замислитись, як би він вчинив в тій чи іншій ситуації, порівняти свої можливі дії з діями лікаря. У процесі медично-педагогічної гри досягається максимально можлива ідентифікація реальної діяльності лікаря та імітація діяльності студента.

Метод проблемного навчання і виховання спрямований на забезпечення активного характеру педагогічного процесу, а також багатоаспектного розвитку осо-

бистісно-професійних якостей студентів-медиків. Проблемне навчання і виховання базуються на принципах креативності, варіативності, практичної орієнтації, інтегрованості. Реалізація цього методу підвищує мотивацію до пізнавальної, мислячої діяльності, формує конструктивне відношення майбутніх лікарів до такого явища як "проблема".

Формування свідомості людини неможливо розглядати окремо від соціальної поведінки, її реальної діяльності, під час яких утворюються не лише моральні поняття, а також відчуття, звички та інші компоненти морального образу особистості. Люди по-різному вирішують одну й ту саму моральну дилему, в залежності від того, наскільки близько вона їх стосується. Поведінка особистості залежить не тільки від того, як вона розуміє проблему, але й від психологічної готовності до тієї чи іншої дії. Вирішення моральних дилем накопичує у студентів позитивний досвід толерантної поведінки, який не дозволяє надалі поводитися нетолерантно.

Завдання педагогів у процесі формування моральної свідомості у студентів-медиків при вирішенні дилем полягало в тому, щоб створювати виховні ситуації, які спонукатимуть до роздумів, допомагатимуть побачити недосконалість своїх поглядів і тим самим сприятимуть пошуку більш досконалих аргументів щодо їх вирішення.

Під час обговорення моральних дилем використовувались прийоми, які спонукали вихованців переглянути власну позицію, сприяли розвитку їх моральної свідомості:

1. Прийом альтернативних наслідків. Вихованцям пропонували дати відповідь на запитання: "Що трапиться якщо у відповідній ситуації вчинити так або так?". Використання цього прийому сприяло розвитку прогностичних умінь передбачати наслідки вчинків.

2. Прийом заміни ролей. Вихованцям було запропоновано знайти вихід із моральної проблеми, уявивши себе на місці персонажа ситуації. Такий прийом сприяв розвитку емпатії.

3. Прийом врахування почуттів дійових осіб моральної дилеми розвивав у вихованців здатність розуміти почуття, емоційні переживання, інтереси інших людей.

4. Прийом використання особистого досвіду. Зразки моральної поведінки обговорювались та оцінювались на основі морального досвіду вихованців.

5. Прийом "Дехто вважає...". За допомогою цього прийому вихованців підводили від аналізу конкретної ситуації до обговорення моральних норм і етичних принципів.

6. Прийом заміни ключового персонажу (заміна близької людини на незнайому чи навпаки).

7. Прийом стимулювання взаємодії шляхом зіставлення різних позицій [Галузяк та ін., 2012].

Вищезазначені прийоми застосовувалися нами для вирішення наступних моральних дилем.

1. Дилема №1. У приймальне відділення зимою, в

сильний мороз поступив безпритульний пацієнт. Під час огляду лікарем-окулістом було виявлено запальне захворювання лівого ока (катаральний увеїт), яке не потребувало госпіталізації, але потребувало обов'язкового амбулаторного лікування. Враховуючи соціальне положення хворого, лікар приймального відділення переписав діагноз на більш небезпечний та госпіталізував пацієнта в стаціонар.

Прокоментуйте вчинок лікаря.

Як би Ви повели себе в такій ситуації?

2. Дилема №2. Одним із разючих прикладів недодільності повідомлення хворому певних подробиць його подальшого лікування, тобто інформування про конкретне призначення хірургічного втручання, - це трагічний випадок, що стався з народним артистом СРСР Євгенієм Євстигнєєвим, ще до початку операції в одній із лондонських клінік. Є. Євстигнєєв хворів на ішемічну хворобу серця із вираженою серцевою недостатністю. У 1992 році він поїхав до Лондона, щоб зробити аортокоронарне шунтування. Лікар, знаменитий кардіохірург Террі Льюїс, повідомив Євстигнєєву, що відповідно до закону зобов'язаний розповісти йому про операцію. Він наочно, на малюнку, пояснив хворому, що на нього чекає: "Ось чотири посудини. Три забиті атеросклерозними бляшками повністю, а четверта - на дев'яносто відсотків. Якщо операцію не зробити, ви помрете. А якщо зробити, скоро повернетеся на сцену".

За правилами клініки, напередодні запланованого складного оперативного втручання пацієнтові також в деталях описали хід операції із обов'язковим відключенням серця, акцентували увагу на можливих ускладненнях, аж до порушення його ритму й анексії мозку. Обговорювалася й можливість трансплантації серця. Формально англійські медики діяли за необхідним протоколом у разі такого виду лікування. Для Є. Євстигнєєва слова лікарів прозвучали як вирок. Будучи емоційною особистістю, людиною з вираженим типом творчого мислення, Є. Євстигнєєв відреагував несподівано бурхливою вегетативною реакцією, його серце раптово зупинилося. Реанімаційні заходи виявилися невдалими - актор помер, хоча було багато шансів, що операція пройде вдало.

Під час педагогічного експерименту помітно зросла зацікавленість студентів до медично-психологічних проблем, з'явилась тенденція до прояву мотиву емпатії, допомоги, досягнення успіху у вирішенні скрутних ситуацій.

Аналіз проблемних ситуацій відрізняється від традиційних методів виховання тим, що студенти набувають практичних навичок толерантної поведінки за допомогою реальних прикладів з життя, професійної діяльності. На основі цього відбувається дискусія, диспут.

Дискусії та диспути дозволяють розглянути протилежні точки зору, спонукають до осмислення різних підходів щодо їх аргументації. Характерною особливістю дискусії та диспуту є полеміка, боротьба думок.

Методи не вимагають певних рішень, вони покликані навчити студентів дисциплінувати свої думки, дотримуватися логіки доведення, аргументувати свою позицію, сприяють формуванню комунікативної культури та стимулюванню ініціативності, мислення, навчають бути толерантними до іншої позиції.

Особливого значення методи дискусії та диспуту набувають під час підготовки майбутніх лікарів, які повинні сформувати навички критичного аналізу варіантів рішень та толерантності у сприйнятті точок зору, відмінних від власної, володіти вмінням знаходження компромісів під час прийняття рішень, а також вміння аналітично усвідомлювати життєві ситуації та самостійно робити правильні висновки [Артюшина та ін., 2007].

Великого значення під час проведення дискусій, диспутів набуває створена атмосфера. Керує процесом модератор (педагог), завдання якого полягає у тому, щоб забезпечити вільне та жваве обговорення поставленої проблеми, надати можливість висловитись більшій кількості учасників, створюючи при цьому атмосферу взаємоповаги, довіри, дотримання загальноприйнятих правил. Він повинен уміти делікатно і з повагою ставитись до висловлювань учнів, аргументувати їх, нікого не ображати і не принижувати.

Варто зазначити, що під час дискусій та диспутів цінність кожного висловлювання знаходить своє відображення в "колективній пам'яті". Педагог фіксує ключові аргументи і позиції учасників, веде "колективну пам'ять". Така своєрідна стенограма надає можливість проаналізувати їх хід, узагальнити результати.

Логічна схема дискусійного заняття була поділена на такі етапи:

1. Асоціативний.
2. Особистісний.
3. Рефлексивний.

Наприклад, на першому (асоціативному) етапі учасникам було запропоновано написати на карточках свої асоціації пов'язані з поняттям "толерантний лікар". Потім усі карточки збираються, зачитуються, учасники задають питання один одному щодо тих чи інших асоціацій. Карточки групуються в блоки, наклеюються на великий лист паперу, таким чином створюючи загальну картину уявленнє групи по конкретній проблемі.

Другий етап дискусії присвячений обговоренню поставленої проблеми на когнітивному рівні, обговоренню проблеми з різних позицій, через призму особистості кожного з учасників.

Завершував дискусію рефлексивний етап, який дозволив відрефлексувати все, що відбувалось з учасниками під час роботи, поділитися своїми враженнями, відчуттями, висловити побажання, отримати додатковий стимул для роздумів.

Продумана та гарно організована дискусія дозволяє студентам замислитись над важливими речами. Учасники розкриваються під час дискусії. Атмосфера поваги і взаємного інтересу, співпраці, можливість представи-

ти свій творчий проект, підготовлений невеличкою групою - все це умови для успішної роботи по вихованню толерантності у майбутніх лікарів.

Для студентів-медиків були проведені дискусії на такі теми: "Чи існують межі толерантності?", "Світ інших людей та інших поглядів: він який?", "Інший" - це "Чужий" чи "Інакший"?, "Чим відрізняється толерантна особистість від нетолерантної?", "Риси толерантної особистості лікаря".

Не менш важливим методом впливу на свідомість особистості є переконування - словесний вплив на вихованця шляхом звернення до його критичного мислення. Переконування апелює до свідомості вихованця, супроводжується аргументами, які він може заперечити або сприйняти, змінивши свої погляди і поведінку. У процесі переконування застосовувались такі прийоми як опора на особистий досвід вихованців, наведення яскравих прикладів з літератури, художніх фільмів, реального життя, постановка запитань, спільне обговорення проблеми [Галузьяк та ін., 2012].

Існують різні джерела, які прямо або опосередковано формують толерантну свідомість особистості. Серед них на першому місці, безумовно, родина - живий приклад родинних пріоритетів: відношень між дорослими членами сім'ї, їх думки, судження, вчинки. Досить дієвим джерелом, яке живить толерантність молоді особистості, є особистісні враження від окремих людей, прочитаних книг, образів. Усі ці та інші джерела створюють, формують різноманітний, суперечливий життєвий досвід молоді, а в ньому і досвід толерантності.

Виховуючи толерантну особистість майбутнього лікаря ми використовували приклад - виховний метод великої сили. Приклад дає конкретні зразки для наслідування і тим самим активно формує свідомість, почуття, переконання, активізує діяльність [Мойсеюк, 1998].

Для виховання толерантності потрібні люди, які захоплюють власним прикладом, стимулюють не лише думки, але й вчинки. В історії медицини є чимало повчальних прикладів пріоритетів лікарської моралі у лінії поведінки фахівця як людини. Як вічні еталони самовідданості та професіоналізму на безмежній ниві хвилюючих гуманістичних вчинків, проявів щирої душі сяють імена класиків світової й вітчизняної медицини Гіппократа, Авіценни, Л. Пастера, М. Пирогова, С. Боткіна, В. Бехтерева, М. Амосова, С. Руданського, Д. Заболотного, В. Філатова, О. Богомольця, Михайла та Олександра Коломийченків, Валентина Феліксевича Войно-Ясенецького (у монашестві Луки) та багатьох інших.

Проблемам пізнання таємниць людської душі, встановлення толерантних відносин присвячена творчість лікарів-письменників, зокрема А. Чехова, М. Булгакова. Чехов докладно та точно описував стан своїх персонажів, як хімік, він умів виділяти найцінніші риси з душевного укладу людини. Творчість А. Чехова, безумовно, сформована його медичною освітою та лікувальною діяльністю, просякнута ідеями про те, що про-

фесія лікаря передбачає формування в людині особливих якостей, особливого відношення до людей, а досвід спілкування з хворими, їх проблемами формує певний світогляд, особисту життєву позицію [Хижняков, 1947].

У "Записках юного лікаря" [Булгаков, 1990] проявляється високий гуманізм лікаря і письменника М. Булгакова, його глибока людяність по відношенню до пацієнтів, від якого вимагалися універсальні навички не тільки терапевта, але й хірурга; досвід діагноста і психолога; сміливість у прийнятті рішень та ризик; включаючи ризик власним життям. Увесь цикл оповідань про роботу лікаря пронизує відчуття любові та поваги до пацієнтів.

Настільною книгою для студента-медика може бути твір М. Булгакова "Собаче серце", а взірцем людської і водночас професійної моралі, толерантності, інтелігентності, професіоналізму та наукового потенціалу - лікарі Ф. Преображенський та І. Бронтенталь [Булгаков, 1990].

Аналіз уявлень про якості представника медичної професії, обговорення життєвого та творчого шляхів відомих лікарів відіграють надзвичайну роль у створенні певної структури ціннісних орієнтацій особистості, сприяють поповненню духовного потенціалу, здатності протистояти прагматизму та тиску масової культури. Самовизначення відбувається шляхом порівняння, ототожнення себе з певним ідеалом. Відсутність ідеалу призводить до того, що людина втрачає здатність усвідомлювати своє призначення у суспільстві. Такий стан призводить до розмиття духовних і моральних орієнтирів.

Всеосяжна енциклопедія милосердя з її лицарями і звитяжцями сприяє вихованню у студентів-медиків засад лікарської моралі. Психологічною основою прикладу слугує наслідування. Завдяки йому студенти оволодівають соціальним моральним досвідом. Характер наслідувальної діяльності змінюється з віком у міру накопичення соціального досвіду. Тому, турбуючись про розвиток моральності особистості, важливо оточити її позитивними прикладами для наслідування. У старшому юнацькому віці наслідування набуває вибіркового, свідомого характеру. Студент все більше покладається на власний досвід, власні погляди та судження [Галузяк та ін., 2012; Назар, Віленський, 2002].

Необхідність розв'язання проблеми підвищення якості міжособистісних взаємостосунків у студентів-медиків під час виконання професійних обов'язків призвела до розробки методів активного психологічного та педагогічного втручання у сферу перцептивних процесів майбутніх лікарів. Такі методи спрямовані на формування вмінь орієнтуватися в різних соціальних ситуаціях, адекватно сприймати індивідуальні особливості та емоційні стани інших людей, використовувати на практиці найефективніші способи взаємодії з ними.

Одним із шляхів усвідомлення, оволодіння та реалізації навичок толерантної поведінки є система соціально-психологічних тренінгів (перцептивних, рольо-

вих, тренінгів ділового спілкування, поведінкових) [Щеколдина, 2004; Цимбалюк, 2007].

Тренінг - це метод психологічного впливу на людину з метою навчання, розвитку її професійних якостей та особистісних характеристик. Мета такого виду навчання та виховання полягає в тому, щоб навчити особистість ефективно взаємодіяти з людьми. Професійно побудований тренінг допомагає залучити людину до навчально-виховного процесу, у якому здійснюються такі компоненти толерантності як когнітивний, емоційно-емпатійний, комунікативний, поведінковий.

Під час проведення педагогічного експерименту ми дотримувалися точки зору І. Цимбалюк, яка підкреслює, що тренінги "зорієнтовані на використання активних методів групової роботи для розвитку і підвищення компетентності особистості у спілкуванні та взаємостосунках" [Цимбалюк, 2007]. Також вони розраховані на формування і розвиток емпатії та рефлексії, що сприяють усвідомленню і оцінці звичних стереотипів сприйняття себе та інших людей, допомагають прогнозувати можливі вчинки людей у ситуаціях міжособистісного спілкування.

Метою "Тренінгів толерантності" було формування толерантних установок по відношенню до інших людей. Цикл тренінгів складався з вправ по загальному ознайомленню і виявленню рівнів толерантності, усвідомленню власного досвіду та хвилювань у взаємодії з різними людьми, з представниками інших культур, визначення принципів і норм толерантної поведінки та оцінку власної толерантності.

Дослідно-експериментальна робота показала, що ознайомлення студентів-медиків із технологією тренінгів толерантності здійснює стимулюючий вплив до засвоєння та сприйняття моделей самовиховання.

Великого значення для студентів-медиків набули соціально-психологічні тренінги, присвячені наступним темам: "Характеристики толерантної і нетолерантної особистості", "Кодекс толерантності", "Як навчитися та навчити оточуючих бути більш чуйними до потреб інших людей?" та інші.

Під час тренінгів, різноманітність дій, пошук та знаходження нових шляхів вирішення проблем збільшували інтерес до тієї чи іншої проблеми. Новизна та варіативність шляхів вирішення проблем викликали зацікавленість процесом. Спілкування, в силу можливого індивідуального різноманіття рішень, стимулювало кожного із учасників.

Висновки. Формування толерантної свідомості має двочленну будову виховних впливів: приписуючу і аргументуючу. Перша складова виховного впливу вказує на те, до чого і як людина повинна відноситись, тобто безпосередньо визначається метою виховання. Друга складова виховного впливу виражає не ціль, а основу виховання - те, що повинно аргументувати, підкріпити приписуючи складову, забезпечити виникнення нового мотиваційного відношення або, принаймні, змусити

замислитися над почутим.

Який би метод виховання толерантної поведінки не обирався, як би він не аргументувався - вибір завжди передбачає очікування того, чи є це бажаним або небажаним для вихованців, чи буде воно сприйнято або

відторгнуто ними. Усвідомлення майбутніми медиками значущості толерантності відбувається лише в тому випадку, якщо ситуативний розвиток залишає слід у досвіді, якщо емоційні переключення фіксуються та відтворюються у майбутньому.

### Список літератури

- Булгаков М. А. Морфий / Сост., предисл. и коммен. В. Казака. - М.: Мол. гвардия, 1990. - 479 [1]с. - (Возвращение, т. 3).
- Галузяк В.М. Моральне виховання у педагогіці США: теорія і практика / В.М. Галузяк, Л.І. Довгань. - Вінниця: ПП Балюк І.Б., РВВ ВДАУ, 2009. - 231 с.
- Галузяк В.М. Педагогіка: Навчальний посібник / В.М. Галузяк, М.І. Сметанський, В.І. Шахов. - 5-е вид., випр. і доп. - Вінниця: Планер, 2012. - 400 с.
- Мойсеюк Н.Є. Педагогіка. Навчальний посібник / Н.Є. Мойсеюк. - Вінниця, "УНІВЕРСУМ-Вінниця", 1998 р. - 350 с.
- Назар П.С. Основи медичної етики / П.С. Назар, Ю.Г. Віленський. - К.: Здоров'я, 2002. - 344 с.
- Психолого-педагогічні аспекти реалізації сучасних методів навчання у вищій школі: Навч. посіб. / За ред. М. В. Артюшиної, О. М. Котикової, Г. М. Романової. - К.: КНЕУ, 2007. - 528 с.
- Тюптя О. Комунікативна компетентність особистості / Кроки до компетентності та інтеграції в суспільство: науково-методичний збірник / О. Тюптя / Ред. кол. Н. Софій, І. Єрмаков та ін. - К.: Контекст, 2000. - 336 с.
- Хижняков В.В. Антон Павлович Чехов как врач / В.В. Хижняков. - М., Медгиз., 1947. - 136 с.
- Цимбалюк І.М. Психологія спілкування: Навчальний посібник - 2-ге вид., випр. та доп. / І.М. Цимбалюк. - К.: ВД "Професіонал", 2007. - 464 с.
- Щеколдина С.Д. Тренінг толерантності / С.Д. Щеколдина. - М.: "Ось-89", 2004. - 80 с.

*Лозинская Л.Ф.*

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СОЗНАНИЕ В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ У СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ МЕДИЦИНСКИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

**Резюме.** В статье осуществляется анализ методов воздействия на развитие толерантного сознания у студентов высших медицинских учебных заведений. Описывается методика использования данных методов в процессе воспитания толерантности у будущих врачей.

**Ключевые слова:** методы формирования сознания, толерантное сознание, воздействие на сознание, воспитание (формирование) толерантности.

*Lozynska L.F.*

### USING THE METHODS OF INFLUENCE ON CONSCIOUSNESS IN THE PROCESS OF EDUCATION OF TOLERANCE IN STUDENTS OF HIGH MEDICAL SCHOOLS

**Summary.** In the article the theoretical analysis of different methods of formation of tolerant consciousness is carried out. The methodics of using such methods in the process of education of tolerance is described. Functions and internal mechanisms of its becoming, conceptions and role of moral education in realizing by future doctors significance of tolerance in professional activities are reviewed.

**Key words:** awareness, methods of formation of consciousness, tolerant consciousness, influence on the minds of medical students, education (formation) of tolerance.

Стаття надійшла до редакції 15.10.2012р.

© Чугу Т.В.

УДК: 616.31-084]-053:378.147

*Чугу Т.В.*

Вінницький національний медичний університет імені М. І Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

### ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКЛАДАННЯ РОЗДІЛУ "АЛЕРГІЧНІ ВРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ДІТЕЙ" З ВИКОРИСТАННЯМ СУЧАСНИХ ПЕДАГОГІЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

**Резюме.** Представлений досвід використання інтерактивної методики під-час викладання розділу "Алергічні враження слизової оболонки порожнини рота у дітей", що дозволило підвищити якість навчання за рахунок об'ємного сприйняття проблеми й активної участі кожного студента в обговоренні поставленого завдання.

**Ключові слова:** навчання, сучасні інтерактивні технології, алергічні враження слизової оболонки порожнини рота у дітей.

### Вступ

Підвищення якості освіти - основне завдання української освітньої політики в умовах реформування вищої школи [Борисенко, Дікова, 2011]. Цей процес повинен

здійснюватися за рахунок засвоєння практичних навичок і теоретичної підготовки згідно новітніх інтерактивних технологій навчання, що дозволяють вивести сту-

дента на якісно новий рівень клінічного мислення, сформувати особистість майбутнього лікаря з урахуванням сучасних вимог [Борисенко, Печковський та ін., 2011]. В процесі навчання необхідно звертати увагу в першу чергу на ті методи, при яких слухачі, включаються в ситуацію, що вивчається, побуджуються до активних дій, переживають стан успіху і відповідно мотивують свою поведінку. Всім цим вимогам відповідає метод "мозкового штурму" від англ. brainstorming - методика стимуляції творчої активності та продуктивності для розв'язання проблеми), запропонований американським вченим А.Ф. Осборном [Бугеря, 1999].

Суть "мозкового штурму" полягає у тому, що студенти отримують тільки одну проблему для розв'язання, а їхнім завданням є генерація якнайбільшої кількості найрізноманітніших неординарних ідей для її вирішення. Найважливішим при цьому є створення вільного середовища для висловлювання ідей і навіть недоречних пропозицій [Виленский, 2004]. Кількість ідей при цьому має перейти у їхню якість.

В основу метода покладено виділення двох груп людей (генераторів ідей та критиків цих ідей) та проведення двох етапів роботи. Перший етап - кожен учасник висловлює щодо запропонованої теми будь-які думки не контролюючи їхнього ходу, не оцінюючи їх, як істинні або хибні. При цьому всі намагаються спонукати один одного до подібних вільних асоціацій ідей. Другий етап - загальна маса висловлених ідей аналізується з метою, що серед них виявиться декілька, які містять найвдаліші рішення.

Проблема алергічних станів не лише в стоматології, а й в медицині взагалі, є актуальною внаслідок прогресуючого зростання кількості алергіків. Так, за офіційною статистикою до цього захворювання схильні від 5 до 30% населення України, в залежності від регіону. Відповідно частота проявів алергічних станів в кріслі лікаря стоматолога також збільшується, при цьому слід пам'ятати, що одним з завдань стоматолога є своєчасний первинний відбір пацієнтів з передбачуваним діагнозом алергічних хвороб і направлення хворих в спеціалізовані лікувально-профілактичні заклади [Борисенко, 2010]. Саме тому, ця тема була обрана для обговорення з використанням сучасних педагогічних технологій.

*Мета дослідження* - висвітлити можливості використання методу "мозкового штурму" при вивченні конкретної нозології (прояви алергій на слизовій оболонці порожнини рота у дітей) в рамках практичних занять на кафедрі стоматології дитячого віку.

Навчальні цілі заняття: розвинути системне інтегроване клінічне мислення, професійні навички, уміння різнобічно сприймати та вирішувати клінічну проблему; розвиток у студентів здатності до пошукової роботи із застосуванням літератури, документації, ілюстративних матеріалів, медичних ресурсів інтернет-мережі; формування комунікативних якостей, навичок ефективного міжособового спілкування та колегіальних стосунків;

виховання професійної спрямованості, здатності до партнерської взаємодії; формування почуття відповідальності за своєчасність та правильність професійних дій, уміння створювати психологічний контакт з колегами; досягнення високого рівня професійної підготовки студентів.

У результаті відбуваються багатостороння комунікація, взаємодія, взаємонавчання та взаємодосконалення між студентами. Це дозволяє отримати колективний інтелектуальний продукт, пізнавальний досвід, створити умови для навчальної взаємодії студентів і виховати фахівця стоматолога, конкурентоспроможного на сучасному ринку медичної допомоги.

Методичний сценарій впроваджуваної технології:

1. Підготовка заняття. Необхідно сформувати групу генераторів ідей (як правило, 5-6 чоловік). Це мають бути творчі люди, студенти, що мають рухливий, активний розум.

Вимагається створити експертну групу, якій належить проаналізувати усі висунені ідеї і відібрати кращі (5-6 чоловік). На практиці нерідко самі генератори, завершивши висунення ідей, виступають як експерти.

2. Вступ. Ведучим мозкового штурму як правило виступає викладач. Бажано, вибрати одного або двох секретарів, які фіксуватимуть усі ідеї. Учасники повинні знати, що час обмежений, і їм необхідно видати якомога більше ідей в стислі терміни. Це активізує, примушує викластися.

Так само треба поставити завдання. Що конкретно треба отримати в результаті мозкової атаки? Записати завдання так, щоб воно увесь час було на видноті.

Приклад такого завдання представлений нижче:

У 8-річного хлопчика скарги на слабкість, підвищення температури тіла до 39°C, лихоманку. Упродовж декількох днів батьки лікували його жарознижуючими, сульфаніламидами, проте стан погіршився. На шкірі обличчя, вухах, долонях з'явилися плями спочатку синьо-червоного кольору, які потім перетворилися на пухирі із запавшим центром. Слизова оболонка ротової порожнини гіперемійована, на слизовій оболонці повік, вуздечці язика - ерозії, на червоній облямівці губ - червоно-коричневі кірки.

Відповідно до кожної задачі формулюють перелік питань, на які необхідно знайти відповідь:

1. Який попередній діагноз можна поставити хворому?
2. Які критерії діагнозу?
3. Який патогенез розвитку захворювання у даного пацієнта?
4. Який діагностичний алгоритм дій при даній клінічній ситуації?
5. Які допоміжні методи обстеження в першу чергу слід призначити хворому для уточнення діагнозу?
6. З яких засобів слід розпочати лікування?
7. Первинна та вторинна профілактика даного захворювання?

Студенти на даному етапі роботи обговорюють та уточ-



нують сутність обраної методики навчання з викладачем, спільно визначають проблеми та цілі заняття. Ознайомлюються з умовами захисту та критеріями оцінювання результатів та дають короткі відповіді на запитання при фронтальному опитуванні, що стосується теми заняття.

3. Основна частина. Використання методики "мозковий штурм" стимулює групу студентів до швидкого генерування як можна більшого варіантів відповідей на поставлені питання.

На першому етапі проведення "мозкового штурму" секретарі записують усі пропозиції (на дошці, плакаті) без критики їх практичної цінності.

На другому етапі висловлені пропозиції обговорюються. Групі необхідно знайти можливість застосування будь-якого з висловлених пропозицій або намітити шлях його удосконалення. На цьому етапі можливе використання різних форм дискусії.

На третьому етапі проведення "мозкового штурму" група представляє презентацію результатів за заздалегідь обумовленим принципом: найоптимальніше рішення; декілька найбільш вдалих дискусійних пропозицій; найбільш незвичайне рішення і тому подібне.

4. На заключному етапі викладач підбиває підсумки разом зі студентами, проводить діагностику професійних вмінь, оцінює чи вирішена проблемна ситуація (чи досягнута мета) та визначає підсумковий бал успішності кожного студента.

Оцінка кожного студента в групі проводиться за такими принципами:

1. Якісна оцінка роботи групи в цілому за критеріями: результативність спільної групової роботи; психологічна атмосфера в групі під час роботи.

2. Індивідуальна оцінка кожного студента за критеріями: знання за темою "алергічні враження слизової оболонки порожнини рота у дітей"; проявлена креативність мислення; аналітичні здібності, здатність клінічно мислити; володіння практичними навичками; наявність клінічних вмінь; співпраця в колективі; комунікативні здібності.

### Список літератури

Борисенко А.В. Терапевтична стоматологія. Захворювання слизової оболонки порожнини рота / А.В. Борисенко. - Київ: Медицина, 2010. - Т.4. - 660 с.

Борисенко А.В. Упровадження сучасних технологій медичної освіти у викладання розділу "Прояви алергічних станів у порожнині рота" / А.В. Борисенко, І.Г. Дікова, Л.Ф. Сідельнікова // Современная стоматология. - 2011. - № 3. - С. 169-171.

Бугеря Т.М. Сутність міжпредметних зв'язків у процесі навчання профес-

ійно орієнтованих дисциплін у фаховій підготовці майбутніх фізичних реабілітологів / Т.М. Бугеря // Педагогіка: наукова праця. - 2009. - Т. 112, Вип. 99. - С. 166-172.

Виленский М.Я. Технология профессионально-ориентированного обучения в высшей школе: учебное пособие / М.Я. Виленский, П.И. Образцов, А.И. Уман. - М. - 2004. - 234 с.

Галиця І. Інтелектуально-конкурентні ігри як креативний механізм активізації педагогічного, наукового та інноваційного процесів / І. Галиця,

О. Галиця // Вища школа. - 2011, № 1. - С. 104-107.

Геніч С.І. Використання інтерактивних технологій в умовах групового навчання / С.І. Геніч // Історія та правознавство. - 2008. - № 33. - С. 10-13.

Підвищення ефективності викладання розділу "Лікування генералізованого пародонтиту" з використанням сучасних педагогічних технологій / А.В. Борисенко, К.Є. Печковський, Н.А. Зелінська [та ін.] // Современная стоматология. - 2011. - № 2. - С. 149-153.

### Висновки та перспективи сучасних розробок

1. Застосування методу "мозкового штурму" під час проведення практичного заняття за темою "алергічні враження слизової оболонки порожнини рота у дітей" дозволило:

- залучити до активної участі в генерації та аналізі запропонованих ідей щодо методів діагностики та лікування алергічних станів кожного студента без виключення;

- визначити рівень знань студентів за темою заняття та суміжним дисциплінам;

- надати кожному студенту можливість проявити та вдосконалити своє клінічне мислення;

- активізувати творчий потенціал учасників;

- надати студентам можливість закріплення навичок формулювати власну думку, правильно будувати докази і вміти аргументувати свою точку зору, вести дискусію;

- надати студентам можливість засвоєння практичних навичок з діагностики алергічних захворювань, диференційної діагностики та вміння інтерпретації лабораторних та інструментальних методів дослідження;

- зміцнити здатність до професійної комунікації;

- зміцнити згуртованість групи.

- дозволяє сформувати навички й уміння в комплексному підході, а головне - підвищує якість клінічної підготовки лікаря стоматологічного профілю в розділі "алергічні враження слизової оболонки порожнини рота у дітей".

Отже, ефективність засвоєння матеріалу під час використання інтерактивних технологій значно зростає, а сама методика мозкового штурму є гарним тренінгом перед вирішенням складних практичних завдань в майбутній практиці лікаря-стоматолога. Інноваційні методи інтерактивного навчання вимагають також і від викладачів активно розвиватися та шукати нові форми реалізації своєї професійної діяльності.

Чугу Т.В.

### ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ РАЗДЕЛА "АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ" С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ПЕДАГОГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

**Резюме.** Представленный опыт использования интерактивной методики вовремя преподавания раздела "Аллергические

поражения слизистой оболочки полости рта у детей”, что позволило повысить качество учебы за счет объемного восприятия проблемы и активного участия каждого студента в обсуждении поставленного задания.

**Ключевые слова:** *учеба, современные интерактивные технологии, аллергические поражения слизистой оболочки полости рта у детей.*

**Chugu T.V.**

**THE RISE OF EFFECT OF TEACHING OF THE UNIT "ALLERGIC LESIONS OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE CHILD'S ORAL CAVITY" WITH THE USING OF THE MODERN PEDAGOGICAL TECHNOLOGIES**

**Summary.** *The given experience of the using interactive methodic during the teaching the unit "Allergic Lesions of the Mucous Membrane of the Child's Oral Cavity" allows to rise the quality of studying at the expense of the volume perception of the problem and the active participation of every student in the discussing of the risen problem.*

**Key words:** *study, modern interactive technology, allergic lesions of the mucous membrane of the child's oral cavity.*

*Стаття надійшла до редакції 28.09.2012 р.*

---

© Дроненко В.Г.

УДК: 614.253:364.07

**Дроненко В.Г.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра онкології (вул. Пирогова, 46, м. Вінниця, 2018, Україна)

**ХОСПІС ТА ЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЕВТАНАЗІЇ**

**Резюме.** Розглянуто проблему паліативної допомоги в Україні хворим з онкопатологією в кінцевій стадії захворювання, а також морально-етичні та медичні аспекти спеціалізованої допомоги, питання евтаназії у даній категорії пацієнтів. Відсутність розвинутої мережі хоспісних медичних закладів в Україні спонукає до активних пошуків механізмів для розв'язання найдзвичайно актуальної проблеми.

**Ключові слова:** онкохворі термінальної стадії, паліативне лікування, хоспіс, евтаназія.

**Вступ**

В Україні щорічно зростають показники захворюваності на злоякісні новоутворення. Прямо пропорційно до цього зростає кількість інкурабельних онкологічних хворих, що потребують відповідної паліативної допомоги. З огляду цього не втихають дискусії щодо евтаназії у таких хворих [Дячук, 2003; Лях, 2006].

Метою роботи стало дослідження особливостей паліативної допомоги інкурабельним хворим та етично-правові аспекти евтаназії.

Паліативне лікування - це всебічна кваліфікована медична допомога невиліковному хворому на етапі неконтрольованого прогресування захворювання [Знаков, 2005; Новиков и др., 2005].

Основна мета паліативного лікування - підтримка максимально можливого рівня якості життя пацієнта. Воно не продовжує і не вкорочує життя пацієнта, допомагає сприймати смерть, як природний кінець життя, позбавляє його від болю та страждань, забезпечує гідну якість життя і його завершення [Головіна, 2001]. Світовий досвід свідчить про те, що ефективна паліативна допомога - це колективна робота медиків, соціальних працівників, родичів, друзів хворого, служителів церкви і на високий рівень послідовності у їх діях. Медичні проблеми включають боротьбу з болем, контроль симптомів, організацію догляду за хворим. Соціальні проблеми стосуються умов і якості життя, питань матеріального забезпечення [Новиков, 2004; Князевич та ін., 2009; Фабулова, 2008].

Найскладнішими у ряді випадків виявляються психологічні проблеми. Виділяють п'ять основних видів психологічних реакцій притаманних онкологічним хворим: шок, стадія заперечення, стадія агресії, стадія депресії та стадія примирення. Але безумовно, всі ці стадії досить умовні, а в деяких пацієнтів можуть бути відсутніми взагалі. Однією з обов'язкових умов надання кваліфікованої психологічної допомоги є психотерапевтичне спостереження за хворими. Особливу увагу необхідно звертати на депресивних пацієнтів для попередження суїцидальних спроб [Дячук, 2003; Бялик, 2009; Уклер и др., 1989].

Враховуючи духовні аспекти кожного індивідуума, переконаний, що в хоспісі повинна надаватись не тільки медична, а й психологічна допомога. Одним з голов-

них моментів є гідна підготовка людини до фізичної смерті, яка є абсолютно прогнозованою, невідвратною, але не є кінцевою точкою нашого буття. Після тілесної смерті душа кожної людини продовжує жити [Антоний Митр. Сурожский, 1995]. Тому в даній ситуації, як ніколи обгрунтованим є спілкування з духівником. Саме св'ященникам належить відповідальна та важка місія - втішити безнадійно хвору людину, полегшити її моральні страждання та підготувати до переходу у вічність.

Термін "хоспіс" має латинське походження. Латинський термін "hospes" спочатку тлумачилось як "чужинець", "гість". В більш пізні часи слово "hospes" трансформувалось в англійське слово "hospice", що перекладається як "притулок", "богодільня". Піклування про невиліковно хворих принесло в Європу християнство. Античні медики, послідовники вчення Гіппократа, вважали, що медицина не повинна "протягувати руку допомоги" тому, кого перемогла хвороба. Допомога невиліковно хворим вважалася образою богів: людина, навіть наділена даром врачування, не повинна сумніватися в тому, що боги винесли хворому смертельний вирок [Плаунов, Миллионщикова, 1997; Новиков, 2004].

Перші згадки слова "хоспіс", стосовно догляду за хворими, які помирали, з'явилися лише в XIX сторіччі. В 1842 році, Jeanne Garnier, молода жінка, яка втратила чоловіка і дітей, відкрила перший притулок для невиліковно хворих в Ліоні. В цей самий час відкривається ще декілька хоспісів по всій Франції. Тридцять років по тому, в 1879 році, ірландські сестри милосердя з ордену Матері Mary Aikenhead незалежно від Jeanne Garnier заснували в Дубліні хоспіс Богоматері для тих, хто помирає.

Заснований у 1893 році доктором Говардом Бареттом і Методичною місією "Хоспіс Святого Луки" був першим закладом, що почав публікувати щорічні звіти, в яких нерідко вміщувались історії і описання окремих хворих. Саме в цей хоспіс в 1948 році прийшла Cicely Saunders, засновниця сучасного хоспісного руху по всьому світі, основним внеском якої в галузь паліативної медицини було встановлення режиму приймання морфіну не за вимогою, а по годинам [Хетагурова, 2010].

Сьогодні в Україні функціонує 5 хоспісів і 13 паліативних відділень, що мають у загальному 521 стаціонарних ліжка. Ще 3 хоспіса є благодійними установами,

а їх співзасновниками є місцеві управління охорони здоров'я (65 ліжок). У цих закладах надається медична та елементи психологічної та духовної підтримки [http://ligalife.com.ua, 2013]. Однак, необхідно зазначити, що більшість громадян не мають доступу до адекватної комплексної паліативної та хоспісної допомоги.

Найбільш сучасним та матеріально забезпеченим є хоспіс на базі міського онкологічного центру у м. Києві. Незначна частина коштів на утримання цієї клініки надходить з міського бюджету, але в основному хоспіс утримують за рахунок благодійних внесків приватних осіб, які створили благодійну раду. На території хоспісу діє православний храм Св. Варвари Великомучениці [http://palliativ.kiev.ua, 2013].

*Необхідність формування розгалуженої системи хоспісної допомоги в Україні обумовлена:* значною кількістю інкурабельних онкологічних хворих; потребою постійного медичного догляду за інкурабельними хворими; низьким рівнем обслуговування через відсутність у медичному персоналі відповідного фаху для надання паліативної допомоги за місцем проживання; відсутністю фахової підготовки з паліативної допомоги лікарів та середнього медичного персоналу; низьким рівнем медичної допомоги сільському населенню; інкурабельні хворі, як правило, є громадянами із стійкою втратою працездатності і, як наслідок, складають прошарок мало забезпечених верств населення, що не можуть дозволити купувати дорогі, але необхідні для них медичні засоби [Князевич та ін., 2009, Губський та ін., 2011].

*Хоспіс має право і зобов'язаний здійснювати наступні види медичної та соціальної допомоги:* госпіталізувати за медичними показаннями всіх інкурабельних хворих; надавати паліативну медичну допомогу у відповідному об'ємі та безкоштовно; здійснювати амбулаторні хірургічні втручання; вводити хворим наркотичні медичні препарати; дотримуватися всіх вимог медичної етики та деонтології; надавати безкоштовні медичні та соціальні консультації; надавати виїзну медичну та психологічну допомогу; залучати до своєї роботи волонтерів, проводити соціальну роботу із населенням; створювати фонди благодійної допомоги; дозволити перебування родичів сумісно із хворим в термінальному стані, створити умови сумісного перебування; співпрацювати з іншими медичними закладами; надавати пацієнтам та родичам духовну підтримку з боку представників церкви [Новиков і др., 2010; Губський та ін., 2011].

*Співробітники хоспісу не мають адміністративного, юридичного, а також морально-етичного права:* обнадіювати родичів та близьких хворого на видужання; проводити розгорнуті оперативні втручання, навіть, якщо вони виконуються із паліативною метою; виконувати евтаназію; відмовляти хворому в призначенні наркотичних анальгетиків; відмовляти в госпіталізації інкурабельним хворим за наявності вільних ліжок; використовувати неперевірені та сумнівні методи лікування, особливо нетрадиційну медицину; вимагати грошову винагороду за свою

роботу; неетично, неуважно та грубо ставитися до пацієнтів [Дячук, 2002, 2003; Хоппс, Пиндерхьюс, 1994].

*Створенню хоспісів в Україні заважає ряд суб'єктивних і об'єктивних факторів:* недостатнє фінансування, мала укомплектованість кадрами, відсутність приміщень; слабка волонтерська діяльність; нестача необхідного устаткування, спеціальних засобів, лікарських препаратів, апаратури; проблема пошуку відповідних спеціалістів. В деяких випадках нормативно-правова база, яка повинна регулювати структурні підрозділи в сучасній системі охорони здоров'я працює лише на "папері".

З метою вирішення проблеми хоспісів в Україні необхідно активно залучати благодійні фонди; проводити транзакцію бюджетних коштів, що відведені на утримання інкурабельних хворих місцевих громад на рахунок хоспіса; використовувати приміщення державних об'єктів, що припинили свою діяльність, або потребує закриття внаслідок власної економічної нецільності; будівництво хоспісів на базі обласних онкологічних центрів; залучення волонтерів; проводити вмілу кадрову політику; широко використовувати сумішництво серед працівників; створювати осередки сестер милосердя; проводити освітню роботу; налагоджувати активну співпрацю із гуманітарними ВНЗ; освітня робота серед студентів і майбутніх фахівців; передача на користування матеріальних засобів і апаратури, що підлягає списанню, але має придатний стан до експлуатації; закордонна гуманітарна допомога; співпраця з Червоним Хрестом; медичне страхування тощо.

Для повноцінної роботи хоспісу необхідно створювати товариства сестер милосердя при православних храмах, організувати відповідну медичну освіту для них і активно залучати до роботи в новостворених закладах паліативної допомоги.

Аналізуючи досвід багаторічної діяльності сестер милосердя в Російській імперії, можна відмітити, що їх незмінними якостями завжди були суворі морально-етичні риси, любов, милосердя до ближнього, любов до праці та самовідданість, дисциплінованість та послух до керівництва і лікарів. Сестри милосердя і зараз допомагають хворим не тільки за службовим обов'язком, але й по велінню серця. Вони смиренно відносяться до своїх пацієнтів і готові працювати в важких умовах, по 12 годин на добу не дивлячись на мізерну зарплатню та низький престиж професії [Лобачев, 2004; Фабулова, 2008].

**Евтаназія** в перекладі з грецької означає "легка смерть". В наш час це, як правило означає допомогу лікаря хворому в скоєнні самогубства з застосуванням сильнодіючих медичних препаратів. В більшості країн світу, а також в Україні евтаназія юридично заборонена і класифікується як кримінальний злочин. Її поділяють на 2 види:

Активна евтаназія - активна участь лікаря в смерті пацієнта (вбивство хворого з інформованої згоди останнього).

Пасивна евтаназія - роль лікаря зводиться до узгодженої з пацієнтом відмови від підтримуючої життя те-

рапії та/або збільшенню доз ліків (знеболюючого або снодійного), що призводить до скорочення строків життя [Рейчелс, 1990; Ворона, 2010].

Вперше в 20 сторіччі еутаназія була введена в фашиській Німеччині, а потім офіційно та юридично визнана в Голландії, Бельгії. Перший у світі Закон "Про право людини на смерть" було прийнято у 1977 р. у штаті Каліфорнія (США). Тепер у 50-ти штатах США прийняті закони, які дозволяють пасивну еутаназію. Першою країною, яка легалізувала активну і пасивну еутаназію в Європі, є Нідерланди. В квітні 2001 р. верхня палата парламенту Нідерландів затвердила закон, який звільняє від кримінальної відповідальності лікарів, які допомагають хворим позбутися життя. Так, за даними 1995 року в Нідерландах за допомогою еутаназії пішло з життя 3600 чоловік. Життям ще 900 пацієнтів розпорядились без їх відома і 1900 летальних наслідків відбулось в результаті збільшення лікарями доз знеболюючих з явними намірами прискорити настання смерті. Приблизники еутаназії намагаються розширити юридичні межі дозволеного. Так в 1994 році Верховний суд Голландії розглядав справу психіатра Баудвейна Шабо. Він допоміг піти з життя 50-річній жінці, яка не була невиліковно хворою, не страждала від фізичного болю, а знаходилась в стані депресії. Тим не менш, суд виправдав лікаря і виправдав те, що раніше вважалось злочином. Доктор Херберт Хендін, директор медичної частини Американського фонду по попередженню самогубств, вивчав питання еутаназії в Голландії. Він відмічає: "Те, що використовували в виключних випадках, перетворилося в рутинний підхід до невиліковних хвороб. В Голландії перейшли від еутаназії для невиліковно хворих до еутаназії для хронічних хворих, від еутаназії при фізичних захворюваннях - до еутаназії при психічних розладах і від добровільної еутаназії до вимушеної [Уиклер и др., 1989; Болдирева, 2007].

У 2002 р. нижня палата Бельгії також легалізувала еутаназію. У травні 2011 року з ініціативи Федерально-го демократичного союзу (UDF) і Євангельської партії (PEV) був проведений референдум, на якому жителі кантону Цюріх проголосували за легалізацію еутаназії для невиліковно хворих, причому не тільки громадян Швейцарії, а й туристів, що приїжджають в країну. У 2009 р. до країн, в яких легалізована еутаназія, приєднався Люксембург, а у 2010 р. - Німеччина [Уиклер и др., 1989; Болдирева, 2007].

Прохання помираючого звільнити його від страждань шляхом вбивства медичними засобами не можуть бути предметом етичних роздумів, так як вони абсолютно не сумісні з християнською етикою, з відповідальністю лікаря перед Богом за свій обов'язок. Християнське вчення забороняє самогубство. Життя дається Богом і належить Йому. Лікар не повинен привласнювати божественне право. Його завдання продовжити життя та полегшити страждання хворого. Справа в тому, що у хворих в критичному стані, можуть розвиватись

соматогенні та психогенні депресії. Кваліфікований лікар повинен враховувати, що прохання хворого про прискорення його смерті може бути обумовленим станом депресії. Депресія виражається в суб'єктивно нігілістичному прогнозі, в запереченні сприятливого прогнозу і може ініціювати у хворого прохання про звільнення від страждань шляхом еутаназії [Головіна, 2011; Харакас, 1994]. Разом з цим, ці депресивні стани зворотні, і відповідно, може змінитись особисте відношення хворого до боротьби за збереження його життя. Психотерапія та психофармакотерапія, лікуючи депресію, дає реальний шанс до відмови хворого від еутаназії [Акопов, 2000; Знаков, 2005]. Визнаючи цінність життя кожної людини, її свободу та гідність як унікальні якості особистості, православні священнослужителі, вчені, лікарі вважають неприпустимим реалізацію будь-яких намагань узаконення еутаназії, розглядаючи еутаназію як одну із форм вбивства, або самогубства (за проханням пацієнта) [<http://www.pramir.ru/evtanaziya>, 2007].

Використання еутаназії неминуче призведе до криміналізації медицини та втрати соціальної довіри до інституту охорони здоров'я, приниження гідності лікаря і спотворення сенсу його професійної діяльності, гальмування темпів розвитку медичної науки в сфері розробки нових методів реанімації, знеболюючих препаратів, засобів для лікування важких захворювань, до розповсюдженості в суспільстві принципів цинізму, нігілізму та духовної деградації.

Складним та контроверсійним є питання про продовження або припинення лікування або підтримуючих життя процедур при картині так званої клінічної смерті. Шляхом реанімаційних заходів серце, яке зупинилось можна знову заставити битись і досягти повноцінного відновлення функцій мозку (свідомості, мислення, соціальної активності), тобто зупинка серця та дихання самі по собі не можуть бути критеріями смерті [Знаков, 2005; Уиклер и др., 1989]. Будь-які методи прогнозування неминучого летального виходу завжди відносні і потребують активних спроб реалізації навіть мінімальних шансів збереження життя та особистості хворого. В зв'язку з отриманням нових фактичних даних про життєдіяльність організму з'явилися нові критерії межі життя та смерті. Тобто ознакою смерті є незворотня загибель всього головного мозку - як цілого. Смерть мозку повинна констатуватись по міжнародним стандартам спеціально підготовленим персоналом, на відповідній апаратурі, при відсутності цих умов смерть повинна констатуватись по зупинці серця після неефективності всіх доступних реанімаційних заходів [Рейчелс, 1990].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отже, будь-які розмови про еутаназію не можуть бути предметом етичних роздумів, так як вони абсолютно не сумісні з християнською етикою, з відповідальністю лікаря перед Богом за свій обов'язок.

В перспективі для надання кваліфікованої та всебічної допомоги пацієнтам з термінальними стадіями злоякісних захворювань в Україні необхідно розвивати

розгалужену мережу закладів паліативної допомоги, а також організувати систему фахової підготовки медперсоналу для хоспісів.

**Список літератури**

Акопов В. І. Етичні, правові та медичні проблеми евтаназії / В. І. Акопов / Медичне право і етика, 2000. - № 1. - С. 47-55.

Антоний Митр. Сурожский. Человеческие ценности в медицине / Антоний Митр. Сурожский // Врач. 1995. № 6 (июнь). - С. 37-39.

Асоціація паліативної та хоспісної допомоги. - 2013 // [Електронний ресурс]. - Режим доступу до ресурсу: <http://palliativ.kiev.ua>

Болдирева О.О. "Блага смерть". Досвід легалізації евтаназії в інших країнах / О.О. Болдирева. - 2007 // [Електронний ресурс]. - Режим доступу до ресурсу: [www.gian.ru/spravka/20070417/63786753.html](http://www.gian.ru/spravka/20070417/63786753.html)

Бялик М.А. Местохосписов в системе паллиативной помощи США / М.А. Бялик // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2009. - № 4. - С. 53-57.

Ворона В. А. Правона евтаназію, як складових прав людини нажиття. Право України / В. А. Ворона. - Київ, 2010. - № 5. - С. 199-205.

Головіна О. Церква та медицина №13 (287) липень 2011 / О. Головіна // [Електронний ресурс]. - Режим доступу до ресурсу: <http://arhistratig.in.ua>

Діяльність інституту паліативної та хоспісної медицини МОЗ України у 2010 році щодо удосконалення нормативно-правової бази паліативної та хоспісної медицини в Україні / [Ю.І. Губський, А.В. Царенко, О.М. Бабійчук та ін.] // Медичне право. - 2011. - С.4 - 16.

Дячук Д.Д. Організаційні підходи до надання паліативної медичної допомоги інкурабельним онкологічним хворим / Д.Д. Дячук // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. - 2003. - № 2. - С. 48-54.

Дячук Д.Д. Порівняльна характеристика обсягів паліативної медичної допомоги інкурабельним онкологічним хворим у медичних закладах різного профілю / Д.Д. Дячук // Медичні перспективи. - 2002. - № 4. - С. 124-127.

Евтаназия - это убийство, а врач не палач // Православие и мир. - 20 апреля, 2007. [Електронний ресурс]. - Режим доступу до ресурсу: <http://www.pravmir.ru/evtanaziya>

Знаков В. В. Понимание экзистенциального выбора: жизнь в страданиях или эвтаназия / В. В. Знаков // Вопросы психологии. - 2005. - № 6. - С. 3-12.

Князевич В.М. Паліативна і хоспісна медицина: концепція, складові, розвиток в Україні / В.М. Князевич, З.М. Митник, Ю.І. Губський // Україна - здоров'я нації. - 2009, № 3 (11/09). - С. 55 - 63.

Лобачев В. Раздумья о Крымской войне: 1854-1855 годов / В. Лобачев // Наука и религия. - 2004. - № 9. - С. 24-27.

Лях К.Ф. Хоспис: помощь умирающим в современном обществе / К.Ф. Лях // Медицинская сестра. - 2006. - № 6. - С. 15-20.

Новиков Г.А. Практическое руководство по паллиативной помощи онкологическим больным / Г.А. Новиков. - М.: Медицина, 2004. - 218 с.

Плавунув Н.Ф. Хосписи и паллиативная помощь / Н.Ф. Плавунув, В.В. Миллионщикова // Паллиативная медицина и реабилитация. - 1997. - № 3. - С. 5-10.

Рейчелс Дж. "Активная и пассивная эвтаназия" Этическая мысль / Дж. Рейчелс : Науч.-публицист. чтения // М.: Политиздат, 1990. - 480 с.

Состояние и перспективы развития паллиативной помощи онкологическим больным // [Г.В. Новиков, В.И. Чижов, Б.М. Прохоров и др.] // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2005. - № 2. - С. 6-8.

Стандарты паллиативной помощи: обзор европейских рекомендаций / [Г.А. Новиков, В.В. Самойленко, С.В. Рудой и др.] // Паллиативная помощь и реабилитация. - 2010. - № 4. - С. 6-10.

Уиклер Д. На грани жизни и смерти : (Краткий очерк современной биоэтики в США) / Д. Уиклер, Д. Брок, А. Каплан. - М. : Знание, 1989. - 64 с. - (Новое в жизни, науке, технике ; № 12. Этика).

Фабулова Т.А. Особенности работы медсестер по уходу за умирающими больными / Т.А. Фабулова // Медицинская сестра. - 2008. - № 8. - С. 30-33.

Харакас С. Православие и биоэтика / С. Харакас. - "Человек". - 1994. - № 2. - С. 96.

Хетагурова А.К. История и современные проблемы паллиативной помощи в России и за рубежом / А.К. Хетагурова // Сестринское дело. - 2010. - № 7. - С. 3-7.

Хоппс Д. Р. Професія соціального працівника: сучасні вимоги / Д.Р. Хоппс, Еге.Б. Пиндерхьюс // Енциклопедія Школі соціальної роботи. - Т. 2. - М.: "Союз", 1994. - 364 с.

Хоспіси в Україні. Всеукраїнська громадська організація "Українська ліга сприяння розвитку паліативної та хоспісної допомоги". - 2013, <http://ligalife.com.ua>

**Дроненко В.Г.**

**ХОСПИС И ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭВТАНАЗИИ**

**Резюме.** Рассмотрена проблема паллиативной помощи в Украине больным с онкопатологией в конечной стадии заболевания, а также морально-этические и медицинские аспекты специализированной помощи, вопрос эвтаназии в данной категории пациентов. Отсутствие развитой сети хосписных медицинских учреждений в Украине побуждает к активным поискам механизмов для решения очень актуальной проблемы.

**Ключевые слова:** онкобольные терминальной стадии, паллиативное лечение, хоспис, эвтаназия.

**Dronenko V.G.**

**HOSPICE AND ETHICAL ASPECTS OF EUTHANASIA**

**Summary.** The problem of palliative treatment of patients with oncopathology in terminal stage as well as moral, ethical and medical aspects of specialized aid and the problem of euthanasia in this category of patients are reviewed. Lack of the developed network of hospice-type medical institutions in Ukraine must prompt to active search of mechanisms to solve this urgent problem.

**Key words:** oncologic patients in terminal stage, palliative treatment, hospice, euthanasia.

Стаття надійшла до редакції 25.10.2012 р.

© Мостова О.П.

УДК: 613.955 : 371.24 : 37.026.6

Мостова О.П.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна)

## ФІЗІОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ОРГАНІЗАЦІЇ НАВЧАЛЬНОЇ ТА ПОЗНАВЧАЛЬНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ УЧНІВ СТАРШИХ КЛАСІВ СУЧАСНОЇ ШКОЛИ

**Резюме.** В ході проведених досліджень здійснена фізіолого-гігієнічна оцінка особливостей організації навчальної та позанавчальної діяльності учнів 14-17 років, які навчаються в старших класів сучасної школи, визначені порушення з боку основних режимних елементів, що вимагають урахування під час розроблення та запровадження здоров'язберігаючих технологій.

**Ключові слова:** учні 14-17 років, школа, навчальна та позанавчальна діяльність.

### Вступ

Надзвичайно суттєвою складовою проведення поглибленої оцінки умов перебування учнів, які навчаються в умовах сучасної школи, є вивчення особливостей основних режимних елементів повсякденної діяльності дівчат і юнаків, визначення стану адаптаційних ресурсів їх організму тощо [Кучма и др., 2006; Коренев, Даниленко, 2007; Полька, Сергета, 2012; Сердюк та ін., 2012]. У цьому контексті необхідно зазначити, що режим повсякденної діяльності є найважливішою передумовою формування певного способу життя, який може мати або здоров'ятвірний, або здоров'яруйнівальний характер і, отже, становить адекватний індикатор адаптаційного потенціалу організму дівчат і юнаків [Сергета, Бардов, 1997; Кучма и др., 2006; Кучма, Сухарева, 2006; Сердюк та ін., 2012].

Метою дослідження було здійснення фізіолого-гігієнічної оцінки особливостей організації навчальної та позанавчальної діяльності учнів старших класів сучасної школи.

### Матеріали та методи

Дослідження проводились на базі ряду середніх загальноосвітніх шкіл м. Вінниці, під час яких визначались особливості організації навчального і позанавчального компонентів повсякденної діяльності 256 учнів (128 дівчат і 128 юнаків, по 32 учня в кожній віковій групі) у віці 14-17 років, які навчалися в старших класах сучасних загальноосвітніх навчальних закладів, на підставі застосування гігієнічних (оцінка режиму дня), медико-соціологічних (анкетування, опитування) та епідеміологічних (оцінка стану здоров'я) методів.

Статистичний аналіз отриманих результатів, що передбачав здійснення описової статистики та кореляційного аналізу, проводився на підставі застосування стандартного пакету прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу "Statistica 6.0 for Windows" (належить Центру нових інформаційних технологій Вінницького національного університету імені М.І. Пирогова, ліцензійний №АХХ910А374605FA).

### Результати. Обговорення

В ході проведених досліджень встановлено, що три-

валість нічного сну, яка складала менше 5 годин, була властива відповідно для 6,3% та 3,1% дівчат і юнаків у віці 14 років, 3,1% та 12,5% дівчат і юнаків у віці 15 років, 6,3% та 6,3% дівчат і юнаків у віці 16 років, 12,5% та 6,3% дівчат і юнаків у віці 17 років, тривалість нічного сну, яка становила від 5 до 6 годин, - відповідно для 9,3% та 3,1% 14-річних дівчат і юнаків, 9,3% та 6,3% 15-річних дівчат і юнаків, 18,8% та 12,5% 16-річних дівчат і юнаків, 31,3% та 21,8% 17-річних дівчат і юнаків, тривалість нічного сну, яка складала від 6 до 7 годин, - відповідно для 6,3% та 15,6% дівчат і юнаків у віці 14 років, 15,6% та 15,6% дівчат і юнаків у віці 15 років, 31,3% та 28,1% дівчат і юнаків у віці 16 років, 21,8% та 18,8% дівчат і юнаків у віці 17 років, тривалість нічного сну, яка становила від 7 до 8 годин, відповідно для 37,5% та 50,0% 14-річних дівчат і юнаків, 40,6% та 15,6% 15-річних дівчат і юнаків, 34,3% та 15,6% 16-річних дівчат і юнаків, 28,1% та 21,8% 17-річних дівчат і юнаків, тривалість нічного сну, яка складала від 8 до 9 годин і, таким чином, наближувалась до рекомендованої, - відповідно для 34,3% та 15,6% дівчат і юнаків у віці 14 років, 18,8% та 31,2% дівчат і юнаків у віці 15 років, 9,3% та 18,8% дівчат і юнаків у віці 16 років, 6,3% та 18,8% дівчат і юнаків у віці 17 років, і, зрештою, тривалість нічного сну, яка становила понад 9 годин і, отже, вважалась такою, що рекомендується, - лише відповідно для 6,3% і 12,5% 14-річних дівчат і юнаків, 12,5% та 18,6% 15-річних дівчат і юнаків, 18,8% 16-річних юнаків та 12,5% 17-річних юнаків.

Таким чином, слід було звернути принаймні на три важливі особливості щодо тривалості у часі нічного сну досліджуваних осіб, які були виявлені. По-перше, необхідно було відзначити, що частка показників, які слід було вважати гігієнічно-обґрунтованими, була надзвичайно незначною і не перевищувала 12,5% серед дівчат у віці 14 і 15 років та 18,6% серед юнаків у віці 15 і 16 років, зовсім не реєструючись серед 16-річних і 17-річних дівчат. По-друге, звертало на себе увагу явище, яке засвідчувало, що узагальнена питома вага показників, які або відповідали гігієнічним регламентам, або наближувались до них, також була достатньо не-

значною, лише в окремих випадках дещо перевищуючи межу 40% (серед 14-річних дівчат) та 50,0% (серед 15-річних юнаків) і, в той же час складаючи лише 9,3% серед дівчат у віці 16 років та 6,3% серед дівчат у віці 17 років і, отже, з віком частка показників тривалості нічного сну, що вважались гігієнічно обґрунтованими, в значній мірі знижувалась. Зрештою, по-третє, потрібно було відзначити, що серед дівчат і юнаків у віці 14 років, дівчат у віці 15 років, дівчат у віці 16 років найбільшою була питома вага показників, що визначали тривалість нічного сну в межах від 7 до 8 годин, серед юнаків у віці 15 років - питома вага показників, які визначали тривалість нічного сну в межах від 8 до 9 годин, серед юнаків у віці 16 років - питома вага показників, що визначали тривалість нічного сну в межах від 6 до 7 годин, серед дівчат і юнаків у віці 17 років - питома вага показників, що визначали тривалість нічного сну в межах від 5 до 6 годин.

Вельми цікаві дані реєструвались під час оцінки різних варіантів виконання вправ ранкової гімнастики. Якщо серед дівчат і юнаків у віці 14 років, дівчат і юнаків у віці 15 років та дівчат у віці 16 років переважаючою слід було вважати частку величин, які відзначали той факт, що школярі лише інколи робили ранкову гімнастику, то серед юнаків у віці 16 років, дівчат і юнаків у віці 17 років, тобто напередодні часу закінчення шкільної освіти, найбільш поширеною слід було визначити частку значень, які засвідчували те, що учні загалом не використовували як засіб підвищення власних адаптаційних можливостей вправи ранкової гімнастики. Натомість постійно включали до розпорядку власної повсякденної діяльності цей надзвичайно важливий, виходячи, насамперед, із оздоровчих позицій, режимний елемент 12,5% та 25,0% 14-річних дівчат і юнаків, 9,3% та 12,5% 15-річних дівчат і юнаків, 15,6% та 15,6% 16-річних дівчат і юнаків, 6,3% та 25,0% 17-річних дівчат і юнаків, тобто лише у віці 16 років реєструвалась певна рівновага досліджуваних показників, впродовж інших вікових відрізків кількість юнаків, які виконували вправи ранкової гігієнічної гімнастики була значно (від 2 до 4 разів) більшою, ніж кількість дівчат. Лише інколи робили ранкову гімнастику 68,8% та 53,1% дівчат і юнаків у віці 14 років, 53,1% та 53,1% дівчат і юнаків у віці 15 років, 56,3% та 34,3% дівчат і юнаків у віці 16 років, 43,7% та 31,3% дівчат і юнаків у віці 17 років. Зрештою, зовсім не приділяли ніякої уваги зазначеному режимному елементу і, як результат, не виконували вправ ранкової гімнастики 18,8% та 21,9% 14-річних дівчат і юнаків, 37,5% та 34,4% 15-річних дівчат і юнаків, 28,1% та 50,0% 16-річних дівчат і юнаків, 50,0% та 43,8% 17-річних дівчат і юнаків.

Достатньо подібною до попередньої слід було вважати картину, яка реєструвалась під час аналізу даних, що відзначали особливості застосування процедур загартовування. Так, вважали невід'ємним компонентом власної повсякденної діяльності і, отже, постійно їх ви-

конували лише 9,3% та 12,5% дівчат і юнаків у віці 14 років, 6,3% та 15,6% дівчат і юнаків у віці 15 років, 3,1% та 6,3% дівчат і юнаків у віці 16 років, 6,3% та 12,5% дівчат і юнаків у віці 17 років, тобто від 1/30 (серед 16-річних дівчат) до 1/7 (серед 15-річних юнаків) учнів, які досліджувались. Лише інколи звертала увагу на необхідність використання засобів загартовування найбільша частка (за винятком дівчат у віці 16 і 17 років) досліджуваних осіб, а саме: 50,0% та 53,1% 14-річних дівчат і юнаків, 53,1% та 50,0% 15-річних дівчат і юнаків, 43,7% та 53,1% 16-річних дівчат і юнаків, 43,7% та 50,0% 17-річних дівчат і юнаків. Зрештою, ніколи не застосовували як важливий елемент власного режиму дня процедури загартовування 40,6% та 34,3% дівчат і юнаків у віці 14 років, 40,6% та 34,4% дівчат і юнаків у віці 15 років, 53,1% та 40,6% дівчат і юнаків у віці 16 років, 50,0% та 37,5% дівчат і юнаків у віці 17 років.

Розглядаючи дані щодо тривалості навчальної діяльності в умовах загальноосвітніх закладів, слід було відзначити, що найбільша питома вага протягом останніх 4 років навчання в сучасній школі належала показникам, які відображували час виконання безпосередніх навчальних обов'язків у межах від 8 до 9 годин, від 7 до 8 годин та від 6 до 7 годин при нормативних значеннях, які складали 6 годин. Так, час навчальної діяльності, що складав від 6 до 7 годин, був властивий для 25,0% та 34,4% 14-річних дівчат і юнаків, 21,9% та 31,3% 15-річних дівчат і юнаків, 34,4% та 21,9% 16-річних дівчат і юнаків, 37,5% та 25,0% 17-річних дівчат і юнаків, час навчальної діяльності, що становив від 7 до 8 годин - для 25,0% та 31,3% дівчат і юнаків у віці 14 років, 34,4% та 25,0% дівчат і юнаків у віці 15 років, 53,1% та 53,1% дівчат і юнаків у віці 16 років, 15,6% та 31,3% дівчат і юнаків у віці 17 років, час навчальної діяльності, що складав від 8 до 9 годин - для 31,3% та 21,9% 14-річних дівчат і юнаків, 18,8% та 15,6% 15-річних дівчат і юнаків, 9,3% та 18,8% 16-річних дівчат і юнаків, 18,8% та 25,0% 17-річних дівчат і юнаків. Надзвичайно велика тривалість перебування у школі, що становила понад 9 годин, була характерна для 9,3% та 9,3% дівчат і юнаків у віці 14 років, 3,1% та 12,5% дівчат і юнаків у віці 15 років, 3,1% юнаків у віці 16 років, 15,6% та 3,1% дівчат і юнаків у віці 17 років. І, зрештою, цілком раціональна з гігієнічних позицій тривалість безпосередньої навчальної діяльності у школі, що складала не більше 6 годин, була властива лише для 9,3% та 3,1% 14-річних дівчат і юнаків, 21,9% та 15,6% 15-річних дівчат і юнаків, 3,1% та 3,1% 16-річних дівчат і юнаків, 12,5% та 15,6% 17-річних дівчат і юнаків. Отже, одержані результати засвідчували наявність численних проявів суттєвого перевищення гігієнічно-обґрунтованих нормативних параметрів максимально-допустимої тривалості денного перебування учнів у школі і, таким чином, зумовлювали необхідність розроблення профілактичних рекомендацій, спрямованих на усунення зазначених недоліків.

Дані, що відображували особливості навчальної



підготовки, яка здійснювалась в домашніх умовах та була спрямована на виконання передбачених навчальною програмою домашніх завдань, також дозволяли виявити декілька вельми цікавих закономірностей. Зокрема, до 1 години на цей процес витрачали 3,1% та 6,3% дівчат і юнаків у віці 14 років, 9,3% юнаків у віці 15 років, 3,1% та 9,3% дівчат і юнаків у віці 16 років, 9,3% та 15,6% дівчат і юнаків у віці 17 років, тобто з віком кількість таких учнів зростала. Від 1 до 2 годин тривав час виконання домашніх завдань у 15,6% та 18,8% 14-річних дівчат і юнаків, 21,9% та 40,6% 15-річних дівчат і юнаків, 18,8% та 40,6% 16-річних дівчат і юнаків, 15,6% та 12,5% 17-річних дівчат і юнаків. Від 2 до 3 годин витрачали на виконання домашніх завдань 25,0% та 50,0% дівчат і юнаків у віці 14 років, 28,1% та 25,0% дівчат і юнаків у віці 15 років, 31,3% та 31,3% дівчат і юнаків у віці 16 років, 21,9% та 40,6% дівчат і юнаків у віці 17 років. Від 3 до 4 годин тривав час виконання домашніх завдань у 34,4% та 9,3% 14-річних дівчат і юнаків, 21,9% та 12,5% 15-річних дівчат і юнаків, 28,1% та 15,6% 16-річних дівчат і юнаків, 34,4% та 21,9% 17-річних дівчат і юнаків. Зрештою, понад 4 години витрачали на виконання домашніх завдань 21,9% та 15,6% дівчат і юнаків у віці 14 років, 28,1% та 12,5% дівчат і юнаків у віці 15 років, 18,8% та 3,1% дівчат і юнаків у віці 16 років, 18,8% та 9,3% дівчат і юнаків у віці 17 років. Таким чином, для 14-річних і 17-річних дівчат переважний час виконання домашніх завдань коливався в межах від 3 до 4 годин, для 14-річних юнаків, 15-річних дівчат, 16-річних дівчат і юнаків, 17-річних юнаків - у межах від 2 до 3 годин, для 15-річних юнаків - у межах від 1 до 2 годин, тобто показники, властиві для дівчат, перевищували відповідні показники, характерні для юнаків. Мала місце і віково-обумовлена тенденція відносно зростання часу, який був пов'язаний із здійсненням навчальної підготовки в домашніх умовах, щоправда виражена достатньо неяскраво.

Як переважну тривалість часу перебування на свіжому повітрі в робочі (навчальні) дні слід було відзначити час у межах менше 1 години та від 1 до 2 годин. Саме такий час був властивий відповідно для 34,3% і 34,3% дівчат у віці 14 років, 25,0% і 37,5% юнаків у віці 14 років, 18,8% і 46,9% дівчат у віці 15 років, 34,3% і 43,8% дівчат у віці 16 років, 28,1% і 40,6% юнаків у віці 16 років, 37,5% і 31,3% дівчат у віці 17 років. Лише серед юнаків у віці 15 років переважали показники, що відзначали час перебування на свіжому повітрі в межах від 2 до 3 годин (46,9%) та понад 3 години (25,0%), а серед юнаків у віці 17 років показники, що відзначали час у межах від 1 до 2 годин (50,0%) та понад 3 години (25,0%).

Значно більше часу доводилося перебувати досліджуваним учням на свіжому повітрі у вихідні дні. Так, серед 14-річних дівчат і юнаків найбільш поширеним слід було вважати час, який становив понад 5 годин (відповідно 31,3% та 34,6%), серед 15-річних дівчат -

час у межах від 2 до 3 годин (28,1%), серед 15-річних юнаків - час у межах від 2 до 3 годин (43,8%), серед 16-річних дівчат - час у межах від 3 до 4 годин (50,0%), серед 16-річних юнаків - час, який складав понад 5 годин (31,3%), серед 17-річних дівчат і юнаків - час у межах від 4 до 5 годин (відповідно 28,1% та 37,5%), тобто звертало на себе увагу певне розмаїття отриманих даних, що засвідчувало відсутність будь-яких тенденцій як до його збільшення, так і до його зменшення.

Найбільша частка досліджуваних осіб на перегляд телевізійних передач витрачала час, який коливався в достатньо широкому діапазоні. Тому слід було відзначити, що до 1 години тривав час "спілкування" з телевізором серед 21,9% та 18,8% дівчат і юнаків у віці 14 років, 18,8% та 9,3% дівчат і юнаків у віці 15 років, 31,3% та 28,1% дівчат і юнаків у віці 16 років, 31,3% та 31,3% дівчат і юнаків у віці 17 років. Від 1 до 2 годин впродовж дня витрачали на перегляд телевізійних передач 34,4% та 31,3% 14-річних дівчат і юнаків, 31,3% та 53,1% 15-річних дівчат і юнаків, 15,6% та 37,5% 16-річних дівчат і юнаків, 34,4% та 37,5% 17-річних дівчат і юнаків. Від 2 до 3 годин дивилися програми телебачення 28,1% та 37,5% дівчат і юнаків у віці 14 років, 35,0% та 28,1% дівчат і юнаків у віці 15 років, 37,5% та 21,9% дівчат і юнаків у віці 16 років, 18,8% та 12,5% дівчат і юнаків у віці 17 років. Значно більший час, а саме від 3 до 4 годин впродовж дня витрачали на перегляд телевізійних передач 3,1% та 6,3% 14-річних дівчат і юнаків, 12,5% та 3,1% 15-річних дівчат і юнаків, 9,3% та 6,3% 16-річних дівчат і юнаків, 12,54% та 18,8% 17-річних дівчат і юнаків. Зрештою, ще довше, понад 4 години дивилися програми телебачення 12,5% та 6,3% дівчат і юнаків у віці 14 років, 12,5% та 6,3% дівчат і юнаків у віці 15 років, 6,3% та 6,3% дівчат і юнаків у віці 16 років, а також 3,1% дівчат у віці 17 років.

Переважною кількістю прийомів їжі в учнівському середовищі (для більшої половини досліджуваних школярів) необхідно було вважати трьохразове харчування, властиве для 65,6% та 59,4% 14-річних дівчат і юнаків, 43,8% та 59,4% 15-річних дівчат і юнаків, 40,6% та 56,3% 16-річних дівчат і юнаків, 53,1% та 46,9% 17-річних дівчат і юнаків. Достатньо часто, особливо серед учнів-дівчаток, реєструвалось двоєразове впродовж доби харчування - саме така організація прийому їжі була характерна для 12,5% та 9,4% 14-річних дівчат і юнаків, 25,0% та 3,1% 15-річних дівчат і юнаків, 34,4% та 9,3% 16-річних дівчат і юнаків, 34,4% та 12,5% 17-річних дівчат і юнаків. Чотири рази на добу харчувалися 15,6% та 12,5% 14-річних дівчат і юнаків, 18,8% та 25,0% 15-річних дівчат і юнаків, 18,8% та 25,0% 16-річних дівчат і юнаків, 3,1% та 25,0% 17-річних дівчат і юнаків. Натомість більше 4 разів на день приймали їжу 6,3% та 12,5% 14-річних дівчат і юнаків, 9,3% та 6,3% 15-річних дівчат і юнаків, 6,3% та 9,3% 16-річних дівчат і юнаків, 3,1% та 15,6% 17-річних дівчат і юнаків, тобто для представників чоловічої статі був властивий децю

більшій за кількісними характеристиками прийомів їжі режим харчування. Зрештою, не можна було не відзначити той факт, що 1 раз на добу приймали їжу лише 6,3% юнаків у віці 14 років, 3,1% та 6,3% дівчат і юнаків у віці 15 років, а також 6,3% дівчат у віці 17 років.

Дані проведеного дослідження визначають той факт, що нормативних величин, які становлять відповідно 3-4,5 години для дівчат та 3-4 години для юнаків, показники щодо тривалості динамічного компонента у добовому бюджеті часу досліджуваних учнів не досягали у більшості випадків. Так, тривалість рухового компонента у добовому бюджеті часу, що не досягала 1 години була властива для 12,5% та 6,3% 14-річних дівчат і юнаків, 18,8% та 9,3% 15-річних дівчат і юнаків, 15,6% та 3,1% 16-річних дівчат і юнаків, 9,3% та 3,1% 17-річних дівчат і юнаків, тривалість динамічного компонента у добовому бюджеті часу в межах від 1 до 2 годин - для 25,0% та 31,3% дівчат і юнаків у віці 14 років, 21,9% та 15,6% дівчат і юнаків у віці 15 років, 31,3% та 25,0% 16-річних дівчат і юнаків у віці 16 років, 37,5% та 21,9% 17 дівчат і юнаків у віці 17 років, тривалість динамічного компонента у добовому бюджеті часу в межах від 2 до 3 годин - для 34,4% та 31,3% 14-річних дівчат і юнаків, 25,0% та 40,6% 15-річних дівчат і юнаків, 31,3% та 18,8% 16-річних дівчат і юнаків, 34,4% та 46,9% 17-річних дівчат і юнаків, тривалість рухового компонента у добовому бюджеті часу в межах від 3 до 4 годин - для 9,3% та 12,5% дівчат і юнаків у віці 14 років, 25,0% та 6,3% дівчат і юнаків у віці 15 років, 21,9% та 31,3% дівчат і юнаків у віці 16 років, 15,6% та 6,3% 17 дівчат і юнаків у віці 17 років, і, зрештою, тривалість динамічного компонента у добовому бюджеті часу понад 4 години - для 18,8% та 18,8% 14-річних дівчат і юнаків, 9,3% та 28,1% 15-річних дівчат і юнаків, 21,9% 16-річних юнаків, 3,1% та 21,9% 17-річних дівчат і юнаків. Таким чином, одержані дані засвідчували той факт, що рівень добрової рухової активності значної частини досліджуваних осіб (від 65,7% серед дівчат у віці 15 років до 81,6% серед дівчат у віці 17 років та від 46,8% серед юнаків у віці 16 років до 71,8% серед юнаків у віці 17 років) не досягав меж гігієнічно-обґрунтованої норми, яка визначена.

Як основну форму використання перерв між навчальними заняттями в школі серед переважаючої більшості учнів 8-10 класів слід було відзначити активний відпочинок поза межами класу, натомість для учнів 11 випускного класу як таку потрібно було визначити пасивну форму проведення перерв у межах навчального класу. Зокрема, переважно активні форми відпочинку під час перерв в ході навчальних занять були властиві для 65,6% та 34,4% 14-річних дівчат і юнаків, 37,5% та 34,4% 15-річних дівчат і юнаків, 45,1% та 29,0% 16-річних дівчат і юнаків, 18,8% та 34,4% 17-річних дівчат і юнаків, разом з тим переважно пасивні форми відпочинку - для 12,5% та 43,8% дівчат і юнаків у віці 14 років, 31,3% та 31,3% дівчат і юнаків у віці 15 років, 25,8% та 45,2% дівчат і юнаків у віці 16 років, 40,6% та

46,9% 17 дівчат і юнаків у віці 17 років. В той же час під час перерв у навчальних заняттях, головним змістом яких має бути відпочинок у будь-якій (бажано в активній) формі, як правило, готувались до наступного уроку 21,9% та 21,9% 14-річних дівчат і юнаків, 31,2% та 34,4% 15-річних дівчат і юнаків, 29,0% та 25,8% 16-річних дівчат і юнаків, 40,7% та 18,8% 17-річних дівчат і юнаків, тобто приблизно від 1/5 до 1/3 досліджуваних осіб.

Найбільш поширеними формами занять у вільний час слід було визнати перегляд телепередач і роботу з комп'ютером, заняття в гуртках різноманітних позашкільних закладів технічного, художнього або іншого профілю та заняття в спортивних секціях, причому яких-небудь суттєвих вікових закономірностей не спостерігалось, проте, звертав на себе увагу той факт, що як найпривабливішу форму організації позанавчальної діяльності серед дівчат потрібно було визнати перегляд телепередач і роботу з комп'ютером, серед юнаків - перегляд телепередач, роботу з комп'ютером та заняття спортом.

Зокрема, перегляд телепередач або роботу з комп'ютером були домінуючими формами організації вільного часу для 31,3% та 31,3% дівчат і юнаків у віці 14 років, 46,9% та 31,3% дівчат і юнаків у віці 15 років, 53,1% та 28,1% дівчат і юнаків у віці 16 років, 46,9% та 28,1% дівчат і юнаків у віці 17 років, заняття у гуртках різноманітних позашкільних закладів - для 25,0% та 6,3% 14-річних дівчат і юнаків, 18,8% та 21,8% 15-річних дівчат і юнаків, 6,3% та 21,9% 16-річних дівчат і юнаків, 46,9% та 3,1% 17-річних дівчат і юнаків, час занять у спортивних секціях - для 12,5% та 31,3% дівчат і юнаків у віці 14 років, 15,6% юнаків у віці 15 років, 6,3% та 37,5% дівчат і юнаків у віці 16 років, 12,5% та 28,1% дівчат і юнаків у віці 17 років. Результати щодо оцінки ступеня поширення такої шкідливої звички, як паління відзначали той факт, що кількість осіб, які відповідно до їх власного визнання палили, в динаміці перебування в старших класах сучасної школи поступово збільшувалась серед юнаків та мала невизначено мозаїчний характер серед дівчат. Зокрема, палили відповідно 9,3% та 12,5% 15-річних дівчат і юнаків, 12,5% 16-річних юнаків, 3,1% та 18,8% 17-річних дівчат і юнаків (14-річні дівчата і юнаки та 16-річні дівчата не палили зовсім), не палили, однак доволі часто перебували у приміщенні, в якому палять, значно більша частка досліджуваних учнів, а саме: 40,6% та 40,6% дівчат і юнаків у віці 14 років, 59,4% та 53,1% дівчат і юнаків у віці 15 років, 53,1% та 40,6% дівчат і юнаків у віці 16 років, 43,8% та 46,9% дівчат і юнаків у віці 17 років, зрештою, не палили загалом - 59,3% та 59,4% 14-річних дівчат і юнаків, 31,3% та 34,4% 15-річних дівчат і юнаків, 46,9% та 46,9% 16-річних дівчат і юнаків, 53,1% та 34,4% 17-річних дівчат і юнаків.

Аналіз даних щодо рівня поширення ще однієї шкідливої звички, а саме особливостей вживання ал-

коголю засвідчував той факт, що з віком спостерігалась тенденція до збільшення частоти вживання алкогольних напоїв. Проте переважна більшість досліджуваних осіб або зовсім не вживали алкоголь, або вживали його рідко, насамперед, у випадку певних свят або виникнення певних важливих особистісно-значущих подій. Так, перший варіант був властивий для 68,8% та 68,8% дівчат і юнаків у віці 14 років, 34,4% та 34,4% дівчат і юнаків у віці 15 років, 43,8% та 43,8% дівчат і юнаків у віці 16 років, 34,4% та 28,1% дівчат і юнаків у віці 17 років, другий - для 15,6% та 15,6% 14-річних дівчат і юнаків, 37,5% та 40,6% 15-річних дівчат і юнаків, 43,8% та 37,5% 16-річних дівчат і юнаків, 28,1% та 50,0% 17-річних дівчат і юнаків. Цікаво, що вживали алкогольні напої щомісяця - відповідно 3,1% 14-річних юнаків, 9,3% 15-річних дівчат, 6,2% 16-річних юнаків та 6,3% 17-річних дівчат, вживали алкоголь щотижня - відповідно 3,1% юнаків у віці 14 років, 6,3% та 3,1% дівчат і юнаків у віці 15 років, 12,5% і 3,1% дівчат і юнаків у віці 16 років та 12,5% і 3,1% дівчат і юнаків у віці 17 років, вживали алкогольні напої декілька разів на тиждень - відповідно 12,5% та 3,1% 14-річних дівчат і юнаків, 9,3% та 9,3% 15-річних дівчат і юнаків, 6,3% 16-річних юнаків, 15,6% та 6,3% 17-річних дівчат і юнаків, і, водночас, вживали алкоголь щодня - відповідно 1 дівчина (3,1%) у віці 14 років, 1 дівчина (3,1%) і 4 юнаки (12,5%) у віці 15 років, 1 юнак (3,1%) у віці 16 років та 1 дівчина (3,1%) і 1 юнак (3,1%) у віці 17 років, тобто 9 осіб із числа досліджуваних школярів.

Зрештою, дані узагальненої суб'єктивно-значущої оцінки режиму дня відзначали той факт, що найбільш поширеною сумарною оцінкою власного режиму дня слід було вважати визначення його як помірно напруженого - саме таким його вважали 37,5% та 46,9% 14-річних дівчат і юнаків, 53,1% та 46,9% 15-річних дівчат і юнаків, 37,5% та 34,4% 16-річних дівчат і юнаків, 31,3% та 46,9% 17-річних дівчат і юнаків. Як напружений відзначали режим власної повсякденної діяльності 15,6% та 28,1% дівчат і юнаків у віці 14 років, 18,8% та 9,3% дівчат і юнаків у віці 15 років, 31,3% та 28,1% дівчат і юнаків у віці 16 років, 31,3% та 25,0% дівчат і юнаків у віці 17 років, як дуже напружений - відповідно 9,3% 14-річних дівчат, 3,1% та 6,3% 15-річних дівчат і юнаків, 9,3% та 6,3% 16-річних дівчат і юнаків, а також 6,3% 17-річних дівчат. Разом з тим помірно напруженим власний режим дня вважали 15,6% та 15,6% дівчат і юнаків у віці 14 років, 12,5% та 18,8% дівчат і юнаків у віці 15 років, 18,8% та 21,9% дівчат і юнаків у віці 16 років, 12,5% та 21,9% дівчат і юнаків у віці 17 років, ненапруженим - відповідно 21,9% та 9,3% 14-річних дівчат і

юнаків, 12,5% та 12,5% 15-річних дівчат і юнаків, 3,1% та 9,3% 16-річних дівчат і юнаків, 18,8% та 6,3% 17-річних дівчат і юнаків.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Одержані дані, хоч і визначали той факт, що більшість школярів на підставі результатів узагальненої суб'єктивно-значущої оцінки особливостей повсякденної діяльності відзначали власний режиму дня як помірно напружений, виявили наявність цілого ряду достатньо суттєвих проявів перевищення гігієнічно-обґрунтованих нормативних параметрів максимально-допустимої тривалості денного перебування учнів. Потрібно було відзначити і тенденцію щодо зростання часу, який був пов'язаний із здійсненням навчальної підготовки в домашніх умовах.

2. Основною формою використання перерв між навчальними заняттями в школі серед переважаючої більшості учнів 8-10 класів слід було відзначити активний відпочинок поза межами класу, разом з тим серед учнів випускного класу найбільш поширеною була пасивна форма проведення перерв у межах навчального класу. Частка показників щодо тривалості нічного сну, які слід було вважати гігієнічно-обґрунтованими, також була надзвичайно незначною і не перевищувала 12,5% серед дівчат у віці 14 і 15 років та 18,6% серед юнаків у віці 15 і 16 років, зовсім не реєструючись серед 16-річних і 17-річних дівчат.

3. Напередодні часу закінчення шкільної освіти переважна більшість учнів не використовували як засіб підвищення власних адаптаційних можливостей вправи ранкової гімнастики та звертали недостатню увагу на процедури загартовування. Показники щодо тривалості динамічного компонента в добовому бюджеті часу серед досліджуваних учнів у більшості випадків не досягали нормативних величин, які становлять відповідно 3-4,5 години для дівчат та 3-4 години для юнаків. Переважна тривалість часу перебування на свіжому повітрі в робочі (навчальні) дні коливалась у межах менше 1 години та в межах від 1 до 2 годин. Протягом часу перебування у старших класах сучасної школи у вираженій мірі зростала питома вага показників, що відзначали рівень поширення серед досліджуваних дівчат і юнаків таких шкідливих звичок, як паління та вживання алкогольних напоїв.

Виявлені в ході проведених досліджень порушення з боку основних режимних елементів вимагають урахування в подальшому під час розроблення та запровадження здоров'язберігаючих технологій.

### Список літератури

- |   |   |
|---|---|
| Коренів М. М. Здоров'я дітей шкільного віку: проблеми і шляхи вирішення / М. М. Коренів, Г. М. Даниленко // Журнал Академії медичних наук України. - 2007. - № 3. - С. 526-532. | Кучма В. Р. Новые подходы к интеграции профилактических и оздоровительных технологий в образовательном процессе / В. Р. Кучма, П. И. Храмов, Е. Н. Сотникова // Гигиена и санитария. - 2006. - № 3. - С. 61-64. |
|   | Научно-методические основы изучения адаптации детей и подростков к  |

- условиям жизнедеятельности / Под ред. В. Р. Кучмы, Л. М. Сухаревой. - М. : Издатель НЦЗД РАМН, 2006. - 238 с.
- Организация медицинской профилактики в общеобразовательных учреждениях / В. Р. Кучма, Л. М. Сухарева, И. К. Рапопорт [и др.]. - М., 2006. - 70 с.
- Полька Н. С. Актуальні проблеми психогієни дітей і підлітків: шляхи та перспективи їх вирішення (огляд літератури і власних досліджень) / Н. С. Полька, І. В. Сергета. - Журнал Національної Академії медичних наук України. - 2012. - Т. 18, №2. - С. 223-236.
- Сергета І. В. Організація вільного часу та здоров'я школярів / І. В. Сергета, В. Г. Бардов. - Вінниця: РВВ ВАТ "Віноблдрукарня", 1997. - 292 с.
- Сердюк А. М. Психогієна дітей і підростков, стражданих хронічними соматичними захворюваннями / А. М. Сердюк, Н. С. Полька, І. В. Сергета. - Вінниця: Нова книга, 2012. - 336 с.

**Мостовая О. П.**

### ФИЗИОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОЙ И ВНЕУЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ УЧАЩИХСЯ СТАРШИХ КЛАССОВ СОВРЕМЕННОЙ ШКОЛЫ

**Резюме.** В ходе проведенных исследований осуществлена физиолого-гигиеническая оценка особенностей организации учебной и внеучебной деятельности учащихся 14-17 лет, обучающихся в старших классах современной школы, определены нарушения со стороны основных режимных элементов, требующие учета во время разработки и внедрения здоровьесохраняющих технологий.

**Ключевые слова:** учащиеся 14-17 лет, школа, учебная и внеучебная деятельность.

**Mostova O. P.**

### PHYSIOLOGICAL-HYGIENIC ASSESSMENT OF PARTICULARLY THE ORGANIZATION OF EDUCATIONAL AND NON-SCHOOL ACTIVITIES OF THE PUPILS OF THE SENIOR CLASS MODERN SCHOOL

**Summary.** In the research carried out physiological and hygienic assessment of the characteristics of the organization of educational and non-school activities of pupils 14-17 years old enrolled in the senior class modern school, identifies violations of the basic elements of the regime that should be known during the development and implementation of health promotion technologies.

**Key words:** pupils 14-17 years old, school, educational and non-school activities.

Стаття надійшла до редакції 2.11.2012 р.

---

© Теклюк С.В.

УДК: 616.895.8

**Теклюк С.В.**

Кафедра психіатрії та наркології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИКО-СОЦІАЛЬНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПЕРВИННИМ ЕПІЗОДОМ ШИЗОФРЕНІЇ

**Резюме.** В статті піднімаються актуальні проблеми організації медико-соціальної реабілітації пацієнтів із первинним епізодом шизофренії відповідно до сучасних наукових поглядів та розглядаються можливі шляхи їх вирішення на сучасному етапі розвитку психіатричної служби.

**Ключові слова:** медико-соціальна реабілітація, психотерапія, шизофренія, первинний епізод шизофренії.

### Вступ

Одним із пріоритетних напрямків охорони здоров'я в усьому світі є дослідження проблем психічного здоров'я, а також реформування служб надання медико-соціальної допомоги психічно хворим. Згідно з літературними даними, 20-30% усіх звернень до загальносоматичних установ так чи інакше пов'язано із наявністю у пацієнтів психічних розладів [Михайлов и др., 2005; Пішель и др., 2007]. За даними провідних українських вчених, посилення впливу стресових факторів призводить до росту числа не лише психопатології межового спектру, але зумовлює і більш ранній та злоякісний дебют ендогенних захворювань [Пішель та ін., 2006; Михайлов та ін., 2008; Марута, 2010]. Значна частка психічних розладів належить захворюванням шизофренічного спектру. До того ж, вперше за медичною допомогою такі хворі часто звертаються до лікарів соматичного профілю, а не психіатрів. Із врахуванням того, що протягом останніх десятиліть відзначається збільшення поширеності в 1,2-1,5

рази непсихотичних психічних розладів різного ґенезу, в тому числі, шизофренії, набуває особливої актуальності питання реорганізації психіатричної служби з метою наближення її до первинної ланки надання медичної допомоги. Крім того, у зв'язку із високим ризиком інвалідизації та суїцидальної активності серед хворих на шизофренію, реорганізації вимагає не лише лікувально-діагностична допомога, але й організація психо-соціальної реабілітації таких хворих [Абрамов и др., 2006; Пішель, Губенко, 2007; Михайлов та ін., 2008].

Серед причин недостатньої ефективності надання психіатричної допомоги в проекті концепції Державної цільової комплексної Програми розвитку охорони психічного здоров'я України на 2011-2015 роки, зокрема виділено: застарілість структури і функційної організації психіатричної служби, яка вимагає змін відповідно європейським і світовим тенденціям; недостатня участь медичних психологів, психотерапевтів, соціальних пра-

цівників у наданні психіатричної допомоги; низька доступність осіб із проблемами психічного здоров'я до високоякісної первинної медико-санітарної допомоги [Марута, 2010].

Відомо, що в проблемі охорони психічного здоров'я ефективність медичної складової становить всього 10%, а решта залежить від зусиль суспільства, направлених на зміцнення психічного здоров'я населення, соціальну реабілітацію та інтеграцію пацієнтів із психічними розладами в суспільство. Але традиційна психіатрична практика з використанням клініко-діагностичних підходів і фармакотерапії, орієнтованих на патологічний процес, не враховує індивідуальних, соціальних і особистісних особливостей пацієнтів і робить неможливим надання повноцінної і якісної медико-реабілітаційної допомоги [Абрамов и др., 2006].

Психосоціальна реабілітація - це процес, що допомагає хворим із психічними розладами досягти свого оптимального рівня функціонування в суспільстві [Кабанов, 2001]. Тобто, концепція психосоціальної реабілітації орієнтує на переорієнтування поширених уявлень про людей із психічними розладами як про "хронічно недієздатних", безпорадних, залежних, таких, що потребують постійного контролю і опіки, і передбачає задоволення потреб пацієнтів у наданні їм певних повноважень у вирішенні власних проблем [Carling, 2001].

Такий погляд базується на уявленнях, що навіть хворі з обмеженими можливостями до інтеграції в суспільство можуть бути інтегровані в нормальні умови життя (в сім'ю, на робоче місце, в соціум), але їм необхідна довгострокова підтримка і обов'язкове переборення проблеми у стосунках між людьми із "ярликом" психіатричного діагнозу і без такого ярлика [Гуменюк, 2008].

Відповідно до сучасних підходів щодо проблеми лікування хронічних психічних захворювань саме реабілітація повинна стати тією ланкою в загальній структурі психіатричної допомоги, яка необхідна для комплексного впливу. На відміну від вузько направленої допомоги (тільки медикаментозної чи тільки соціальної), комплексний підхід має ряд переваг, так як впливає одразу на всі боки життєдіяльності пацієнтів та їх найближчого оточення. Це дозволяє задіяти збережені грані особистості хворих, створити на цій основі достатньо високий рівень мотивації до позитивних змін, сформувати свідоме відношення до лікування і відповідальність за свою поведінку [Абрамов и др., 2005].

Психосоціальна реабілітація є одним із етапів медико-соціальної реабілітації хворих із психічними розладами, задачею якого є створення комплексної системи клініко-психологічних, психолого-педагогічних і психотерапевтичних умов, що сприяють засвоєнню знань, умінь та навиків, відновленню особистості, нормалізації сімейних стосунків та інтеграції пацієнтів у соціум що реалізується завдяки системній діяльності психотерапевтів та практичних психологів. Етап психосоціальної реабілітації в свою чергу складається із двох етапів: 1)

етапу психологічної реабілітації (госпітальний етап реабілітації) та 2) етапу соціальної реабілітації (екстрагоспітальний). Перший із них - психологічної реабілітації повинен бути обов'язковим для всіх пацієнтів, як у постманіфестному періоді, так і після купірування наступних загострень психічного розладу [Абрамов и др., 2006]. Обґрунтуванням для призначення реабілітаційних процедур є різні форми функційної неспроможності (дисфункції) особистості, необхідність формування позитивних мотивацій, підвищення рівня соціального функціонування хворого і створення оптимальних передумов для його реінтеграції в суспільство. Цей етап повинен здійснюватися у спеціалізованих відділеннях (центрах) медико-соціальної реабілітації із використанням бригадного принципу обслуговування пацієнта. Крім медикаментозної терапії на цьому етапі широко використовуються індивідуальні та групові форми особистісноорієнтованої психотерапії, психоосвітні програми, сімейна терапія, тренінги соціальних навичок та інші форми психосоціальних впливів, що здійснюються в умовах адекватно організованого реабілітаційного середовища.

Особлива важливість етапу психосоціальної реабілітації психічно хворих полягає в тому, що, відповідно до відомої реабілітаційної моделі "субстрату підтримки" головною опорою в житті кожної людини повинна бути вона сама (на що й направлені основні зусилля зазначеного етапу), лише потім ідуть родичі, друзі, потім різні місцеві служби і офіційна система охорони здоров'я.

В якості проміжних, або конкретних цілей психосоціальної реабілітації можуть розглядатися: досягнення незалежного функціонування пацієнта в суспільстві, подолання нейрокогнітивного дефіциту, попередження повторних загострень і регоспіталізацій, розвиток ефективних стратегій опанування хвороби, задоволеності пацієнта своїм життям та ін. [Абрамов и др., 2006; Марута, 2011].

Практично психосоціальна реабілітація повинна початися із першого контакту хворого із психіатричною службою (одразу ж після купірування продуктивної психотичної симптоматики) і продовжуватися до тих пір, поки не буде відновлений його соціальний і професійний статус. Такий підхід є економічно більш вигідний порівняно із виключно медикаментозною моделлю надання психіатричної допомоги [Былим, 2007].

Особлива увага останнім часом приділяється проблемі психосоціальної реабілітації хворих із першим епізодом шизофренії [Марута, 2007; Пішель та ін., 2007; Вербенко, 2008]. Багатьма дослідженнями доведено прогностичне значення перших п'яти років захворювання, так як саме в цей період відбувається найбільш значущі біологічні, психологічні та соціальні зміни, а патологічні процеси максимально динамічні. Доведено, що раннє виявлення і своєчасне медикаментозне та психосоціальне втручання сприяє більш сприятливому перебігу захворювання після першого психотичного епізоду, мінімізації негативних соціальних наслідків для пацієнта та його ото-

чення. Особливе значення має оптимізація психо-соціальної допомоги з огляду на той факт, що більше 75% пацієнтів із першим епізодом шизофренії отримують медичну допомогу в умовах закритих психіатричних відділень, що не сприяє збереженню рівня соціального функціонування і попередженню інвалідизації таких пацієнтів [Пишель и др., 2006; Вербенко, 2008].

З точки зору ефективності різних етапів і методів психосоціальної реабілітації пацієнтів надзвичайно важливим є перший психотичний епізод захворювання, зокрема шизофренії, у зв'язку із значним ризиком розвитку в них виражених розладів соціальної адаптації при збережених адаптаційних можливостях [Абрамов и др., 2006]. Як правило медична допомога в цих випадках обмежується купіруванням психотичної симптоматики медикаментозними засобами. Методи реабілітації при цьому практично не використовуються. В той же час, перший психотичний епізод шизофренії є важким біологічним і соціальним стресом для хворого і його родичів [Абрамов и др., 2002]. Основні ризики для особистості хворого та його соціального функціонування полягають в: 1) обмеженні соціальних зв'язків; 2) втраті здатності до незалежного проживання; 3) стигматизуючому впливові психіатричного діагнозу; 4) порушенні міжособистісного спілкування; 5) формуванні нейрокогнітивного дефіциту; 6) емоційній напрузі в сім'ї з підвищеним ризиком її розпаду; 7) витісненні пацієнта в нижчі соціальні шари суспільства; 8) зниженні якості життя.

Разом з тим адекватно підібрані та індивідуально дозовані реабілітаційні заходи на ініціальних стадіях шизофренії є індикатором успішності отриманої допомоги, і в значній мірі визначають рівень подальшої життєдіяльності та соціальної адаптації хворого [Абрамов и др., 2008].

На даний час існує можливість широкого вибору форм і методів реабілітації хворих, однак обґрунтованість їх призначення і реальна ефективність нерідко не приймаються до уваги. Однією з причин цього є відсутність загальноприйнятих критеріїв і об'єктивних методів оцінки [Абрамов и др., 2008].

Найбільша увага останнім часом приділяється вивченню ризику формування після маніфестних нападів шизофренії і захворювань шизофренічного спектру нейрокогнітивного дефіциту. Накопичена значна кількість нових даних, важливих для оцінки нейрофункційних процесів в головному мозку в хворих шизоф-

ренією та розладами шизофренічного спектру [Баккер, Хаан, 2001].

Рядом авторів підкреслюється важливість врахування клінічних, особистісних та соціальних особливостей у хворих на шизофренію при призначенні певних лікувальних та реабілітаційних заходів [Логвинович и др., 1992; Дмитриев и др., 2008].

Разом з тим, проблема діагностики та диференційної діагностики шизофренії на ранніх етапах її формування (особливо прояв першого епізоду захворювання) залишається актуальною до сьогодні [Марута, 2007].

Для вирішення зазначених вище проблем у наданні високоякісної медичної допомоги пацієнтам із хронічними психічними розладами, зокрема, шизофренією, підкреслюється принципове значення в підготовці психіатрів освоєння психотерапії і особливо психодинамічного її напрямку. Так як критерії діагностики психічних розладів формальні, а діагноз часто не відображає "смісл" того чи іншого синдрому, для надання адекватної допомоги необхідна реконструкція психічного онтогенезу із застосуванням психоаналітичних, глибинно-психологічних підходів, даних міфології, що дозволяє зрозуміти причини і механізми психічних розладів, верифіковано проводити диференційну діагностику [Клинков, 2005]. До того ж, відтворення оптимального, або ж хоч би задовільного, рівня якості життя у хворих із розладами психічної сфери без застосування психотерапії неможливо [Михайлов и др., 2005].

У відповідності до визначення ради з психіатрії при Союзі європейських медичних спеціалістів, психодинамічна психотерапія забезпечує клініциста абсолютно необхідним для ефективної клінічної практики психологічним розумінням психічних розладів та оснащує його психологічними методами лікування цих розладів [Бачериков, 2008; Михайлов и др., 2008].

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Приймаючи до уваги усе зазначене, можемо зробити висновок про необхідність та своєчасність постановки питання щодо удосконалення методів та створення системи психо-соціальної реабілітації хворих із первинним епізодом шизофренії для покращення клінічного та соціального прогнозу і зниження ймовірності подальшої несприятливої динаміки шизофренічного процесу.

## Список літератури

- Абрамов В.А. Медико-социальная реабилитация больных с психическими расстройствами: Руководство для врачей-психиатров, психологов и соц. Работников / В.А. Абрамов, И.В. Жигулина, Т.Л. Ряполова. - Донецк: Каштан, 2006. - 268 с.
- Абрамов В.А. Первый психотический эпизод и проблемы медико-социальной реабилитации больных / В.А. Абрамов, И.В. Жигулина, И.И. Кислицкая // Журнал психиатрии и медицинской психологии. - 2005. - Т. 12, № 1. - С. 3-9.
- Абрамов В.А. Психический дефект при шизофрении и проблема госпитализма / В.А. Абрамов, Г.Г. Путятин, А.В. Абрамов // Журнал психиатрии и медицинской психологии. - 2008. - № 1. - С. 101-116.
- Абрамов В.А. Хронические психические расстройства и социальная реинтеграция пациентов / В.А. Абрамов, И.В. Жигулина, В.С. Подкопытов. - ООО "Лебедь". - Донецк, 2002. - 279 с.
- Баккер Й.М. Нейробиологические гипотезы патогенеза шизофрении от деградации до прогрессирующего нарушения развития мозга / Й.М.

- Баккер, Л.Д. Хаан // Социальная и клиническая психиатрия. - 2001. - Т. 11, №4. - С. 94-100.
- Бачериков А.М. Психодіагностичні предиктори суїцидальної поведінки у хворих на шизофренію та гострий поліморфний психотичний розлад / А.М. Бачериков // Журнал психиатрии и медицинской психологии. - 2008. - № 1. - С. 10-15.
- Былим И.А. Клинико-экономическая и социальная эффективность психосоциальной реабилитации хронических больных / И.А. Былим // Российский психиатрический журнал. - 2007. - № 5. - С. 25-30.
- Вербенко В.А. ЭЭГ-реактивность при шизофрении / В.А. Вербенко // Журнал психиатрии и медицинской психологии. - 2008. - № 1. - С. 30-35.
- Гуменюк Л.Н. Ограниченная способность к интеграции в сообщество у психически больных: пути возникновения и преодоления / Л.Н. Гуменюк // Журнал психиатрии и медицинской психологии. - 2008. - № 2. - С. 5-9.
- Роль клинико-социальных и личностных особенностей у больных шизофренией в переходной период стационарного на амбулаторное принудительное наблюдение и лечение у психиатра / А.С. Дмитриев, И.Н. Винникова, Н.В. Лазыко [и др.] // Российский психиатрический журнал. - 2008. - № 3. - С. 10-16.
- Кабанов М.М. Проблема реабилитации психически больных и качество их жизни (К вопросу об охране психического здоровья) / М.М. Кабанов // Социальная и клиническая психиатрия. - 2001. - Т. 11, Вып. 1. - С. 22-27.
- Клинков В.Н. Особенности диагностики психических расстройств у подростков: психодинамический подход / В.Н. Клинков // Таврический журнал психиатрии: Междисциплинарное периодическое издание. - 2005. - Т. 9, № 1. - С. 12-15.
- Логвинович Г.В. Негативные расстройства и адаптационные возможности у больных шизофренией в ремиссиях / Г.В. Логвинович, А.В. Семке, С.Г. Бессараб // Под. ред. В.А. Семке. - Томск, 1992. - 169 с.
- Марута Н.О. Стан психічного здоров'я населення та психіатричної допомоги в Україні / Н.О. Марута // Нейро News. Психоневрология и нейропсихиатрия. - 2010. - № 5. - С. 83-90.
- Марута Н.А. Первый эпизод психоза (диагностика, лечение, организация помощи) / Н.А. Марута // Укр. вісн. психоневр. - 2007. - Т. 15, № 1. - С. 21-24.
- Марута Н.О. Організації роботи полі професіональної бригади при наданні психіатричної допомоги в Україні / Н.О. Марута // Укр. вісн. психоневр. - 2011. - Т. 19, № 1. - С. 34-36.
- Михайлов Б.В. Роль и место психотерапии в формировании качества жизни больных с невротическими и психотическими расстройствами / Б.В. Михайлов, В.В. Чугунов, И.Н. Сарвир // Журнал психиатрии и медицинской психологии. - 2005. - Т. 12, №1. - С. 10-14.
- Михайлов Б.В. Роль і місце психотерапії в соціально-орієнтованій психіатрії / Б.В. Михайлов, С.І. Табачников, І.М. Сарвир // Архів психіатрії. - 2008. - №3. - С. 65-68.
- Пишель В.Я. Клинико-социальные и организационные аспекты помощи больным с первым психотическим эпизодом / В.Я. Пишель, М.Ю. Польшваная, К.В. Гузенко // Таврич. журн. психиатрии. - Симферополь, 2007. - Т. 11, №3. - С. 81-85.
- Пишель В.Я. Терапия больных, перенесших первый психотический эпизод: реальная клиническая практика / В.Я. Пишель, М.Ю. Польшваная, Е.В. Гузенко // Архів психіатрії. - Київ, 2006. - Т. 12, №1/4. - С. 114-117
- Пишель В.Я. Сучасні можливості раннього виявлення пацієнтів з першим психотичним епізодом в загально медичній практиці / В.Я. Пишель, К.В. Гузенко // Таврич. журн. психіатрії. - Симферополь, 2007. - Т. 11, № 4. - С. 37-41.
- Carling P.J. Возвращение в сообщество. Построение поддержки для людей с психиатрической инвалидностью / P.J. Carling. - К., Сфера, 2001. - 418 с.

**Теклюк С.В.**

#### АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ

**Резюме.** В статье поднимаются актуальные проблемы организации медико-социальной реабилитации пациентов с первичным эпизодом шизофрении согласно современных научных взглядов и рассматриваются возможные пути их решения на современном этапе развития психиатрической службы.

**Ключевые слова:** медико-социальная реабилитация, психотерапия, шизофрения, первичный эпизод шизофрении.

**Teklyuk S.V.**

#### ACTUAL PROBLEMS OF MEDICAL AND SOCIAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH PRIMARY EPISODE OF SCHIZOPHRENIA

**Summary.** The article raises the urgent problems of medical and social rehabilitation of patients with a primary episode of schizophrenia according to modern scientific views and discussed possible solutions according to the current stage of development of psychiatric services.

**Key words:** medical and social rehabilitation, psychotherapy, schizophrenia, primary episode of schizophrenia.

Стаття надійшла до редакції 22.10.2012 р.

© Вавріневич О.П., Омельчук С.Т., Бардов В.Г., Ліпавська А.О.

УДК: 613:632.952:[634/1/.8+635.1/.8

**Вавріневич О.П., Омельчук С.Т., Бардов В.Г., Ліпавська А.О.**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (пр.-т Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 03057)

#### ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ЗАСТОСУВАННЯ ФУНГІЦИДУ СІГНУМ, В.Г. НА ПЛОДОВИХ І ОВОЧЕВИХ КУЛЬТУРАХ

**Резюме.** Проведена гігієнічна оцінка умов праці, потенційного ризику небезпечного впливу боскаліду і піраклостробіну на організм працюючих при застосуванні препарату Сігнум, в.г. Вивчена динаміка вмісту діючих речовин в ґрунті, зеленій

"BIOMEDICAL AND BIOSOCIAL ANTHROPOLOGY"

2013, №20

183

масірослин і плодах (вишня, черешня, абрикос, персик, морква, картопля, цибуля). Використаний метод високоефективної рідинної хроматографії. За допомогою експоненційної моделі, з використанням рівняння першого порядку, проведений математичний аналіз процесів розкладання боскаліду і піраклостробіну в ґрунті та зеленій масі рослин. В повітрі при приготуванні робочого розчину діючі речовини не виявлені, в повітрі над обробленими ділянками вміст боскаліду і піраклостробіну не перевищував встановлені гігієнічні нормативи. Комплексний потенційний ризик можливого небезпечного впливу боскаліду і піраклостробіну та комбінований ризик не перевищує допустимий рівень (не більше 1). Період напіврозкладання боскаліду в ґрунті складає 14,3 дб, зеленій масі рослин - 11,4-12,9 дб; піраклостробіну - 8,5 дб і 4,4-6,6 дб, відповідно.

**Ключові слова:** фунгіциди, боскалід, піраклостробін, умови праці, професійний ризик, гігієнічне регламентування.

### Вступ

Доведено, що значних збитків плодовим та овочевим насадженням в Україні завдає велика кількість збудників грибкових, бактеріальних, вірусних хвороб і, як наслідок, їх врожайність може знижуватись на 50-80 % [Сидоренко, 2008]. Згідно з [Перелік пестицидів, 2012], для захисту сільськогосподарських культур пропонується 281 фунгіцид. Серед великого асортименту фунгіцидів, що дозволені до використання в Україні для захисту від ураження різними видами захворювань плодових і овочевих культур, останнім часом рекомендують препарати на основі боскаліду та піраклостробіну. Для фунгіцидів на основі боскаліду та піраклостробіну притаманна висока активність по відношенню до широкого спектру патогенних грибів при застосуванні на сільськогосподарських культурах, в тому числі, фруктах і овочах [Karadimos et al., 2005; PPDB, 2011; PPDB, 2012]. За даними досліджень, проведених у відділі фітопатології Вашингтонського державного університету, ефективність застосування сумішевих препаратів на основі піраклостробіну та боскаліду складає 73-99 % [Apples, Voal, 2009].

Проте, застосування пестицидів може призвести до зростання загрози забруднення навколишнього середовища, накопичення залишків пестицидів у харчових продуктах. В залежності від асортименту пестицидів, що застосовуються, максимальне навантаження пестицидів на 1 га може складати 10-13 кг [Скур'ят і др., 1996; Панченко, 2008]. В період з 2009 по 2011 рр. було проведено реєстраційні випробування препарату Сігнум, в.г. на плодових і овочевих культурах.

Враховуючи вищевикладене метою роботи була гігієнічна оцінка безпечності застосування препарату Сігнум, в.г. для працюючих і населення.

### Матеріали та методи

Діючі речовини препарату Сігнум, в.г. - боскалід, 267 г/кг і піраклостробін, 67 г/кг. Фізико-хімічні властивості боскаліду та піраклостробіну наведені в таблиці 1.

У 2009-2011 роках проведено державні випробування препарату Сігнум, в.г. для обробки вишень, черешень, абрикосів, персиків, з нормою витрати 1,25 кг/га (двократно), моркви, картоплі та цибулі, з нормою витрати 1,5 кг/га (двократно). Натурні дослідження проведені в Черкаській та Київській областях. Вентиляторна обробка плодових культур здійснювалась з використанням обприскувача ОПВ-2000 агрегованого з трактором Т-40, штангова обробка овочевих куль-

тур - обприскувачем ОПШ-2000 агрегованого з трактором МТЗ-80.

Підготовку робочих розчинів і заправку ємностей обприскувачів проводив заправник на спеціально облаштованих майданчиках безпосередньо перед початком обробок. Розраховану кількість препарату вносили в бак обприскувача вручну. Тривалість однієї операції складала 10-15 хвилин. Вентиляторну обробку абрикосового саду проводили протягом 40 хвилин (оброблена площа - 2 га). Заправник і тракторист, які здійснювали приготування робочого розчину та обприскування культур, працювали у спецодязі та використовували засоби індивідуального захисту.

Санітарно-гігієнічні дослідження проводили у відповідності до (Метод. рек., 2009; Метод. указ., 1988), відбір проб у відповідності до (Метод. указ., 1980). Визначення залишкових кількостей боскаліду та піраклостробіну в повітрі проводили методом високоефективної рідинної (ВЕРХ) хроматографії у відповідності до (Метод. вказ., 2007).

Дослідження передбачали визначення боскаліду та піраклостробіну у зоні дихання працюючих до початку робіт (контроль), при виконанні виробничих циклів, робочій зоні на межі ділянки і в області можливого зносу пестицидів з урахуванням напрямку руху повітря. Забруднення шкірних покривів працюючих вивчали у відповідності до (Метод. указ., 1980), шляхом відбору проб методом нашивок і змиву з відкритих ділянок шкіри.

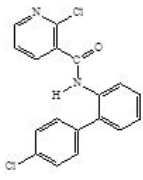
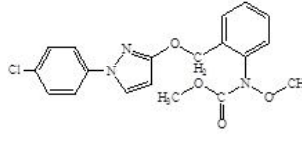
На підставі отриманих результатів розраховували комплексний ризик при інгаляційному та перкутанному впливі боскаліду і піраклостробіну на осіб, які працювали з препаратом Сігнум, в.г. Враховуючи те, що фунгіцид Сігнум, в.г. - сумішевий препарат і на працюючих одночасно можуть впливати обидві діючі речовини (боскалід і піраклостробін), нами була розрахована величина комбінованого ризику.

При дослідженні динаміки вмісту боскаліду та піраклостробіну в культурах відбирали проби зеленої маси рослин та плодів, починаючи з дня останньої обробки і через певні терміни, 3-6 разів протягом вегетаційного сезону до моменту збору врожаю. Визначення вмісту боскаліду та піраклостробіну в ґрунті, листі та плодах досліджуваних культур проводили у відповідності до (Метод. вказ., 2007; 2012; 2011).

Для об'єктивної оцінки отриманих даних був проведений математичний аналіз процесів розкладання боскаліду та піраклостробіну в ґрунті, листі і плодах



**Таблиця 1.** Фізико-хімічні властивості боскаліду і піраклостробіну.

| Характеристика                      | боскалід  | піраклостробін  |
|-------------------------------------|---|---|
| Хімічна назва (IUPAC)               | 2-хлор-N-(4'-хлорбі-феніл-2-іл)нікотина-мід                                       | метил-N-{2-[1-(4-хлорфеніл)-1H-піразол-3-ілоксиметил] феніл} - N-метокси)карбамат |
| Хімічна формула                     | $C_{18}H_{12}Cl_2N_2O$  | $C_{19}H_{18}ClN_3O_4$  |
| Структурна формула                  |  |  |
| Молекулярна маса, емпірична формула | 343,2   | 387,8   |

досліджуваних культур за допомогою експоненційної моделі з використанням рівняння першого порядку. Одержані в ході натурних досліджень результати оброблялися методами варіаційної статистики, використовуючи програму Excel на персональному комп'ютері.

### Результати. Обговорення

Аналіз даних літератури [Pest. res. In food, 2003; Rev. report, SANCO/1420/2001, 2004; Eval. Report, 2004; Pest. Fact Sheet, 2003], представлених в таблиці 3, свідчить про те, що у відповідності до ДсанПіН 8.8.1.002-98, боскалід і піраклостробін за показниками пероральної і дермальної токсичності відносяться до малотоксичних речовин. Препарат Сігнум, в.г. при пероральному надходженні помірно токсичний, при дермальному - малотоксичний. За інгаляційною токсичністю діюча речовина боскалід та препарат Сігнум, в.г. - помірно токсичні, піраклостробін віднесено до токсичних речовин (табл. 2).

Боскалід не чинить подразнюючої дії на шкіру та слабо подразнює слизові оболонки кролів. Піраклостробін слабо подразнює шкіру та слизові оболонки кролів. Препарат Сігнум, в.г. не спричиняє подразнюючої дії на шкіру та слизові оболонки тварин. У дослідях на мурчаках алергенні властивості діючих речовин та препарату Сігнум, в.г. не виявлені.

Тератогенна, мутагенна, ембріотоксична активність та репродуктивна токсичність боскаліду та піраклостробіну не являються лімітуючими критеріями при оцінці небезпечності досліджуваних сполук.

Дослідження проб повітря (табл. 3), відібраних при приготуванні робочих розчинів препарату, вентиляторному обприскуванні культур показало, що вміст боскаліду і піраклостробіну в повітрі робочої зони заправника і тракториста не перевищував встановлені гігієнічні нормативи (ОБРВ в повітрі робочої зони боскаліду -  $1,5 \text{ мг/м}^3$ , піраклостробіну -  $1,0 \text{ мг/м}^3$ ).

При дослідженні змивів з відкритих ділянок шкіри боскалід та піраклостробін не виявлено. Найбільшу кількість досліджуваних сполук виявлено в змивах з

поверхні рукавичок: боскалід - 0,006 мг, піраклостробін - 0,002 мг. В нашивках на спецодязі боскалід та піраклостробін не виявлено.

На основі отриманих даних нами була проведена комплексна оцінка ризику можливого небезпечного впливу боскаліду і піраклостробіну на працюючих при їх інгаляційному та перкутанному надходженні (рис. 1), яка полягає в тому, що інгаляційна (Дінг.) та перкутанна (Дшк.) експозиційні дози пестициду для людини за робочу зміну не повинні перевищувати відповідні допустимі дози при інгаляційному (ДДінг.) і перкутанному (ДДшк.) впливі, а сума відношень експозиційних і допустимих доз не повинна перевищувати 1.

Як видно з даних, наведених на рис. 1, при застосуванні препарату Сігнум, в.г. для обробки садів величини комплексного ризику можливого небезпечного впливу на працюючих при інгаляційному і перкутанному надходженні були в межах допустимого (менше 1). Оскільки препарат Сігнум, в.г. сумішевий і одночасно на працюючих можуть впливати обидві діючі речовини, було розраховано комбінований ризик, величина якого склала для заправника - 0,062 у.о., тракториста - 0,076 у.о. Зазначені величини також не перевищують допустимий ризик.

Таким чином, отримані дані показали, що використання засобів індивідуального захисту і спецодягу надійно захищає працюючих від впливу препарату Сігнум, в.г.

Наступним етапом досліджень було вивчення динаміки вмісту боскаліду і піраклостробіну в ґрунті, зеленій масі та плодах овочевих і плодкових культур після застосування фунгіциду Сігнум, в.г. (рис. 2, 3).

Аналіз отриманих даних вмісту досліджуваних сполук у ґрунті (рис. 2) показав, що боскалід з 3 по 7 добу визна-

**Таблиця 2.** Параметри гострої токсичності препарату Сігнум, в.г. та його діючих речовин (боскаліду і піраклостробіну).

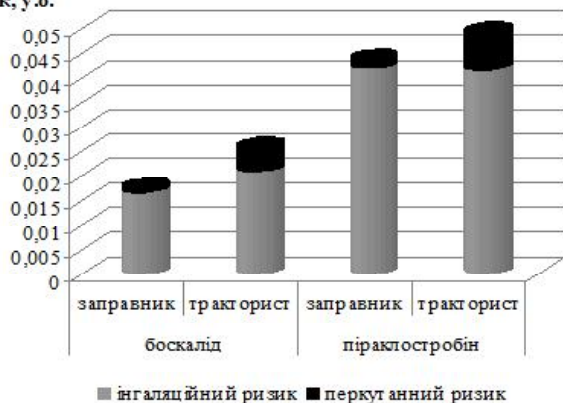
| Показники   | боскалід | піраклостробін | Сігнум, в.г. |
|---|----------|----------------|--------------|
| ЛД <sub>50</sub> , мг/кг, перорально (щури)               | >5000    | >5000          | >200 - <500  |
|   | IV       | IV             | III          |
| ЛД <sub>50</sub> , мг/кг, нашкірно (щури)                 | >2000    | >2000          | >2000        |
|   | IV       | IV             | IV           |
| ЛК <sub>50</sub> , мг/м <sup>3</sup> , інгаляційно (щури) | 6700     | 310 - <1070    | >5600        |
|   | III      | II             | III          |
| Подразнююча дія на шкіру (кролі)                          | Відсутня | Слабка         | Відсутня     |
|   | IV       | III            | IV           |
| Подразнююча дія на слизові оболонки (кролі)               | Слабка   | Слабка         | Відсутня     |
|   | III      | III            | IV           |
| Алергенна дія (мурчаки)                                   | Відсутня | Відсутня       | Відсутня     |
|   | IV       | IV             | IV           |
| Клас небезпечності [ДсанПіН 8.8.1.002-98]                 | III      | II             | III          |

**Таблиця 3.** Вміст боскаліду та піраклостробіну в повітрі, змивах з відкритих ділянок шкіри та нашивках на спеодязі працюючих при застосуванні препарату Сігнум, в.г.

| Об'єкт дослідження  | Вентиляторна обробка абрикосового саду |                   |
|---|--|-------------------|
|   | боскалід                               | піраклостробін    |
| Повітря в зоні дихання заправника (приготування робочого розчину), мг/м <sup>3</sup>                      | <0,008*                                | <0,008*           |
| Повітря в зоні дихання тракториста (обприскування культур), мг/м <sup>3</sup>                             | <0,008*                                | <0,008*           |
| Повітря в зоні обробки (через 1 годину), мг/м <sup>3</sup>  | 0,01±0,001                             | <0,008*           |
| Повітря в зоні можливого зносу (з підвітряної сторони) на відстані 500 м від краю саду, мг/м <sup>3</sup> | <0,008*                                | <0,008*           |
| Змиви з поверхні, мг:   |  |                   |
| <i>заправник:</i><br>- лице, шия, кисті рук<br>- рукавички  | <0,001**<br>0,006                      | <0,001**<br>0,002 |
| <i>тракторист:</i><br>- лице, шия, кисті рук  | <0,001**                               | <0,001**          |
| Нашивки зі спеодязу, мг/дм <sup>2</sup> :   |  |                   |
| <i>заправник:</i> груди, спина, передпліччя, плечі, стегна, гомілки                                       | <0,001**                               | <0,001**          |
| <i>тракторист:</i> груди, спина, передпліччя, плечі   | <0,001**                               | <0,001**          |

**Примітки:** 1. "\*" - нижче межі кількісного визначення методу; 2. "\*\*\*" - нижче мінімальної кількості, що визначається в змивах і нашивках; 3. площа поверхні, дм<sup>2</sup>: лице - 6,5; шия - 2,6; кисті рук - 8,2; груди - 35,5; передпліччя - 12,1; стегна - 38,2; гомілки - 23,8.

**Ризик, у.о.**



**Рис. 1.** Величини комплексного потенційного ризику небезпечного впливу боскаліду та піраклостробіну для працюючих.

чався в кількості 0,46-0,42 мг/кг, в подальші терміни вміст залишкових кількостей боскаліду та піраклостробіну поступово знижувався і вже через 10-14 діб не перевищував встановлений норматив (ОДК боскаліду у ґрунті - 0,4 мг/кг). У всі терміни дослідження вміст піраклостробіну у ґрунті не перевищував встановлений гігієнічний норматив (ОДК піраклостробіну у ґрунті 0,6 мг/кг).

Натурні дослідження проведені на плодівих культу-

рах показали, що в початкові терміни в зеленій масі рослин вміст боскаліду становив від 1,8 мг/кг до 5,0 мг/кг, піраклостробіну 1,0 мг/кг, через 14-20 діб після останньої обробки боскалід знайдено в кількості 0,7-1,4 мг/кг, піраклостробін - 0,1-0,3 мг/кг, а через 30 діб і в подальші терміни дослідження після обробки досліджувані сполуки не виявлено (боскалід - <0,3 мг/кг, піраклостробін - <0,1 мг/кг) (рис. 3).

В усі терміни дослідження в плодах вишні, черешні, абрикос, персиків піраклостробін не виявлено (<0,1 мг/кг у вишні, черешні; <0,15 мг/кг - абрикосах, персиках), залишкові кількості боскаліду також не було виявлено (<0,25 мг/кг у вишні, черешні; <0,3 мг/кг - абрикосах, персиках).

Аналіз даних натурних досліджень, проведених на овочевих культурах, показав, що в бадиллі картоплі, зеленій масі моркви та цибулі початкові концентрації боскаліду становили 0,15-0,18 мг/кг, піраклостробіну - 0,07-0,1 мг/кг, в коренеплодах картоплі, моркви та в цибулі-ріпці вміст боскаліду складав 0,11-0,12 мг/кг, піраклостробіну - 0,05-0,06 мг/кг (рис. 3). В подальші терміни дослідження залишкові кількості досліджуваних сполук в зеленій масі та плодах поступово знижувались та через 14-20 діб визначались нижче межі кількісного визначення методу (піраклостробін у цибулі, картоплі, моркви - <0,05 мг/кг; боскалід у цибулі, картоплі, моркви - <0,1 мг/кг).

При зборі урожаю боскалід і піраклостробін в плодах досліджуваних культур не виявлено.

Математичний аналіз отриманих даних щодо динаміки вмісту досліджуваних сполук в ґрунті, плодах та зеленій масі рослин дозволив визначити константи швидкості розкладання (K), періоди напіврозкладання ( $\tau_{50}$ ) та майже повного розкладання (?95) боскаліду та піраклостробіну в зазначених об'єктах (табл. 4).

Заданими досліджень проведених в ґрунтово-кліматичних умовах України встановлено, що параметри стійкості піраклостробіну та боскаліду в ґрунті корелюють з літературними даними. За результатами досліджень, проведених в Німеччині, встановлено, що  $\tau_{50}$  піраклостробіну у ґрунті складав 25-37 діб, в Іспанії - 2-8 діб, Швеції - 31 добу [Pest. res. In food, 2004]. В дослідіах проведених в лабораторних умовах на 5 типах ґрунтів  $\tau_{50}$  піраклостробіну складав 12-101 добу, в польових дослідіах  $\tau_{50}$  - 8-55 діб [PPDB 2012]. Величина  $\tau_{50}$  боскаліду в польових умовах коливається в межах від 27 до 372 діб [PPDB, 2011].

В результаті проведених досліджень були обґрунтовані гігієнічні нормативи боскаліду і піраклостробіну в досліджуваних культурах та регламенти безпечного застосування препарату Сігнум, в.г. (табл. 5).

Враховуючи фактичні дані, було розраховано можливе надходження піраклостробіну та боскаліду до організму людини з урахуванням середньодобового (сезонного) споживання фруктів та овочів. Розрахункове безпечне допустиме надходження з харчовими продуктами

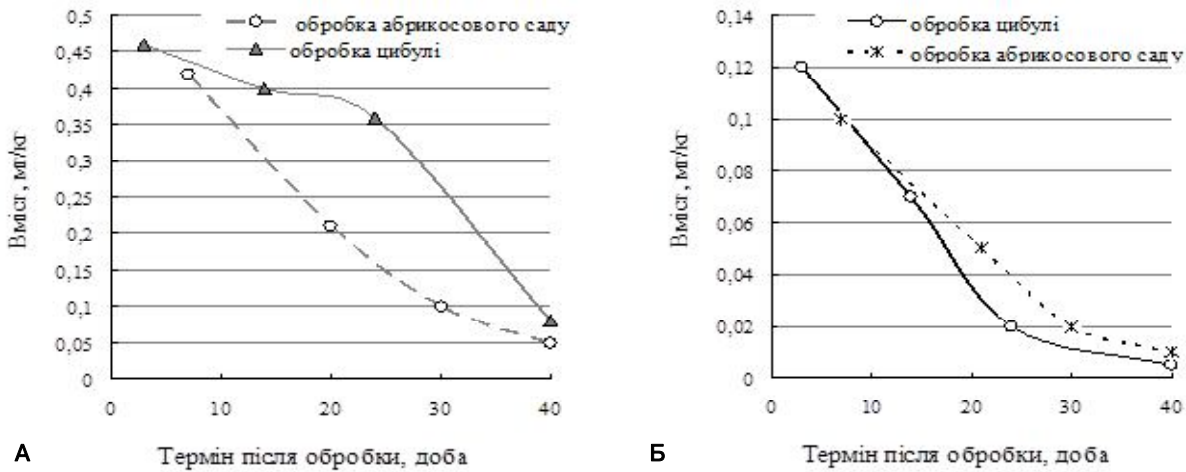


Рис. 2. Динаміка залишкових кількостей боскалід (А) та піраклостробіну (Б) у ґрунті після обробки культур препаратом Сігнум, в.г.

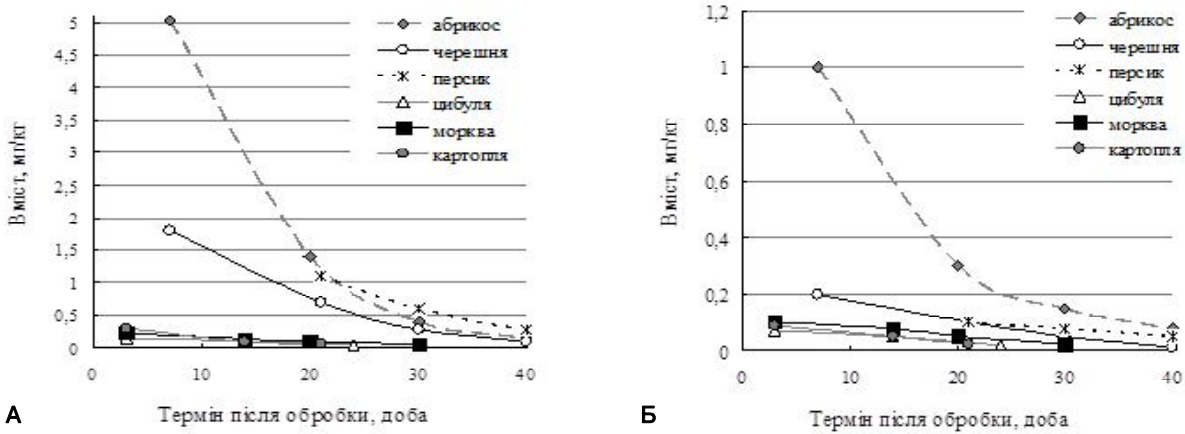


Рис. 3. Динаміка залишкових кількостей боскалід (А) та піраклостробіну (Б) у зеленій масі рослин після обробки культур препаратом Сігнум, в.г.

Таблиця 4. Швидкість руйнації боскалід та піраклостробіну у ґрунті та рослинах.

| Об'єкт дослідження              | Показники швидкості розкладання |                   |                   |                      |                   |                   |
|---------------------------------|---------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
|                                 | боскалід                        |                   |                   | піраклостробін       |                   |                   |
|                                 | К, дїб <sup>-1</sup>            | $\tau_{50}$ , дїб | $\tau_{95}$ , дїб | К, дїб <sup>-1</sup> | $\tau_{50}$ , дїб | $\tau_{95}$ , дїб |
| ґрунт                           | 0,049±0,002                     | 14,3±0,5          | 62,0±2,2          | 0,082±0,007          | 8,5±0,7           | 36,8±3,2          |
| Зелена маса кісточкових культур | 0,054±0,003                     | 12,9±0,7          | 56,2±3,0          | 0,160±0,017          | 4,4±0,4           | 19,2±1,9          |
| Зелена маса овочевих культур    | 0,062±0,007                     | 11,4±1,2          | 49,6±5,3          | 0,110±0,008          | 6,6±0,4           | 28,8±2,0          |

Таблиця 5. Гігієнічні нормативи та регламенти безпечного застосування фунгіциду Сігнум, в.г.

| Культура | боскалід        |            | піраклостробін  |            | Строки очікування, дїб |
|----------|-----------------|------------|-----------------|------------|------------------------|
|          | МДР, мг/кг      | МКВ, мг/кг | МДР, мг/кг      | МКВ, мг/кг |                        |
| абрикос  | не допускається | 0,3        | не допускається | 0,15       | 40                     |
| персик   | не допускається | 0,3        | не допускається | 0,15       | 40                     |
| черешня  | не допускається | 0,25       | не допускається | 0,1        | 30                     |
| вишня    | не допускається | 0,25       | не допускається | 0,1        | 40                     |
| цибуля   | 0,1             | 0,1        | 0,05            | 0,05       | 20                     |
| морква   | 0,2             | 0,1        | 0,05            | 0,05       | 30                     |
| картопля | 0,2             | 0,1        | 0,05            | 0,05       | 20                     |

Примітки: 1. МДР - максимально допустимий рівень; 2. МКВ - межа кількісного визначення методу.

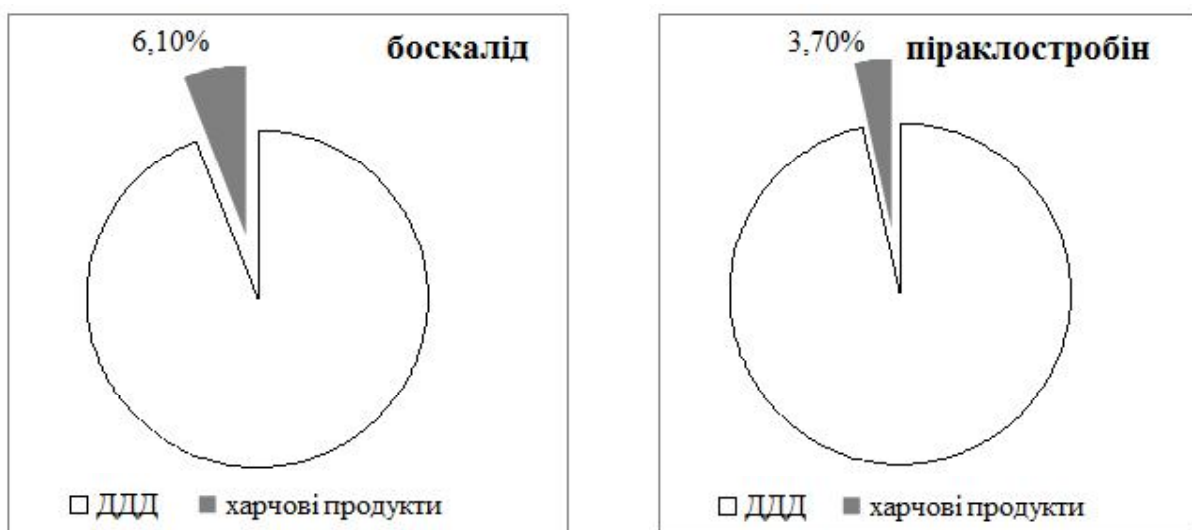


Рис. 4. Можливе надходження боскаліду і піраклостробіну до організму людини з харчовими продуктами (у % від ДДД).

піраклостробіну становить 1,71 мг/добу, боскаліду - 2,19 мг/добу. Отримані результати свідчать про те, що з харчовим раціоном в організм людини може надійти піраклостробіну 3,7 % від допустимого, боскаліду - 6,1 % (при наявності досліджуваних сполук в плодах на рівні межі кількісного визначення методу) (рис. 4).

Дані, наведені на рисунку 4, свідчать про надійність обґрунтованих гігієнічних нормативів у фруктах та овочах.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що застосування препарату Сігнум, в.г. з використанням акредитованої сільськогосподарської техніки, не супроводжується надходженням боскаліду і піраклостробіну в повітря робочої зони в кількостях, які перевищують встановлені гігієнічні нормативи та доведено, що комплексний потенційний ризик шкідливого впливу боскаліду і піраклостробіну на організм працюючих при надходженні через дихальні шляхи та шкіру не перевищує 1. Комбінований ризик

також знаходиться в межах допустимого.

2. Обґрунтовані строки безпечного виходу працюючих на оброблені ділянки для проведення механізованих робіт - 3 доби, ручних робіт - 7 діб та розроблена інструкція з безпечного застосування фунгіциду Сігнум, в.г.

Доведено, що за стійкістю у ґрунті і плодах кісточкових та овочевих культур боскалід і піраклостробін можуть бути віднесені до 3 класу небезпечності, згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98.

3. Обґрунтовані максимально допустимі рівні боскаліду і піраклостробіну у продуктах харчування та строки очікування до збирання врожаю гарантують безпечність продовольчої продукції, вирощеної із застосуванням фунгіциду Сігнум, в.г. за умови дотримання встановлених агротехнічних та гігієнічних регламентів.

У подальшому плануються дослідження щодо можливості розширення сфери застосування фунгіциду Сігнум, в.г. та продовження моніторингових досліджень об'єктів довкілля та урожаю в різних ґрунтово-кліматичних умовах України.

### Список літератури

- Некоторые экологические аспекты защиты сельскохозяйственных культур от вредителей, болезней и сорняков / А.Ф. Скурят, М.М. Кивачицкая, Б.Б. Ешманская [и др.] // Тезисы докладов научно-практической конференции "Эколого-экономические основы совершенствования интегрированных систем защиты растений от вредителей, болезней и сорняков". - Ч. 2. - Минск, 1996. - С. 137-138.
- Панченко Т.П. Для захисту плодового саду / Т.П. Панченко // Карантин і захист рослин. - 2008. - № 3 (141). - С. 11-13.
- Сидоренко Т.В. Защищаймо сади / Т.В. Сидоренко // Карантин і захист рослин. - 2008. - № 6 (144). - С. 24-26.
- Apples C.L. Xiao Preharvest Application of a Boscalid and Pyraclostrobin Mixture to Control Postharvest Gray Mold and Blue Mold in / Apples C.L. Xiao, R.J. Boal // Plant Disease - February 2009. - P. 185-189.
- Evaluation Report / Boscalid / Food Safety Commission, Pesticides Expert Committee. - May 19, 2004. - 30 p.
- Karadimos D.A. Biological activity and physical modes of action of the Qo inhibitor fungicides trifloxystrobin and pyraclostrobin against *Cercospora beticola* / D.A. Karadimos, G.S. Karaoglanidis, K. Tzavella-Klonari // Crop Protection. - 2005. - Vol. 24, Iss. 1. - P. 23-29.
- Pesticide Fact Sheet / Boscalid / United States Environmental Protection Agency. - 2003. - 18 p.
- Pesticide residues in food - 2003 - Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues Pyraclostrobin. [Електронний ресурс]. - Inchem - режим доступу до звіту: <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2003pr10.htm>.
- Pesticide residues in food 2004 / Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. Part II. Rome, Italy, 20-29 September 2004 / World Health Organization Food and Agriculture Organization of the United Nations. Rome. - 2005. - 1417 p.

PPDB: Pesticide Properties Data Base / Pyraclostrobin (Ref: BAS 500F), 2012. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/index.htm>.

PPDB: Pesticide Properties Data Base / Boscalid (Ref: BAS 510F), 2011. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/index.htm>.

Review report for the active substance pyraclostrobin / European Commission Health & Consumer Protection Directorate - General. - SANCO/1420/2001 - Final. - 2004. - 24 p.

**Вавриневич Е.П., Омельчук С.Т., Бардов В.Г., Липавская А.А.**

#### ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ФУНГИЦИДА СИГНУМ, В.Г. НА ПЛОДОВЫХ И ОВОЩНЫХ КУЛЬТУРАХ

**Резюме.** Проведена гигиеническая оценка условий труда, потенциального риска опасного воздействия боскалида и пираклостробина на организм работающих при применении препарата Сигнум, в.г. Изучена динамика содержания действующих веществ в почве, зеленой массе растений и плодах (вишня, черешня, абрикос, персик, морковь, картофель, лук). Использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. С помощью экспоненциальной модели, с использованием уравнения первого порядка, проведен математический анализ процессов разложения боскалида и пираклостробина в почве и зеленой массе растений. В воздухе при приготовлении рабочего раствора действующие вещества не обнаружены, в воздухе над обработанными участками содержание боскалида и пираклостробина не превышало установленные гигиенические нормативы. Комплексный потенциальный риск возможного опасного влияния боскалида и пираклостробина и комбинированный риск не превышает допустимый уровень (не больше 1). Период полураспада боскалида в почве составлял 14,3 суток, зеленой массе растений - 11,4-12,9 суток; пираклостробина - 8,5 суток и 4,4-6,6 суток, соответственно.

**Ключевые слова:** фунгициды, боскалид, пираклостробин, условия труда, профессиональный риск, гигиеническое регламентирование

**Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Bardov V.G., Lipavskaya A.O.**

#### HYGIENIC ASSESSMENT OF SIGNUM, WG FUNGICIDE APPLICATION ON FRUITS AND VEGETABLES

**Summary.** Hygienic assessment of labour conditions and potential risk of adverse effects of boscalid and pyraclostrobin on the workers organism of Signum WG application was carried out. Dynamics of active ingredients content in soil, plants' verdurous mass and yield (cherries, sweet cherries, apricots, peaches, carrots, potatoes, onions) were studied. High performance liquid chromatography was used for these purposes. Mathematical analysis of boscalid and pyraclostrobin degradation processes in soil and plants' verdurous mass was carried out with exponential model using first order kinetics equation. During process of solution preparation boscalid and pyraclostrobin were not detected in the air, active ingredients content in the air was within established hygienic standards. Complex potential risk of possible adverse effects of boscalid and pyraclostrobin and combined risk were within allowable limits (were less than 1). Half-life of boscalid in soil was equal to 14,3 days, in plants' verdurous mass - 11,4 - 12,9 days, for pyraclostrobin, - 8,5 days and 4,4-6,6 days, respectively.

**Key words:** fungicides, boscalid, pyraclostrobin, labour conditions, occupational risk, hygienic regulation.

Стаття надійшла до редакції 2.11.2012 р.

© Браткова О.Ю.

УДК: 613.955/.956:613.7:373+379.8-053.2

**Браткова О.Ю.**

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, кафедра загальної гігієни та екології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## ОЦІНКА РЕЖИМУ ДНЯ ПІДЛІТКІВ ЯК НЕОБХІДНА СКЛАДОВА МОНІТОРИНГУ СТАНУ ЗДОРОВ'Я СУЧАСНИХ ШКОЛЯРІВ

**Резюме.** В ході проведених досліджень було проведено поглиблене вивчення провідних характеристик повсякденної діяльності дітей і юнаків на підставі аналізу її основних режимних елементів. Встановлені кореляційні зв'язки між тривалістю режимних елементів та рівнем здоров'я підлітків.

**Ключові слова:** режим дня, підлітки, здоров'я.

### Вступ

Стан здоров'я підростаючого покоління є найважливішим показником якості життя суспільства та є важливим прогнозом на майбутнє розвитку держави [Капранова, 2009]. Отже, його можна розглядати, як найвищу цінність та критеріальний показник як економічного, так і духовного розвитку суспільства, а також рівня здоров'я населення в цілому.

На тлі складних економічних та екологічних умов нашого часу, падіння якості медичного обслуговування, суттєвих змін у структурі здобуття середньої освіти, зростання ступеня інформаційного навантаження, проблема збереження та зміцнення здоров'я дітей і

підлітків, як найбільш вразливої категорії населення, постає особливо гостро [Берзін, 1998; Кабаева, 2002; Зюзина, 2005]

Здоров'я дітей та підлітків залежить від великої кількості медико-біологічних і соціально-гігієнічних факторів [Кабаева, 2002]. Та найбільшого значення набувають умови та спосіб життя, адже більш як на 50% здоров'я обумовлене саме цими факторами [Кучмаї др., 2000].

В свою чергу спосіб життя залежить від режимних елементів різних видів діяльності учнів [Даниленко, 2003; Гребняк, 2003]. Саме тому, одним із найважливіших компонентів здійснення моніторингу стану здоро-

в'я дітей та підлітків, слід вважати поглиблене вивчення провідних характеристик повсякденної діяльності дівчат і юнаків на підставі аналізу її основних режимних елементів [Берзін, 1998; Сергета, 2006].

Отже, метою дослідження було вивчення повсякденної діяльності підлітків та встановлення зв'язку між основними режимними елементами і станом здоров'я учнів старших класів.

### Матеріали та методи

Дослідження проводились на базі загальноосвітніх навчальних закладів серед 399 учнів, в тому числі у дослідженні приймали участь 203 дівчини та 196 юнаків у віці від 15 до 17 років. Для вивчення режиму дня підлітків та його суб'єктивної оцінки використовувались хронометражний лист та спеціально розроблена анкета. Встановлення зв'язку режимних елементів, що вивчались, зі станом здоров'я учнів проводилось на підставі використання процедури кореляційного аналізу.

### Результати. Обговорення

В ході вивчення режиму повсякденної діяльності дівчат і юнаків були виявлені суттєві відхилення характеру її організації від загальноприйнятих гігієнічних нормативів.

В ході проведених досліджень встановлено, що тривалість нічного сну серед 15-річних дівчат складала менше 5 годин - у 2,0% осіб, від 5 до 6 годин - у 9,8% осіб, від 6 до 7 годин - у 13,7% осіб, від 7 до 8 годин - у 45,1% осіб, понад 8 годин - у 29,4% осіб, серед 15-річних юнаків аналогічні дані реєструвались - відповідно у 2,0%, 8,2%, 16,3%, 38,8% та 34,7% осіб. Водночас тривалість нічного відпочинку серед дівчат у віці 16 років менше 5 годин становила у 1,9% осіб, 5-6 годин - у 15,1% осіб, 6-7 годин - у 34,0% осіб, 7-8 годин - у 35,8% осіб, понад 8 годин - у 13,2% осіб, серед юнаків у віці 16 років - у 10,0%, 14,0%, 30,0%, 36,0% та 10,0% осіб відповідно. Зрештою, серед 17-річних дівчат 3,8% осіб, як правило, спали до 5 годин, 15,1% осіб - від 5 до 6 годин, 37,7% осіб - від 6 до 7 годин, 34,0% осіб - від 7 до 8 годин, 9,4% осіб - понад 8 годин, серед юнаків аналогічні дані становили відповідно 4,0%, 6,0%, 30,0%, 46,0% та 14,0%. Отже, з віком питома вага показників тривалості нічного сну, що вважалась гігієнічно обґрунтованою, знижувалась.

Для більшості учнів було притаманне ігнорування занять ранковою гімнастикою та процедур загартовування. Зовсім не включали до розпорядку власного режиму дня ранкову гімнастику від 40,4% дівчат у віці 15 років до 53,8% дівчат у віці 17 років та від 30,0% юнаків у віці 15 років до 44,0% юнаків у віці 17 років, ніколи не застосовували як елемент режиму своєї повсякденної діяльності процедури загартовування від 58,0% дівчат у віці 16 років до 73,6% дівчат у віці 17 років та від 44,0% юнаків у віці 15 років до 65,3% юнаків у віці 17 років, тобто в обох випадках спостерігались

негативні за своїм змістом тенденції.

Процедури загартовування постійно використовувала ще менша частка досліджуваних осіб, а саме: 3,8% і 4,0% 15-річних дівчат і юнаків, 4,0% і 8,0% 16-річних дівчат і юнаків, 7,5% і 4,1% 17-річних дівчат і юнаків, лише інколи - відповідно 26,9% і 52,0%, 38,0% і 32,0% та 18,9% і 30,6% учнів. Ніколи не застосовували як невід'ємний елемент режиму своєї повсякденної діяльності процедури загартовування від 58,0% до 73,6% дівчат та від 44,0% до 65,3% юнаків.

Час навчальної діяльності в умовах загальноосвітніх закладів серед 15-річних дівчат і юнаків у 5,8% та 2,0% випадків складав понад 9 годин, у 7,7% та 8,2% випадків - 8-9 годин, у 30,8% та 38,8% випадків - 7-8 годин, у 48,1% та 42,9% випадків - 6-7 годин, і лише у 7,7% та 8,2% випадків - менше 6 годин. У віці 16 років тривалість навчальних занять понад 9 годин, реєструвалась серед 2,0% дівчат і 4,1% юнаків, від 8 до 9 годин - серед 15,7% дівчат і 12,2% юнаків, від 7 до 8 годин - серед 45,1% дівчат і 40,8% юнаків, від 6 до 7 годин - серед 35,3% дівчат і 30,6% юнаків, менше 6 годин - серед 2,0% дівчат і 12,2% юнаків. Зрештою, серед 17-річних дівчат і юнаків час навчання у 7,5% та 2,0% випадків складав - понад 9 годин, у 17,0% та 8,0% випадків - 8-9 годин, у 32,1% та 40,0% випадків - 7-8 годин, у 39,6% та 44,0% випадків - 6-7 годин, у 3,8% та 6,0% випадків - менше 6 годин. Таким чином, одержані дані свідчили про наявність ознак суттєвого перевищення встановлених гігієнічними вимогами нормативних параметрів максимально-допустимої тривалості денного перебування учнів у школі.

На підготовку домашніх завдань 23,1% дівчат і 17,6% юнаків у віці 15 років витрачали понад 4 години, 21,2% дівчат і 11,8% юнаків - від 3 до 4 годин, 28,8% дівчат і 27,5% юнаків - від 2 до 3 годин, 19,2% дівчат і 33,3% юнаків - від 1 до 2 годин, 7,7% дівчат і 9,8% юнаків - менше 1 години. Тобто більшість з числа досліджуваних дівчат на виконання домашніх завдань витратила від 2 до 3 годин, натомість більшість з юнаків - відповідно - від 1 до 2 годин. У віці 16 років структурні особливості часу, що витрачався на домашні заняття, мали дещо інший характер. Так, понад 4 години витрачали 19,2% дівчат і 18,0% юнаків. Збільшилась кількість підлітків, що витрачали на підготовку домашніх завдань 3-4 години - 26,9% дівчат і 26,0% юнаків та 2-3 години - 34,6% дівчат і 26,0% юнаків. Зрештою, 1-2 години на виконання домашніх завдань витрачали 15,4% дівчат і 20,0% юнаків, менше 1 години - 3,8% дівчат і 10,0% юнаків. Серед 17-річних підлітків в 18,9% і в 16,0% випадків у дівчат та юнаків сумарний час виконання домашніх завдань становив понад 4 години, в 15,1% і в 8,0% випадків у дівчат та юнаків - від 3 до 4 годин, в 26,4% і в 32,0% випадків - від 2 до 3 годин, в 28,3% і в 32,0% випадків - від 1 до 2 годин (саме така тривалість була переважною) та в 11,3% і в 12,0% випадків - менше 2 годин. Отже, час, що витрачали підлітки на підготовку домашніх завдань, у десятих класах в порівнянні з дев'ятими збільшу-

вався, надалі зменшувались.

Переважною тривалістю часу перебування на свіжому повітрі слід було вважати час у межах менше 1 години. Саме таким він був серед 48,1% дівчат і 48,0% юнаків у віці 15 років, серед 44,2% дівчат і 34,0% юнаків у віці 16 років та серед 45,3% дівчат і 40,0% юнаків у віці 17 років.

Як основні заняття у вільний час серед дівчат слід було відзначити перегляд телевізійних передач, комп'ютерні ігри, спілкування у соціальних мережах інтернету і читання художньої літератури (47,1-64,7%), серед юнаків - як перегляд телевізійних передач, комп'ютерні ігри, спілкування у соціальних мережах інтернету (33,3-36,7%), так і заняття спортом (40,0-44,9%). Значну частину часу, що відводився позанавчальній діяльності, підлітки присвячували перегляду телепередач, а також комп'ютерним іграм та спілкуванню з товаришами за допомогою соціальних мереж інтернету. На перегляд телепередач та користування комп'ютерною технікою понад 4 години впродовж робочого дня витрачали 19,2% дівчат і 17,6% юнаків у віці 15 років, 9,4% дівчат і 6,1% юнаків у віці 16 років та 9,4% дівчат і 4,0% юнаків у віці 17 років. Від 3 до 4 годин на день телевизор дивилися та використовували комп'ютер 7,7% і 7,8% 15-річних, 13,2% і 8,2% 16-річних та 5,7% і 8,0% 17-річних дівчат і юнаків, від 2 до 3 годин на день - 26,9% і 25,5% 15-річних, 32,1% і 30,6% 16-річних та 18,9% і 16,0% 17-річних дівчат і юнаків, від 1 до 2 годин на день - 32,7% і 35,3% 15-річних, 28,3% і 32,7% 16-річних та 37,7% і 48,0% 17-річних дівчат і юнаків. Менше 1 години, що відповідає гігієнічним нормативам, на перегляд телепередач та використання комп'ютера впродовж робочого дня витрачали тільки 13,5% дівчат і 13,7% юнаків у віці 15 років, 17,0% дівчат і 22,4% юнаків у віці 16 років та 28,3% дівчат і 24,0% юнаків у віці 17 років.

Як переважну кількість прийомів їжі для школярів слід було відзначити трьохразове харчування (від 43,4% до 55,8% дівчат та від 44,0% до 56,0% юнаків). Крім того, достатньо вагомою була частка показників, які відзначали двохразове харчування: 30,8% та 3,9% 15-річних дівчат і юнаків, 15,4% та 10,0% 16-річних дівчат і юнаків, 34,0% та 20,0% 17-річних дівчат і юнаків. Таким чином, з віком питома вага школярів, що організовували своє харчування подібним чином, зростала. Цікаво, що лише 1 раз на добу, як правило, приймали їжу 2 дівчини у віці 15 років (3,8%), 2 дівчини у віці 17 років (3,8%) та 1 юнак у віці 15 років (2,0%).

Надзвичайно важливим компонентом режиму повсякденної діяльності і незаперечним чинником, який покращує здоров'я, є рівень рухової активності, що являє собою показник, який характеризує об'єм та кількість локомоцій дитини, тобто пересувань зі зміною центру ваги тіла, за певний проміжок часу [Алифанова, 2002; Сергета, 2006]. В ході проведених досліджень встановлено, що тривалість рухового компонента у добовому бюджеті часу менше 1 години (при нормативних значеннях, що складають 3-4,5 години у дівчат та 3-4 годи-

ни у юнаків) була властива для 19,2% і 20,0% 15-річних дівчат і юнаків, для 15,1% і 6,0% 16-річних дівчат і юнаків та для 20,8% і 8,0% 17-річних дівчат і юнаків, тривалість в межах від 1 до 2 годин - для 23,1% і 42,0% дівчат і юнаків у віці 15 років, для 35,8% і 30,0% дівчат і юнаків у віці 16 років та для 34,0% і 34,0% дівчат і юнаків у віці 17 років, тривалість в межах від 2 до 3 годин - для 21,2% і 14,0% 15-річних дівчат і юнаків, для 28,3% і 34,0% 16-річних дівчат і юнаків та для 17,0% і 20,0% 17-річних дівчат і юнаків, тривалість в межах від 3 до 4 годин - для 13,5% і 14,0% дівчат і юнаків у віці 15 років, для 17,0% і 16,0% дівчат і юнаків у віці 16 років та для 15,1% і 24,0% дівчат і юнаків у віці 17 років, тривалість понад 4 години - для 23,1% і 10,0% 15-річних дівчат і юнаків, для 3,8% і 14,0% 16-річних дівчат і юнаків та для 13,2% і 14,0% 17-річних дівчат і юнаків. Отже, отримані дані засвідчували той факт, що в середньому серед 65-80% досліджуваних дівчат та серед 75-85% досліджуваних юнаків рівень рухової активності не досягав меж гігієнічно-обґрунтованої норми.

Поряд з об'єктивною оцінкою, режим дня підлітків оцінювався з позиції суб'єктивних відчуттів та оціночного ставлення школярів щодо власного самопочуття та режиму повсякденної діяльності. Узагальнюючи дані суб'єктивно-значущої оцінки режиму дня, можна відзначити, що самопочуття учнів наприкінці навчальних днів переважно вважалося задовільним. Натомість погане самопочуття у цей період було властиве для 34,6% і 21,6% 15-річних дівчат і юнаків, для 9,4% і 12,8% 16-річних дівчат і юнаків та для 30,8% і 27,1% 17-річних дівчат і юнаків. Загальне ставлення до власного режиму дня як до напруженого визначили 32,7% і 37,3% дівчат і юнаків у віці 15 років, 34,6% і 35,4% дівчат і юнаків у віці 16 років та 32,1% і 38,8% дівчат і юнаків у віці 17 років, як до дуже напруженого - 7,7% і 9,8% 15-річних дівчат і юнаків, 1,9% і 6,3% 16-річних дівчат і юнаків та 7,5% і 10,2% 17-річних дівчат і юнаків.

Під час проведення кореляційного аналізу отриманих даних, були визначені певні особливості взаємозв'язків рівня здоров'я підлітків та низки досліджених режимних елементів повсякденної діяльності. Так, слід відзначити, що серед дівчат у віці 15 років найбільш тісно з рівнем здоров'я пов'язані тривалість нічного сну ( $r=0,87$ ;  $p<0,01$ ), особливості занять у вільний час (тривалість перегляду телепрограм та користування комп'ютерною технікою) ( $r=-0,68$ ;  $p<0,05$ ), узагальнені суб'єктивні дані щодо оцінки режиму дня, властивого для досліджуваних учениць ( $r=-0,69$ ;  $p<0,05$ ). Натомість серед 16-річних дівчат спостерігався статистично-значущий кореляційний зв'язок характеристик здоров'я та лише даних щодо тривалості нічного сну ( $r=0,95$ ;  $p<0,001$ ). Зрештою, серед дівчат у віці 17 років найбільш тісно з показниками стану здоров'я були пов'язані узагальнені дані щодо тривалості нічного сну ( $r=0,73$ ;  $p<0,05$ ), систематичності занять ранковою гімнастикою ( $r=0,72$ ;  $p<0,05$ ), узагальненої оцінки ступеня напруження режиму повсякденної діяльності ( $r=-0,76$ ;  $p<0,05$ ).

Разом з тим серед юнаків у віці 15 років реєструвались суттєві кореляційні зв'язки між характеристиками рівня здоров'я та даними щодо тривалості щоденного перегляду телепередач та користування комп'ютерною технікою ( $r=-0,91$ ;  $p<0,01$ ). Серед юнаків у віці 17 років спостерігалась та сама ситуація ( $r=-0,83$ ;  $p<0,01$ ). Натомість, для 16-річних юнаків статистично-значущі кореляційні зв'язки були притаманні між характеристиками рівня здоров'я та даними щодо тривалості нічного сну ( $r=0,67$ ,  $p<0,05$ ), характеру шкільного навчання ( $r=-0,58$ ,  $p<0,05$ ), а також особливостями занять у вільний час ( $r=-0,74$ ,  $p<0,05$ ).

Таким чином, найбільш значущий зв'язок з характеристиками рівня здоров'я дівчат, які навчались у старших класах сучасних загальноосвітніх навчальних закладів, мали показники щодо тривалості нічного сну, тривалості перегляду телепрограм та користування комп'ютерною технікою, систематичності занять ранковою гімнастикою та узагальненої оцінки ступеня напруження режиму повсякденної діяльності. Натомість, серед юнаків реєструвались суттєві кореляційні зв'язки між характеристиками рівня здоров'я та даними щодо тривалості щоденного перегляду телепередач та користування комп'ютерною технікою, тривалості нічного сну, а також характером шкільного навчання.

### Список літератури

- Алифанова Л.А. Адаптивний потенціал школярів в залежності від різних режимів діяльності / Л.А. Алифанова // Гігієна і санітарія. - 2002. - № 3. - С. 56-59.
- Берзін В.І. Вплив умов і режиму навчального процесу на функціональний стан і здоров'я учнів / В.І. Берзін // Школа на перетині тисячоліть. - Київ, 1998. - С. 116-124.
- Гребняк Н.П. Фактори ризику для здоров'я дитини // Гігієна населених місць: Збірник наукових праць. - Київ, 2003 - Вип. 41. - С. 330-334.
- Зюзіна Н.Е. Состояние здоровья подростков в экономически "благополучных семьях" / Н.Е. Зюзіна // Гиг. и сан. - 2005. - № 4. - С. 46 - 49.
- Кабаева В.М. Формирование осознанного отношения к собственному здоровью у подростков: автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. психол. наук / В.М. Кабаева - М., 2002. - 31с.
- Капранова Г.В. Упровадження здоров'язберігаючих технологій в педагогічний процес загальноосвітніх шкіл промислового регіону / Г.В. Капранова // Медико-екологічні та соціально-гігієнічні проблеми збереження здоров'я дітей в Україні: збірка тез доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю. - Київ, 2009. - С. 144-147.
- Проблеми формування здорового образу життя у учасників в освітніх закладах / [Кучма В. Р., Демин А. К. і др.] // Гиг. и сан. - 2000. - № 3. - С. 52 - 56.
- Сергета І.В. Гігієнічні аспекти оптимізації позанавчальної діяльності школярів / І.В. Сергета // Гігієнічні та соціально-психологічні аспекти моніторингу здоров'я школярів - Харків: ІОЗДП АМНУ, 2006. - С. 227-229.

**Браткова О.Ю.**

### ОЦЕНКА РЕЖИМА ДНЯ ПОДРОСТКОВ КАК НЕОБХОДИМАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ МОНИТОРИНГА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ СОВРЕМЕННЫХ ШКОЛЬНИКОВ

**Резюме.** Во время исследований было проведено углубленное изучение ведущих характеристик повседневной деятельности девушек и юношей на основе анализа ее основных режимных элементов. Установлены корреляционные связи между продолжительностью режимных элементов и уровнем здоровья подростков.

**Ключевые слова:** режим дня, подростки, здоровье.

**Bratkova O.Y.**

### EVALUATION OF THE DAY REGIMEN ADOLESCENTS AS NECESSARY COMPONENT MONITORING HEALTH OF HIGH SCHOOL STUDENTS

**Summary.** In the course of investigation was in-depth study of the major characteristics of the daily activities of girls and boys on the basis of an analysis of its main elements of regime. Correlation between duration of regime elements and the health level of adolescents have been established.

**Key words:** day regimen, adolescents, health.

Стаття надійшла до редакції 1.11.2012 р.



© Семененко С.И.

УДК: 616-953.2:577.164.18

Семененко С.И.

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова (ул. Пирогова, 56, г. Винница, Украина, 21018)

**L-КАРНИТИН: ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИИ**

**Резюме.** Обзор литературы посвящен применению L-карнитина в педиатрии. Обсуждаются механизмы и особенности действия L-карнитина. Приведены доказательства эффективности и безопасности применения L-карнитина, в частности препарата Агвантар у детей и подростков с различными заболеваниями.

**Ключевые слова:** дети, профилактика, лечение, энергодефицит, L-карнитин, Агвантар.

*Цель исследования:* провести анализ применения препаратов L-карнитина в педиатрии, систематизировать механизм действия и безопасность применения в частности препарата Агвантар у детей и подростков.

Недостаточное потребление микронутриентов, гипоксия различного генеза и как следствие дефицит энергии оказывают негативное воздействие на организм, особенно растущий, формируют высокий риск нарушений возрастного развития и повышенной заболеваемости у детей [Щеплягина, 2009].

Особое место среди патофизиологических факторов занимает тканевая гипоксия, возникающая в результате нарушения процессов биологического окисления, ключевые этапы которого происходят в митохондриях [Леонтьева и др., 2002; Леонтьева, 2004; Брин, 2003; Сухоруков, 2007; Brass et al., 2001]. Митохондриальные нарушения полиморфны и могут иметь различные варианты и степень клинической выраженности: от минимальных до грубых, угрожающих жизни изменений. Результатом тканевой гипоксии являются нарушения синтеза АТФ, транспорта энергии от места продукции к эффекторным структурам клеток, нарушение утилизации энергии АТФ [Сухоруков, 2004; Сухоруков, 2007; Goral, 1998; Loster, 2003].

Многочисленные клинические исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о том, что относительная недостаточность энергетического фона может наблюдаться и у практически здоровых лиц. При этом скрытые нарушения клеточной энергетики могут быстро декомпенсироваться, приводя к снижению активности ферментов митохондриальной дыхательной цепи, вследствие чего возникает широкий спектр метаболических функциональных нарушений, в том числе со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем [Леонтьева и др., 2002; Брин и др., 2003; Бушлаева и др., 2004; Творогова и др., 2009]. Поэтому в настоящее время в лечении различных патологических состояний у детей большое значение придается метаболической терапии. В связи с этим важен поиск и создание безопасных и эффективных лекарственных средств комплексного воздействия на обмен веществ. К таким препаратам относят карнитин - низкомолекулярное соединение, производное аминomásляной кислоты, содержащееся во всех органах, особенно в больших количествах в тканях с необходимостью

высокого энергетического обеспечения - мышцах, миокарде, мозге, печени, почках [Брин, 2003; Копелевич, 2003; Сухоруков, 2004; Брин, 2005; Сухоруков, 2007]. Интересным фактом, свидетельствующим о важнейшей биологической роли карнитина, является его высокое содержание в организме развивающегося плода. Внутриутробно особое значение имеет жирнокислотный тип метаболизма, функционирующий при низком напряжении кислорода в тканях. Именно это обстоятельство предупреждает развитие биоэнергетической гипоксии, но требует большого количества карнитина. По этой причине синтез карнитина в организме плода по мере его роста и развития должен идти в нарастающей прогрессии и, несомненно, находится в тесной взаимосвязи с формирующимися железами внутренней секреции [Копелевич, 2003; Кузин, 2003].

Благодаря наличию в своей структуре асимметрического атома углерода, молекула карнитина может существовать в двух изомерных формах: D- или L-стереоизомеров. В природных источниках обнаружен L-карнитин, и только он биологически эффективен. На важность понимания существенных различий между природным L-карнитином, D-карнитином и рацемическим D,L-карнитином (карнитина хлорид) было указано в ряде экспериментальных и обзорных работ. На основании многочисленных исследований было сделано два важных вывода:

- 1) только L-карнитин проявляет биологическую активность.
- 2) D-карнитин негативно влияет на различные стороны метаболизма.

Так, установлено, что D-карнитин препятствует окислению жирных кислот в митохондриях и образованию энергии, конкурентно ингибирует активное усвоение L-карнитина органами и тканями, а также вызывает нарушение биосинтеза L-карнитина в печени, что приводит к его недостаточности в организме, особенно, в скелетных и сердечной мышцах, вызывая миастению и сердечную аритмию. Следовательно, D-карнитин представляет собой не просто неэффективное или биологически инертное вещество, а скорее вредную и потенциально опасную примесь. Именно поэтому уже в середине 80-х годов перестали применять рацемический карнитина хлорид, и в настоящее время во всем мире используются только препараты на основе L-кар-

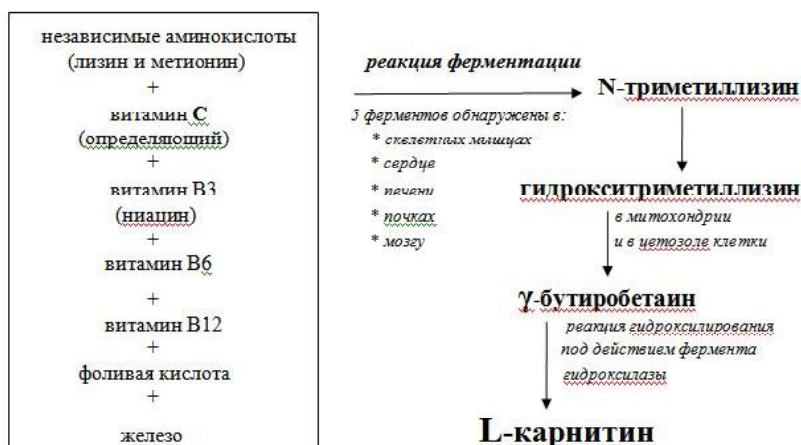


Рис. 1. Биосинтез L-карнитина.

нитина [Ключников, 2007; Brass et al., 2001; Fernando, 2006].

Левокарнитин (L-карнитин) относится к средствам с энерготропным действием. Условно назван витамином роста. По химической природе близок к карнозину, принимающему участие в биохимических процессах в мышечной ткани. Синтезируется в печени, почках и мозговой ткани из аминокислот лизина и метионина с участием витамина С, витаминов В<sub>3</sub> (ниацина), В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, железа, а также 5 различных ферментов, в плазме крови присутствует в свободной форме и в форме ацилкарнитиновых эфиров [Копелевич, 2003; Кузин, 2003; Ключников и др., 2007].

При нехватке хотя бы одного из этих веществ, производство L-карнитина в организме сокращается (рис. 1).

L-карнитин является главным кофактором метаболизма жирных кислот в сердце, печени и скелетных мышцах, играет роль основного переносчика длинноцепочечных жирных кислот (пальмитиновой и др.) из цитоплазмы в митохондрии, где происходит их бета-окисление до ацетил-КоА, который является субстратом для образования АТФ в цикле Кребса. Способствует выделению из цитоплазмы метаболитов и токсических веществ, улучшает метаболические процессы, повы-

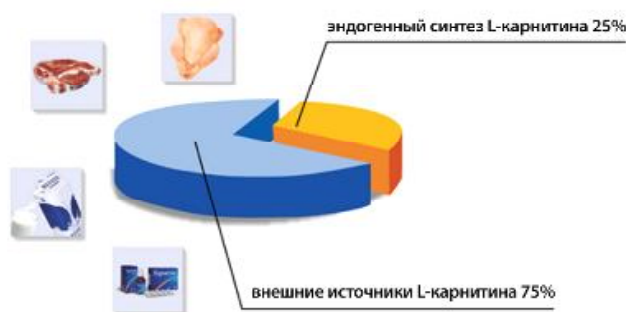


Рис. 2. Источники L-карнитина.

шает работоспособность, аппетит, ускоряет рост, вызывает увеличение массы тела при гипотрофии, снижает функциональную активность щитовидной железы, способствует нормализации основного обмена при гипертиреозе. Уменьшает симптомы физического и психического перенапряжения, оказывает нейро-, гепато- и кардиопротекторное действие, способствует уменьшению ишемии миокарда и ограничению постинфарктной зоны, снижает содержание в крови холестерина, стимулирует клеточный иммунитет. Устраняет функциональные нарушения нервной системы у больных хроническим алкоголизмом при синдроме аб-

стиненции, оказывает положительное влияние на дистрофические изменения сосудов сетчатки. При интенсивной физической нагрузке и занятиях спортом L-карнитин увеличивает выносливость, повышает порог болевой чувствительности, способствует уменьшению объема жировой ткани, оптимизирует работу скелетной мускулатуры и сердечной мышцы, повышает концентрацию внимания [Леонтьева, 2002; Копелевич, 2003; Кузин, 2003; Брин, 2005; Ключников, 2007; Brass et al., 2001].

В норме в организм человека L-карнитин поступает из мяса, рыбы, птицы, молока, сыра, творога. L-карнитин содержится во всех органах, особенно в больших количествах в тканях, требующих высокого энергетического обеспечения - мышцах, миокарде, мозге, печени, почках. Потребность в L-карнитине индивидуальна (обычно 200-500 мг в сутки для взрослого человека), а при умственных, физических и эмоциональных нагрузках, заболеваниях и функционально особых состояниях (стресс, беременность, кормление грудью, занятия спортом и т.п.) повышается в 4-20 раз [Кузин, 2003]. Эндогенный синтез у взрослого человека обеспечивает только около 10-25 % потребности организма в L-карнитине и требует участия витаминов С, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, фолиевой кислоты, железа, ряда аминокислот и ферментов [Ключников, 2005; Fernando, 2006]. При дефиците хотя бы одного из компонентов может развиваться недостаточность L-карнитина с её многообразными системными проявлениями [Кузин, 2003; Fernando, 2006].

Потребность в L-карнитине индивидуальна, а при умственных, физических и эмоциональных нагрузках повышается в 4-20 раз (рис. 2). Обычный пищевой рацион, включающий продукты животного происхождения, покрывает потребность в L-карнитине лишь на 25 %, поэтому очевидна необходимость использования дополнительных источников L-карнитина для обеспечения оптимальной физиологической потребности [Кешишян, 2002; Копелевич, 2003; Кузин, 2003].

Дети раннего возраста особенно чувствительны к недостаточности L-карнитина. Биосинтез L-карнитина у них резко ограничен в связи с небольшой мышечной массой [Кешишян, 2002; Ключников, 2007]. Кроме того, на активность эндогенного синтеза существенно влияет функциональное состояние печени и почек, а выведение карнитина из организма значительно усиливается при интеркуррентных заболеваниях, дисфункции почечных канальцев, расстройствах деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушениях вскармливания, различных стрессовых ситуациях. Это обуславливает именно у детей раннего возраста особенно у недоношенных и детей с малой массой тела высокий риск развития карнитиновой недостаточности. При этом обычный пищевой рацион не обеспечивает возрастающие потребности в L-карнитине, что предопределяет необходимость использования его дополнительных источников [Николаева, 2002; Копелевич, 2003].

По данным многих клинических исследований, основными клиническими признаками дефицита L-карнитина являются быстрая утомляемость, снижение работоспособности; мышечная слабость, гипотония и гипотрофия, отставание физического развития; задержка психомоторного развития, снижение успеваемости в школе, сонливость или раздражительность; нарушение функции сердца вплоть до кардиомиопатии; увеличение размеров печени и нарушение ее функции [Николаева, 2002; Брин, 2005; Сухоруков, 2004; Ключников, 2007; Goral, 1998; Fernando, 2006]. Частые инфекционные заболевания - являются следствием развивающихся нарушений энергетического обмена и метаболизма липидов и связанных с ними расстройств других видов обмена веществ [Ключников и др., 2005].

Недостаточность L-карнитина может быть вызвана различными причинами.

Первичный дефицит связан с генетически детерминированным аутосомно-рецессивным дефектом L-карнитина, что проявляется резкой мышечной слабостью и гипотонией, тяжелой кардиомиопатией, жировой дистрофией печени и почек.

Вторичный дефицит L-карнитина встречается гораздо чаще. Он может быть обусловлен: недостаточным поступлением L-карнитина с пищей - при нарушениях вскармливания, диетотерапии, парентеральном питании и др.; ограниченной способностью к биосинтезу L-карнитина - у детей раннего возраста, особенно недоношенных, с малой массой тела, страдающих гипотрофией; нарушением всасывания L-карнитина в желудочно-кишечном тракте, его потерей через почечный канальцы - при рахите, целиакии, муковисцидозе, болезнях почек; активным выведением с мочой конъюгатов L-карнитина с токсичными органическими кислотами - при наследственных органических ацидемиях, болезнях транспорта и окисления жирных кислот, энцефалопатии Рейе (после приема салицилатов), у больных с эпилептическими синдромами на фоне лечения

препаратами вальпроевой кислоты; высокой потребностью в L-карнитине, вследствие большой значимости в окислении жирных кислот для обеспечения необходимого уровня синтеза АТФ - при кардиомиопатии, фиброэластозе и других заболеваниях сердца; расстройствами тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования - при митохондриальных болезнях (синдромах Кернса-Сейра, MELAS, прогрессирующей офтальмоплегии и др.).

Нарушения клеточного энергообмена, в том числе за счет недостаточности L-карнитина, ведут к широкому спектру клинических проявлений. Эти проявления зависят от степени вовлеченности в патологический процесс различных тканей и органов - от умеренного повышения утомляемости до тяжелых энцефалопатий и полиневропатий при поражении нервной системы, от умеренных нарушений ритма до дилатационных кардиомиопатий в кардиологии, от слабовыраженной мышечной слабости до грубых миопатических изменений в миологии. То же может проявляться и в других системах организма и, соответственно, представлять интерес для медицинских специалистов самых различных областей - неонатологов, педиатров, нефрологов, урологов, отоларингологов, пульмонологов, кардиологов, спортивных врачей, андрологов и др. Лечение метаболических расстройств - одна из сложных проблем современной медицины. Много лет активного исследования метаболической роли L-карнитина "патогенетически" оправдывает его применение при различных патологических состояниях, как у взрослых, так и у детей, в том числе у новорожденных [Копелевич, 2003; Кузин, 2003].

Целесообразность практического применения L-карнитина неоднократно обсуждалась в научных обзорах и лекциях [Ahmad et al., 1994; Brass et al., 2001].

Действительно, в настоящее время мировая наука располагает обширным фактическим материалом о возможном применении L-карнитина при психоневрологических и соматических заболеваниях, острых и хронических состояниях, при проведении хирургических вмешательствах и в спортивной медицине. В последние годы большое внимание уделяется применению L-карнитина в педиатрии. К сожалению, классических двойных слепых плацебоконтролируемых исследований в Украине пока не проводили. Тем не менее накопленный клинический опыт свидетельствует о необходимости детального изучения возможности широкого практического использования L-карнитина у детей. Приведем несколько примеров.

В исследовании В. J. Taylor, С. M. Vonner и соавторов [1995] была показана эффективность парентерального введения L-карнитина недоношенным детям. У новорожденных с низкой массой тела определялись жировой обмен, потребность в питательных веществах, концентрация плазменного и эритроцитарного L-карнитина. Новорожденные, получавшие L-карнитин, име-

ли более высокий уровень плазменного L-карнитина, чем дети в контрольной группе. Кроме того, вес новорожденных в основной группе превышал таковой в контрольной уже к концу второй недели.

При патологической гипербилирубинемии новорожденных на фоне приема L-карнитина (60-150 мг/кг/сутки в течение 14-28 дней) в составе комплексной консервативной терапии отмечены достоверно более быстрое обратное развитие желтухи, увеличение среднесуточной прибавки массы, коэффициента усвоения белка и общего белка сыворотки крови в более ранние сроки, высокие темпы снижения непрямого билирубина в крови [Taylor, 1995].

Положительный эффект метаболической терапии, включавшей L-карнитин, на показатели сердечно-сосудистой системы был отмечен Л.К. Баженовой и соавт. у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением нервной системы [Баженова, 2003].

Эффективность L-карнитина при перинатальных поражениях нервной системы показана также Г.Н. Буслаевой и соавт. [Буслаева и др., 2002].

Е.С. Кешишян и Г.А. Алямовская при обследовании 200 недоношенных (масса тела при рождении - менее 1500 г) детей без признаков органического поражения центральной нервной системы (ЦНС) отметили улучшение физического и психомоторного развития на фоне приема L-карнитина, особенно у детей с массой тела при рождении менее 1000 г (динамика массы тела, показателей в речевой и познавательной сфер, эмоционального реагирования и восстановление мышечного тонуса) [Кешишян, 2002].

Н.А. Геппе показана эффективность L-карнитина в реабилитации детей после перенесенных острых респираторных заболеваний [Геппе, 2010].

Применение L-карнитина у часто болеющих детей позволило не только нормализовать клеточный энергообмен, но восстановить изначально значительно истощенные механизмы вегетативной регуляции. При этом у детей отмечена минимизация предъявляемых жалоб, улучшение сна и аппетита, исчезновение или уменьшение выраженности ряда клинических признаков заболеваний, нормализация лабораторных показателей; повышение устойчивости к физическим и интеллектуальным нагрузкам [Ключников и др., 2005].

И.Л. Брин и соавт. проведено многолетнее исследование клинико-функциональных показателей развития 170 детей разного возраста (от первых месяцев жизни до 18 лет) с перинатальным неблагополучием в анамнезе и различными исходами поражения нервной системы при добавлении L-карнитина к комплексной общепринятой терапии. Дозу препарата подбирали индивидуально с учетом возраста и состояния ребенка. Препарат назначали с учетом физиологической суточной биоритмической активности в первой половине дня. Длительность курсов определяли по состоянию пациентов в каждом случае индивидуально, но не менее 1

мес. Обнаружено положительное действие L-карнитина в разных сферах нервно-психического реагирования за счет улучшения нейродинамических процессов, их активации, переключаемости и регуляции, что обеспечивает повышение устойчивости к физическим, интеллектуальным и эмоциональным нагрузкам. Действие препарата неспецифично, проявляется в небольших дозах и при разных патологических состояниях нервной системы, что свидетельствует, по мнению авторов, о его нейромодулирующих свойствах. Наиболее выраженное положительное действие препарата отмечено при длительном применении (несколько месяцев без перерыва), особенно в случаях повышенной истощаемости, психофизических перегрузок и при грубых органических поражениях нервной системы [Брин, 2003; Брин, 2005].

Uzun N. и соавт. исследовали 51 ребенка с сахарным диабетом I типа для установления частоты периферической нейропатии с помощью электромиографии. Группе детей с выявленными патологиями проводилось лечение L-карнитином в дозе 2г/м<sup>2</sup>/сут в течение 2 месяцев. По истечении терапии детям вновь проводилась электромиография. Исследование показало, что раннее начало применения L-карнитина может быть более эффективным в лечении субклинической периферической и автоматической нейропатии [Uzun et al., 2005].

В работах Н.К. Сухотиной и соавт. представлены данные о ноотропной активности L-карнитина при лечении детей с гиперкинетическими и неврозоподобными расстройствами. Авторы также считают L-карнитин препаратом выбора при психосоматических и невротических расстройствах с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, причем высокие дозы в течение 2-3 мес и более показаны для развития или восстановления утраченных вследствие органического поражения ЦНС функций, а поддерживающая терапия - при нестабильном состоянии с использованием небольших и средних доз [Сухотина и др., 2004].

Опыт использования L-карнитина при идиопатических и митохондриальных кардиомиопатиях у детей обобщен в работах И.В. Леонтьевой и соавт. Показано, что при использовании L-карнитина восстанавливается содержание АТФ и креатинфосфата, снижается частота аритмий, улучшается потребление кислорода митохондриями и увеличивается сократительная способность миокарда без увеличения давления в левом желудочке. Это также явилось основанием для применения препаратов карнитина не только у детей с кардиомиопатиями но и у взрослых больных с инфарктом миокарда, нарушениями сердечного ритма [Леонтьева, 2002; Леонтьева и др., 2002; Леонтьева, 2004].

Положительные изменения в психоэмоциональном состоянии, моторике, контактах, внимании, манипулятивной деятельности и поведении детей с разными

формами эпилепсии описаны при комплексной энерготропной терапии, включающей L-карнитин (20-30 мг/кг), коэнзим Q10 (30-60 мг/кг) и янтавит (10 мг/кг) [Пивоварова и др., 2003].

Эффективность L-карнитина также показана у детей с хронической почечной недостаточностью с длительным применением гемодиализа [Ahmad, 1994; Schreiber, Lewis, 2001].

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Таким образом, достижения современной науки свидетельствуют о целесообразности применения L-карнитина для лечения и профилактики различных заболеваний у детей.

В настоящее время в Украине появился новый источник L-карнитина - лекарственный препарат АГВАНТАР, зарегистрирован компанией "Эрсель Фарма". Регистрационное удостоверение UA/11554/01/01.

Для удобства применения и дозирования у детей АГВАНТАР выпускается в форме раствора для перорального применения во флаконах по 30 мл и 100 мл. 1 мл раствора содержит левокарнитина 200 мг. Точная дозировка препарата проводится с помощью шприца или мерного стаканчика, вложенного в упаковку.

АГВАНТАР применяют в случаях, когда организму требуется энергетическая поддержка:

- у недоношенных детей;
- при гипербилирубинемии;
- в период реабилитации после болезней (ОРВИ, гриппа и др.);
- при астеническом синдроме;
- в период высоких эмоциональных и умственных нагрузок;
- при повышенных физических нагрузках и занятиях спортом;
- в комплексной терапии у детей, страдающих вегето-сосудистой дистонией;
- в комплексной терапии у детей с сердечно-сосудистой недостаточностью, кардиомиопатией;
- с хронической почечной недостаточностью с длительным применением гемодиализа.

В завершение обзора представленных в литературе данных об итогах и перспективах применения L-карнитина в педиатрии, следует отметить, что в настоящее время лекарственные средства содержащие L-карнитин в частности препарат АГВАНТАР является одним из немногих препаратов метаболического ряда, не только разрешённых, но и рекомендованных к клиническому применению.

### Список литературы

- Баженова Л.К. Лечение постгипоксической кардиопатии у новорожденных на втором этапе выхаживания / Л.К. Баженова, А. Букейр, М.В. Нароган // Педиатрич. Фармакол. - 2003. - № 1(3). - С. 57-59.
- Брин И. Л. Элькар (20% раствор L-карнитина) в педиатрии / И. Л. Брин. - Научный обзор. - М., 2003. - 36 с.
- Брин И.Л. Элькар в комплексной терапии нарушений нервно-психического развития детей с последствиями перинатальных поражений мозга / И.Л. Брин, М.Л. Дунайкин, О.Г. Шейнкман // Вопр. совр. Педиатр. - 2005. - № 4(1). - С. 32-39.
- Буслаева Г.Н. Эффективность метаболического препарата Элькар при гипоксически-ишемических поражениях ЦНС у новорожденных / Г.Н. Буслаева, Г.Д. Першина, И.М. Донин // XI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". - М.: 2004. - С. 212-214.
- Геппе Н.А. Эффективность L-карнитина в реабилитации детей после перенесенных острых респираторных заболеваний / Н.А. Геппе // Вопросы практической педиатрии. - 2010. - Т. 5, № 2. - С.50-56.
- Диагностика и лечение митохондриальной дисфункции при кардиомиопатиях у детей (пособие для врачей) / [Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Сухоруков В.С. и др.]. - М.: 2002. - С. 312 с.
- Кешишян Е.С. Перспективы применения L-карнитина у недоношенных маловесных детей / Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская // I Всероссийский конгресс "Современные технологии в педиатрии и детской хирургии". - М.: 2002. - С. 178-179.
- Ключников С.О. Комплексная терапия (Элькар и Пантогам), состояние здоровья часто болеющих детей и активность ферментов лимфоцитов / Ключников С.О. // XII Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" / С.О. Ключников, Т.Н. Накостенко, В.С. Сухоруков. - М.: 2005. - С. 409-410.
- Ключников С.О. Перспективы применения L-карнитина в педиатрии / С.О. Ключников // Педиатрия, приложение Consilium medicum. - № 2. - 2007. - С. 143-146.
- Копелевич В. М. Чудо Карнитина / В. М. Копелевич. - М.: Генезис. - 2003. - 80 с.
- Коррекция соматической патологии на фоне очагов хронической инфекции, акцент на эффективность энерготропной терапии / [Творогова Т. М., Захарова И. Н., Коровина Н. А. и др.] // Consilium Medicum. - Педиатрия. - 2009. - № 3. - С. 109-114.
- Кузин В. М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике) / В. М. Кузин // Российский Медицинский Журнал. - 2003. - Т. 11, № 10. - С. 5-9.
- Ленинджер А. Основы биохимии / А. Ленинджер / Под ред. В. А. Энгельгардта. - М.: Мир, 1985. - 230 с.
- Леонтьева И. В. Лечение сердечной недостаточности у детей / И. В. Леонтьева // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. - 2004. - № 1(2). - С. 72-80.
- Леонтьева И. В. Роль L-карнитина в метаболизме миокарда и возможности его применения для лечения заболеваний сердца: научный обзор / И. В. Леонтьева. - М.: 2002. - 32 с.
- Митохондриальные нарушения при эпилепсии у детей / [Пивоварова А.М., Сухоруков В.С., Белоусова Е.Д. и др.] // II Российский конгресс "Современные технологии в педиатрии и детской хирургии". - М.: 2003. - С. 169.
- Николаева Е. А. Общие принципы коррекции энергетической недостаточности и дефицита карнитина у детей / Е. А. Николаева // I Всероссийский конгресс "Современные технологии в педиатрии и детской хирургии". - М.: 2002. - С. 129.

- Опыт применения ноотропов при пограничных психических расстройствах у детей / [Сухотина Н.К., Крыжановская И.Л., Коновалова В.В., Куприянова Т.А.] // Психиатр. и психофармакотер. - 2004. - № 6(6). - С. 298-301.
- Сухоруков В. С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии / В. С. Сухоруков // Рациональная фармакотерапия. - 2007. - № 2. - С.40-47.
- Сухоруков В. С. Нарушение клеточного энергообмена у детей / В. С. Сухоруков, Е. А. Николаева // М. - Атес Медика Софт. - 2004. - 79 с.
- Щеплягина Л. А. Новые возможности коррекции дефицитных состояний у детей / Л. А. Щеплягина // Consilium Medicum.-Педиатрия. - 2009. - № 3. - С. 17-19.
- Consensus Group Statement: Role of carnitine in treating renal dialysis patients / [Ahmad S., Brass E., Hoppel C. et al.] // Dial Transpl. - 1994. - Vol. 23. - P. 177-81.
- Effects of parenteral L-carnitine supplementation on fat metabolism and nutrition in premature neonates / [Taylor B.J., Bonner C.M., De Brie K.L. et al.] // J Pediatr. - 1995. - Vol. 126, № 2. - P. 287-292.
- Fernando S. "Carnitine Deficiency" / S. Fernando. - 2006. - 344 p.
- Goral S. Levocarnitine and muscle metabolism in patients with endstage renal disease / S. Goral // J Ren Nutr. - 1998. - Vol. 8. - P. 118-121.
- Intravenous L-carnitine increases plasma carnitine, reduces fatigue, and may preserve exercise capacity in hemodialysis patients / Brass E.P., Adler S., Sietsema K.E. [et al.] // Am J Kidney Dis. - 2001. - Vol. 37. - P. 1018-1028.
- Loster H. Carnitin and cardiovascular diseases / H. Loster // Ponte Press Verlags-GmbH. - Bochum. - 2003. - 128 p.
- Peripheric and automatic neuropathy in children with type 1 diabetes mellitus: the effect of L-carnitine treatment on the peripheral and autonomic nervous system / [Uzun N., Sarikaya S., Uluduz D., Aydin A.] // Electromyogr Clin Neurophysio. - 2005. - Vol. 45, № 6. - P. 343-351.
- Rizzon P. L-carnitine in the treatment of left ventricular dysfunction in post-infarction / P. Rizzon, S. Illiceto // Cardiologia. - 1995. - Vol. 12. - P. 41-43.
- Schreiber B. Management of carnitine deficiency in ESRD patients undergoing dialysis: challenges and considerations / B. Schreiber, V. Lewis // Dial Transplantat. - 2001. - Vol.30. - P. 207-212.

**Семененко С.І.**

**L-CARNITIN: ДОСВІД ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ В ПЕДІАТРІЇ**

**Резюме.** Огляд літератури присвячений застосуванню L-карнітину в педіатрії. Обговорюються механізми та особливості дії L-карнітину. Приведені докази ефективності і безпеки застосування L-карнітину особливо препарату Агвантар у дітей та підлітків з різними захворюваннями

**Ключові слова:** діти, профілактика, лікування, енергодефіцит, L-карнітин, Агвантар.

**Semenenko S.I.**

**L-CARNITINE: EXPERIENCE AND PROSPECTS OF APPLICATION IN PEDIATRICS**

**Summary.** Review of the literature deals with the use of L-carnitine in pediatrics. The mechanisms and characteristics of the L-carnitine. Are evidence of the efficacy and safety of L-carnitine, in particular drug Agvantar in children and adolescents with various diseases.

**Key words:** children, prevention, treatment, energy deficiency, L-carnitine, Agvantar.

Стаття надійшла до редакції 05.11.2012р.

© Волощук Н.І.

УДК: 615.015:612.01+612.667

**Волощук Н.І.**

Кафедра фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

**ВПЛИВ СТАТІ ТА ВІКУ НА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ТА ВІДПОВІДЬ НА ДІЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**Резюме.** Стать та вік разом із генетичним поліморфізмом є ендогенними факторами, які формують різну схильність до захворювань, а також зумовлюють реакцію на лікарські засоби, розвиток небажаних реакцій та токсичності. Жінки є більш чутливими до дії наркотичних анальгетиків, антидепресантів-інгібіторів МАО, нейрореплетиків, антихолінестеразних та антиретровірусних препаратів. Водночас антиангінальна дія метопрололу, імуносупресивна дія кортикостероїдів та циклоспорину, антитромботична дія аспірину і клопідогрелю більш виразно проявляється у чоловіків, ніж у жінок. Неабияк роль статеві чинники відіграють також у проявах небажаної дії лікарських засобів. Серед молекулярних механізмів вікової та статевої детермінації формування відповіді на дію лікарських засобів та ксенобіотиків обговорюються детермінація розподілу рецепторів та ферментів метаболізму ксенобіотиків. Встановлення ролі вікових та статевих факторів у фармакодинаміці лікарських засобів, з'ясування їх сутності на біохімічному і клінічному рівнях сприятиме розробці принципів цілеспрямованої регуляції фармакологічної активності препаратів, а також прогнозуванню ефективності фармакотерапії у пацієнтів різної статі та віку.

**Ключові слова:** статеві та вікові відмінності, фармакодинаміка, біотрансформація, цитохром P450, рецептори.

**Вступ**

Одним із пріоритетних напрямків підвищення ефективності та безпечності лікування є персоналізація фар-

макотерапії, оскільки саме такий підхід враховує вплив різних генетичних, метаболічних та середовищних чин-

ників, які в значній мірі визначають реакцію організму на лікарські засоби [Кукес, Сичев, 2010]. В клінічній практиці постійно доводиться зустрічатись з віковими та статевими відмінностями, які поряд з генетичним поліморфізмом є провідними чинниками у формуванні індивідуальної варіабельності виразності терапевтичного ефекту, виникнення небажаних дій і токсичності.

Метою роботи було проаналізувати літературні дані щодо впливу вікових і статевих чинників на схильність організму до виникнення певних захворювань, а також на фармакокінетику та біотрансформацію лікарських засобів, їх фармакодинамічні ефекти та токсичність.

Статевий диморфізм функцій - це фундаментальна біологічна детермінанта, яка сформувалась еволюційно і відображає різне біологічне призначення жіночого та чоловічого організмів. Вона забезпечує більш ефективне виживання та пристосування виду, порівняно з одностатевими організмами. Сексуальний диморфізм проявляється практично на всіх рівнях організації організму, тобто на поведінковому, анатомічному, фізіологічному, біохімічному і молекулярному. Ці відмінності можуть бути викликаними як статевою детермінацією експресії генів, яка виникає вже на початкових стадіях розвитку плода, так і внаслідок імпринтингу, чи дії активуючих факторів, але, частіше за все, комбінацією всіх механізмів. Імпринтинг стероїдними та іншими гормонами відбувається в критичний період розвитку організму і носить незворотний характер. На відміну від цього, активуючий диморфізм, не пов'язаний з критичними періодами розвитку організму, носить зворотний характер і може виникати багато разів за життя. Не менш важливою є проблема вікової детермінації функцій, адже закладена в геномі програма визначає перебудову фізіологічних функцій та біохімічних процесів на кожному етапі онтогенезу.

Статеві та вікові чинники відіграють суттєву роль у поширеності та виразності захворювань. Так, рівень гомоцистеїну, холестерину, ліпопротеїнів низької щільності і тригліцеридів є вищим у осіб похилого віку, порівняно з молодими особами, причому у чоловіків ці показники є вищими, ніж у жінок [Вікторов, 2007; Dutta et al., 2009], що і обумовлює більшу частоту судинних катастроф у осіб старшого віку та у чоловіків, порівняно з жінками [Schwartz, 2003; Prudova et al., 2007]. Відомо, що на ішемічну хворобу серця частіше хворіють чоловіки, хоча смертність на 1 році після інфаркту у жінок більша [Novack et al., 2008]. Водночас, жінки починають хворіти на ІХС та страждають від її ускладнень (в т.ч. інфаркту міокарда) пізніше, ніж чоловіки [Davis, Pharm, 1998]. Судинні ураження головного мозку (інсульт) у жінок зустрічаються менше, ніж у чоловіків, і в більш старшому віці [Gonzales et al., 2009; Sacco et al., 2009]. Проте жінки після досягнення статевозрілого віку виявляють вдвічі більшу схильність до депресій, і втричі частіше страждають від мігрені, ніж чоловіки [Weller, Weller, 2006]. Захворювання, що супроводжуються втра-

**Таблиця 1.** Статеві відмінності в активності деяких ферментів цитохрому P450 у щурів.

| Ізофермент | Стать         | Джерело  |
|------------|---------------|--|
| 2A1        | F>M           | [Imaoka et al., 1991; Shimada, Yamazaki, 1994]                     |
| 2C7        | F>M           | [Bandiera et al., 1996]  |
| 2C11       | M             | [Gen-Fu Chen, 1997; Imaoka et al., 1991]                           |
| 2C12       | F             | [Imaoka et al., 1991; Waxman et al., 1989]                         |
| 2C13       | M             | [Bandiera et al., 1996]  |
| 2E1        | F>M           | [Waxman et al., 1989]  |
| 3A1        | M             | [Ribeiro, Lechner, 1992]   |
| 3A2        | У молодих F>M | [Mahnke et al., 1997; Imaoka et al., 1991; Ribeiro, Lechner, 1992] |
| 3A9        | F>M           | [Mahnke et al., 1997]  |
| 3A23       | M>F           | [Imaoka et al., 1991]  |
| 4A2        | M             | [Imaoka et al., 1991]  |
| 2B1        | M>F           | [Suzuki et al., 2006]  |

тою слуху, частіше вражають чоловіків, чим осіб протилежної статі, а дегенеративні захворювання м'язової тканини і остеопорозів - жінок, особливо після 60 років. Аутоімунні захворювання сполучної тканини частіше виявляються у жінок [Davis, 1998]. Жінки більш часто, ніж чоловіки звертаються за медичною допомогою, в тому числі і з приводу болів в спині, що супроводжується тимчасовою втратою працездатності [Подчуфарова, 2010; Rubin, 2007]. Хоча розповсюдженість хронічного болю (тривалістю більше 1 року) не має статевих відмінностей [Hill et al., 2004]. Захворювання, пов'язані із порушеннями пуринового обміну (подагра), є в більшій мірі "чоловічим" захворюванням. Рак легень, нирок, сечового міхура і підшлункової залози теж більше вражає чоловічу стать, в той час як рак щитовидної залози - жіночу [Bren, 2005].

Статеві та вікові фактори є суттєвими також і в формуванні відповіді на дію лікарських засобів. Зокрема, сила знеболюючої дії наркотичних анальгетиків - агоністів мю-, і особливо, капа-опіоїдних рецепторів (морфін, пентазочин) у жінок є вищою, ніж у чоловіків, проте у жінок їх ефект розвивається більш повільно [Sarton et al., 2000; Holdcroft, 2002; Cepeda et al., 2003]. Modjtahedi et al. [2006] показали більшу чутливість ВІЛ-позитивних жінок до дії антиретровірусного препарату саквінавіру. В роботі Сосо, Чу [2006] показано, що бета-блокатор метопролол проявляв більш виразний антиангінальний ефект у чоловіків, ніж у жінок. Статеві зрілі жінки краще реагують на антидепресанти-інгібітори MAO, ніж на трициклічні препарати. У чоловіків та жінок в постменопаузі - спостерігається протилежна картина. Імуносупресорний ефект кортикостероїдів та циклоспорину, а також антитромботична дія аспірину менш виразні у жінок порівняно з чоловіками [Davis, 1998; Hobson et al., 2009; Meisel et al., 2010; Takakuwa et al., 2010]. Сильніша антипсихотична

**Таблиця 2.** Статеві відмінності активності ферментів цитохрому P450 у людей.

| Ферменти  | Стать | Джерело   |
|---|-------|---|
| CYP 1A2, 2A2<br>CYP 2C11,<br>CYP 3A2,<br>CYP 2C13 | M>F   | [Davis, 1998; Ohhira et al., 2006; Pampori, Shapiro, 1999; Chen et al., 2006] |
| CYP2C19,<br>CYP2D6, CYP2E1                        | M>F   | [Davis, 1998; Tanaka, 1999; Ishizawa et al., 2005]                            |
| CYP 2C12, CYP<br>2C7, CYP 2A1                     | F>M   | [Ohhira et al., 2006; Pampori, Shapiro, 1999]                                 |
| CYP 3A4   | F>M   | [Chen et al., 2006; Zhu Zhao-Qian Liu et al., 2003]                           |
| Ферменти II фази<br>глюкуронування                | M>F   | [Розен и др., 1991; Tanaka, 1999]   |

**Таблиця 3.** Секс-специфічний розподіл рецепторів.

| Рецептори   | Стать                                   | Джерело  |
|---|---|--|
| Дофамінові (D2)   | F>M                                     | [Sarton et al., 2000; Kaasinen et al., 2001]                                   |
| ГАМК  | F>M, в фазу еструсу рівень підвищується | [Lynch et al., 2002]   |
| Капа-опіоїдні,<br>Мю-опіоїдні                               | F>M                                     | [Holdcroft 2003; Lynch et al., 2002; Sarton et al., 2000; Cepeda et al., 2003] |
| Серотонінові<br>(5HT2)                                      | F>M                                     | [Bies et al., 2003]  |
| γ-рецептор, що активується пролифератором пероксисом (PPAR) | M>F                                     | [Jalouli et al., 2002]   |

дія та більша кількість побічних ефектів у жінок виявляють нейролептики левомепромазин та флушпірилен [Barbui et al., 2005], а також антихолінестеразні препарати - фізостигмін [Wang et al., 2000]. Водночас, жінки менш чутливі до дії рекомбінантного еритропоетину, ніж чоловіки [Ifudu et al., 2001].

Роль статевих чинників відіграє важливу роль у провахах небажаної дії ліків. Жінки виявляли більшу схильність до небажаних ефектів при прийомі гіпотензивних засобів [Montastruc et al., 2002; Середя et al., 2003], діуретиків, блокаторів кальцієвих каналів, діоксину [Onder et al., 2002; Lee, Chan, 2006]. Вони також частіше потерпають від серйозних порушень серцевого ритму (подовження інтервалу QT) за умов призначення антиаритмічних засобів - хінідину соталолу, антигістамінних засобів терфенадину та астемізолу (гісманалу) та шлунково-кишкового прокінетика цизаприду, стосовно якого були описані навіть випадки смерті, переважно, осіб жіночої статі [Davis, 1998]. У осіб цієї статі швидше формується наркотична залежність до опіоїдів, а її лікування є менш успішним [Громов та ін., 2002]. У осіб старше 60 років зростає ризик пригнічення дихання при застосуванні опіоїдних анальгетиків [Середя et al., 2003]. Статеві та вікові відмінності є притаманними не лише для наркотичних анальгетиків, але і лікарських засобів інших фармаколо-

гічних груп [Franceschi et al., 2008].

Відмінності в фармакодинаміці можуть бути зумовленими статевим та віковим диморфізмом в активності метаболізуючих ферментів печінки (табл. 1 та 2), зокрема, існуванням численних ізоформ CYP450, експресія яких регулюється секс-залежним рівнем секреції соматотропного гормону гіпофізу. У осіб жіночої статі переважають ферменти 2A1; 2C7; 2C12; 2E1; 3A та 3A9, а у осіб чоловічої статі - 2C11; 2C13; 3A1; 3A23; 4A2 [Ohhira et al., 2006; Chen et al., 2006]. В той же час, активність ізоформи цитохрому P450 2C19 змінюється в залежності від віку, що суттєво відображається на фармакологічній активності омепразолу, який є одним із субстратів цього цитохрому [Ishizawa et al., 2005].

Молекулярні механізми вікової та статевої детермінації формування відповіді на дію лікарських засобів та ксенобіотиків. Гендерні відмінності фармакокінетики різних ксенобіотиків, в тому числі і лікарських засобів, описані як для тварин, так і для людей [Morris et al., 2003; Li et al., 2007]. Ці відмінності стосуються фармакокінетики і включають абсорбцію, розподіл, метаболізм і секрецію [Резников, 2009; Вознесенский, 2012; Harris et al., 1995; Gandhi et al., 2004]. Підвищена біодоступність алкоголю у жінок після прийому всередину пов'язана із більш низькою активністю алкогольдегідрогенази шлунку [Fletcher et al., 1994] той же час, абсорбція аспірину в шлунку чоловіків відбувається повільніше, ніж у жінок [Harris et al., 1995].

Дослідження Anthony, Berg, [2002] показали відмінності в метаболізмі ліків у жінок в залежності від фази менструального циклу, вагітності або менопаузи. Естрогени та інші сполуки зв'язуються із естрогенними рецепторами і моделюють широкий внутрішньоклітинний діапазон дії ліків. Багато змін, які відбуваються під час вагітності, впливають на фармакокінетику і на фармакодинаміку. Ці зміни під час вагітності пов'язані із збільшенням кількості естрогенів та прогестерону, збільшенням об'єму циркулюючої крові матері, і збільшенням рівня протеїнів у плазмі крові.

Вдослідженні Schwartz, [2003], M.E. Morris et al., [2003], Gandhi, [2004], Резников, [2009] показано, що в середньому маса тіла у чоловіків більша за жінок, і тому об'єму розподілу і загальний кліренс більшості медикаментів у чоловіків вищий в порівнянні з жінками. Більша кількість підшкірного жиру у жінок (особливо літніх) підвищує об'єм розподілу ліпофільних лікарських засобів. В цілому абсорбція ліків не дуже розрізняється у людей різної статі, хоча швидкість всмоктування у жінок дещо нижча, ніж у чоловіків. Біодоступність після перорального прийому лікарських засобів, зокрема субстратів CYP3A, в деякій мірі вища у жінок, ніж у чоловіків. Також існує статева відмінність в активності ксенобіотик-метаболізуючих ферменти як I, так і II фази метаболізму. Препарати, біотрансформація яких відбувається в I фазі за участю цитохромів P450 1A, 2D6, 2E1, а також в II фазі в реакціях глюкуронідації та кон'



югації, метаболізуються швидше у чоловіків, ніж у жінок, оскільки у перших експресія цих ферментів вища. У чоловіків також інтенсивніше проходять процеси ниркової елімінації лікарських препаратів, завдяки більшій інтенсивності клубочкової фільтрації, канальцевої секреції і реабсорбції.

Вікові чинники також можуть впливати на фармакокінетику препаратів. Так [Aichhorn et al., 2006] показали, що старечий вік є значним предиктором підвищеної концентрації в плазмі антипсихотичного засобу кветіапіну. Причому у жінок спостерігався на 34,5% вищий рівень препарату в крові, ніж у чоловіків. J.O. Olubodun et al. [2003] показав, що зниження кліренса золпідема у літніх чоловіків пов'язують зі зниженням рівня в крові тестостерону, який пришвидшував біотрансформацію цього препарату в печінці. Автори вважають, що рівень тестостерону в сироватці крові відіграє модуляторну роль у вік-залежних змінах фармакокінетики золпідему у чоловіків, що зумовлює необхідність зменшення дози цього препарату з віком (або зі зниженням вмісту тестостерону). У дітей та старих людей, порівняно з людьми середнього віку було виявлено зменшення кліренсу протипептичних препаратів, що також потребувало корекції їх дози у відповідності до віку [Perucca, 2005]. В роботі [Müller et al., 2006] показано, що пірітрамід, який часто використовується для післяопераційного знеболення, мав більш високу концентрацію і триваліший час напіввиведення препарату з крові у новонароджених, порівняно з дітьми старшого віку, підлітками та дорослими, що свідчить про потребу зменшувати дозу препарату, необхідну для знеболювання для запобігання розвитку небажаних дій препарату. В той же час M.J. Blake et al., [2006] повідомили, що протитуберкульозний антибіотик рифапентин більш швидко елімінується з організму дітей, і проявляє значно менше побічних реакцій, ніж у дорослих. Автори рекомендують давати більшу (залежну від маси тіла) дозу препарату в педіатричній практиці.

Хоча гендерні відмінності проявляються на всіх етапах взаємодії організму та лікарського засобу, однак повної ясності щодо механізмів, які лежать в основі цих відмінностей, ще немає. В літературі останніх років найчастіше обговорюються такі механізми, як вікова та статевая детермінація розподілу рецепторів.

В сучасній літературі існують дані, які стосуються секс-специфічного розподілу різних рецепторів (табл. 3).

Існують також дані щодо наявності гендерних відмінностей в експресії білків-транспортів. Так, 17β-естрадіол стимулює експресію специфічного білка-транспортера глюкози -1 (GLUT-1) в мозку жінок [Shi, Simpkins, 1997]. У жінок було виявлено значно вищу активність натрій-залежного білка-транспортера дофаміну (DA) та серотоніну (5-гідрокситриптамін, 5-HT) в порівнянні з чоловіками. [Staley et al., 2011] було показано значно менша концентрація білка-транспортера норепінефрину у самців-щурів в порівнянні з самками при відсутності гендерних відмінностей у здатності адренорецепторів зв'язуватися з нейротрансмітером [Vathy, Etgen, 1996].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Підсумовуючи вищезазначене, можна відмітити, що в питаннях впливу вікових та статевих чинників на захворюваність, а також на дію лікарських засобів та прояви їх побічних реакцій залишається чимало нез'ясованих або дискусійних моментів. До теперішнього часу не існує чіткого розуміння молекулярних механізмів виникнення статевих і вікових поліморфізмів дії ліків. Тому встановлення ролі вікових та статевих факторів у фармакодинаміці лікарських засобів, з'ясування їх сутності на біохімічному і клінічному рівнях становить значний науковий інтерес і сприятиме розробці принципів цілеспрямованої регуляції фармакологічної активності препаратів, а також прогнозуванню ефективності фармакотерапії у осіб різної статі та віку.

### Список літератури

- Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П. Викторовой, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. - К.: МОРИОН, 2007. - 240 с.
- Вознесенский А.Г. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. 2012. - [Электронный ресурс] / А.Г. Вознесенский // Режим доступа: <http://www.volgadmin.ru/vorma/archiv/4/1.htm>.
- Залежність толерантності до анальгетичної дії морфіну від тестостерону / Громов Л.О., Дичаківська О.В., Мішель В.Я. [та ін.] // "Ліки". - 2002. - № 3-4. - С.75-78.
- Кукес В.Г. Персонализована медицина: новые возможности для повышения безопасности фармакотерапии [Электронный ресурс] / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев // Информационный портал для профессионалов фармацевтической и медицинской отраслей Украины, России и других стран. - 2010. Режим доступа: <http://www.remedium.ru/section/detail.php?ID=35015>.
- Подчуфарова Е.В. Боль в спине: доказательная медицина и клиническая практика / Е.В. Подчуфарова // Трудный пациент. - 2010. - Т.8, №3. - С. 18-25.
- Половая дифференцировка функций печени / [Розен В.Б., Махарадзе Г.Д., Смирнов О.В., Смирнов А.Н.] // М: "Медицина". - 1991. - 335 с.
- Резников А.Г. Гендерные аспекты фармакологии / А.Г. Резников // Вісник фармакології та фармації. - 2009. - № 2. - С. 2-12.
- Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA) / Onder G., Pedone C., Landi F. [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. - 2002. - Vol. 50, № 12. - P. 1962-1968.
- Age- and sex-related expression of cytochromes P450f and P450g in rat liver / [Bandiera S., Ryan D.E., Levin W., Thomas P.E.] // Arch. Biochem. and Biophys. - 1986. - Vol. 248, № 2. - P. 658-676.
- Anthony M. Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and

- pharmacogenetics: Part I / M. Anthony, M.J. Berg // *J. Womens Health Gen Based Med.* - 2002. - Vol. 11, № 7. - P. 601-615.
- Bies R.R. Gender differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants / R.R. Bies, K.E. Bigos, B.G. Pollock // *J. Gen. Specif. Med.* - 2003. - Vol. 6, № 3. - P. 12-20.
- Bren L. Does sex make a difference? / L. Bren // *FDA Consum.* - 2005. - Vol.39, № 4. - P. 10-15.
- Cocco G. The anti-ischemic effect of metoprolol in patients with chronic angina pectoris is gender-specific / G.Cocco, D.Chu // *Cardiology.* - 2006. - Vol.106, № 3. - P. 147-153.
- Correlation between cystathionine beta synthase gene polymorphisms, plasma homocysteine and idiopathic mental retardation in Indian individuals from Kolkata / S. Dutta, A. Chatterjee, S. Sinha, [et al.] // *Neurosci Lett.* - 2009. - Vol. 453, № 3. - P. 214-218.
- Davis W.M. Impact of gender on drug responses / W.M. Davis, B.S. Pharm // *Drug topics.* - 1998. - P. 91-101.
- Epression and inducibility of cytochrome P450 3A9 (CYP3A9) and other members of the CYP3A subfamily in rat liver / A. Mahnke, D. Strotkamp, P.H. Roos [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* - 1997 - Vol. 337, № 1 - P. 62-68.
- Fletcher C.V. Gender differences in human pharmacokinetics and pharmacodynamics (Review) / C.V. Fletcher, E.P. Acosta, J.M. Strykowski // *J. Adolesc. Health.* - 1994. - Vol.15, № 8. - P. 619-629.
- Gender and responses to aspirin and clopidogrel: insights using short thrombelastography / [Hobson A.R., Qureshi Z., Banks P., Curzen N.] // *Cardiovasc. Ther.* - 2009. - Vol.27. - № 4. - P. 246-252.
- Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France / J.L. Montastruc, M. Lapeyre-Mestre, H. Bagheri [et al.] // *Fundam Clin Pharmacol.* - 2002. - Vol. 16, № 5. - P. 343-346.
- Gender modulates responsiveness to recombinant erythropoietin / O.Ifudu, J.Uribarri, I.Rajwani [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2001. - Vol.38, №3. - P. 518-522.
- Gender-related differences in expression and function of hepatic P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein (Mrp2) in rats / T. Suzuki, Y.L. Zhao, M. Nadai, [et al.] // *Life Sci.* - 2006. - Vol. 79, № 5. - P. 455-461.
- Gonzales R.J. Dihydrotestosterone stimulates cerebrovascular inflammation through NFkappaB, modulating contractile function / R.J. Gonzales, S.P. Duckles, D.N. Krause // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* - 2009. - Vol. 29, № 2. - P. 244-253.
- Harris R.Z. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics / R.Z. Harris, L.Z. Benet, J.B. Schwartz // *Drugs.* - 1995. - Vol. 50, № 2. - P. 222-239.
- Holdcroft A. Pharmacological differences between men and women / A.Holdcroft // *Acta Anaesthesiol Belg.* - 2002. - Vol. 53, № 4. - P. 299-303.
- Hormonal regulation of microsomal cytochrome P4502C11 in rat liver and kidney // Gen-Fu Chen, M.J.J. Romis, P.E. Nomas [et al.] // *DMD.* - 1997. - Vol.283, № 3. - P.1486-1497.
- Imaoka S. Age-dependent expression of cytochrome P450s in rat liver / S. Imaoka, S. Fujita, Y. Funae // *Biochim. Biophys. Acta* - 1991 - Vol. 1097, № 3. - P. 187-192.
- Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations / W. Aichhorn, J. Marksteiner, T. Walch [et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol.* - 2006. - Vol. 21, № 2. - P. 81-85.
- Influence of sex on the out-of-hospital management of chest pain / Z.F. Meisel, K. Armstrong, C.C. Mechem [et al.] // *Acad. Emerg. Med.* - 2010. - Vol. 17. - № 1. - P. 80-87.
- Lee L.S. Evaluation of a sex-based difference in the pharmacokinetics of digoxin / L.S. Lee, L.N. Chan // *Pharmacotherapy.* - 2006. - Vol. 26, № 1. - P. 44-50.
- Lynch W.J. Biological basis of sex differences in drug abuse: preclinical and clinical studies (Review) / W.J. Lynch, M.T. Roth, M.E. Carrol // *Psychopharmacology*, 2002. - Vol. 164. - P. 121-137.
- Modjtahedi B.S. Gender: a possible determinant in dosing of dermatologic drugs--an overview / B.S. Modjtahedi, S.P. Modjtahedi, H.I. Maibach // *Cutan. Ocul. Toxicol.* - 2006. - Vol. 25. - № 3. - P. 195-210.
- Morris M.E. Gender Differences in the Membrane Transport of endogenous and Exogenous Compounds / M.E. Morris, H.J. Lee, L.M. Predko // *Pharmacol. Rev.* - 2003. - Vol. 55. - P. 229-240.
- Ohhira S. Sex difference in the principal cytochrome P-450 for tributyltin metabolism in rats / S. Ohhira, M. Enomoto, H. Matsui // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* - 2006. - Vol.210, №1-2. - P. 32-38.
- Pampori N.A. Gender differences in the responsiveness of the sex-dependent isoforms of hepatic P450 to the feminine plasma growth hormone profile / N.A. Pampori, B.H. Shapiro // *Endocrinology*, 1999. - Vol. 140. - № 3. - P. 1245-1254.
- Perucca E. Pharmacokinetic variability of new antiepileptic drugs at different ages / E. Perucca // *Ther. Drug Monit.* - 2005. - Vol. 27, № 6. - P. 714-717.
- Pharmacokinetic properties of zolpidem in elderly and young adults: possible modulation by testosterone in men / J.O. Olubodun, H.R. Ochs, L.L. von Moltke [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 2003. - Vol. 56, № 3. - P. 297-304.
- Pharmacokinetics of piritramide in newborns, infants and young children in intensive care units / C. M?ller, W. Kremer, S. Harlfinger [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* - 2006. - Vol. 165, № 4. - P. 229-239.
- Pharmacokinetics of rifampine in children / M.J. Blake, S.M. Abdel-Rahman, R.F. Jacobs [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2006. - Vol. 25, № 5. - P. 405-409.
- PK Calpha regulates phosphorylation and enzymatic activity of cPLA2 in vitro and in activated human monocytes / Q. Li, V. Subbulakshmi, C.M. Oldfield [et al.] // *Cell Signal.* - 2007. - Vol. 19. - P. 359-366.
- Predicting persistent neck pain: a 1-year follow-up of a population cohort / J. Hill, M. Lewis, A.C. Papageorgiou [et al.] // *Spine.* - 2004. - Vol. 29. - P. 1648-1654.
- Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients / M. Franceschi, C. Scarcelli [et al.] // *Drug Saf.* - 2008. - Vol. 31, № 6. - P. 545-556.
- Reduction in sex-based mortality difference with implementation of new cardiology guidelines / V. Novack, D.E. Cutlip, A. Jotkowitz [et al.] // *Am. J. Med.* - 2008. - Vol. 121, № 7. - P. 597-603.
- Ribeiro V. Cloning and characterization of a novel CYP3A1 allelic variant: analysis of CYP3A1 and CYP3A2 sex-hormone-dependent expression reveals that the CYP3A2 gene is regulated by

- testosterone / V. Ribeiro, M.C. Lechner // Arch. Biochem. Biophys. - 1992 - Vol. 293, № 1. - P. 147-152.
- Rubin D.I. Epidemiology and risk factors for spine pain / D. I. Rubin // Neurol Clin. - 2007. - Vol. 25, № 2. - P. 353-371.
- Sacco S. Gender and stroke: acute phase treatment and prevention / S. Sacco, D. Cerone, A. Carolei // Funct. Neurol. - 2009. - Vol. 24, № 1. - P. 45-52.
- Schwartz J. B. Gender-specific implications for cardiovascular medication use in the elderly optimizing the therapy for older women / J.B. Schwartz // Cardiol Rev. - 2003. - Vol. 11, № 5. - P. 275-298.
- Sex Difference in Hepatic Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Expression: Influence of Pituitary and Gonadal Hormones / M. Jalouli, L. Carlsson, C. Am?en [et al.] // Endocrinology. - 2002. - Vol. 144, № 1. - P. 101-109.
- Sex differences in [123I]beta-CIT SPECT measures of dopamine and serotonin transporter availability in healthy smokers and nonsmokers / J.K. Staley, S. Krishnan-Sarin, S. Zoghbi [et al.] // Synapse. - 2011. - Vol. 41. - P. 275-284.
- Sex differences in CYP3A activity using intravenous and oral midazolam / M. Chen, L. Ma, G.L. Drusano [et al.] // Clin Pharmacol Ther. - 2006. - Vol. 80, № 5. - P. 531-538.
- Sex differences in extrastriatal dopamine d(2)-like receptors in the human brain / V. Kaasinen, K. N?gren, J. Hietala [et al.] // Am. J. Psychiatry. - 2001. - Vol. 158, № 2. - P. 308-311.
- Sex differences in morphine analgesia: an experimental study in healthy volunteers / E. Sarton, E. Olofsen, R. Romberg [et al.] // Anesthesiology. - 2000. - Vol. 93, № 5. - P. 1245-1254.
- Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics / [Gandhi M., Aweeka F., Greenblatt R.M., Biaschke T.F.] // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. - 2004. - Vol. 44. - P. 499-523.
- Sex differences in the subjective tolerability of antipsychotic drugs / Barbuti C., Nos? M., Bindman J. [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. - 2005. - Vol. 25, № 6. - P. 521-526.
- Shi J. 17  $\beta$ -Estradiol modulation of glucose transporter 1 expression in blood-brain barrier / J. Shi, J.W. Simpkins // Am. J. Physiol. - 1997. - Vol. 272. - P. E1016-E1022.
- Shimada T. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians / T. Shimada, H. Yamazaki // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1994. - Vol. 270, № 1. - P. 414-423.
- Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender, and race / Cepeda M.S., Farrar J.T., Baumgarten M. [et al.] // Clin Pharmacol Ther. - 2003. - Vol. 74, № 2. - P. 102-112.
- Takakuwa K.M. Aspirin administration in ED patients who presented with undifferentiated chest pain: age, race, and sex effects / K.M. Takakuwa, F.S. Shofer, J.E. Hollander // Am. J. Emerg. Med. - 2010. - Vol. 28, № 3. - P. 318-324.
- Tanaka E. Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance / E. Tanaka // J. Clin. Pharm. Ther. - 1999. - Vol. 24, № 5. - P. 339-346.
- Testosterone regulation of homocysteine metabolism modulates redox status in human prostate cancer cells / Prudova A., Albin M., Bauman Z. [et al.] // Antioxid Redox Signal. - 2007. - Vol. 9, № 11. - P. 1875-1881.
- The distribution and gender differences of CYP3A activity in Chinese subjects / B. Zhu Zhao-Qian Liu, Gio-Lin Chen, Xiao-Ping Chen [at al.] // Br. J. Clin. Pharm. - 2003. - Vol. 55. - P. 264-269.
- The effect of aging on the relationship between the cytochrome P450 2C19 genotype and omeprazole pharmacokinetics / Y. Ishizawa, N. Yasui-Furukori, T. Takahata [et al.] // Clin Pharmacokinet. - 2005. - Vol. 44, № 11. - P. 1179-1189.
- Vathy I. Effects of prenatal morphine and adult estrogen administration on mu-opioid inhibition of norepinephrine release from hypothalamic slices / I. Vathy, A.M. Etgen // Neuroendocrinology. - 1996. - Vol. 63, № 1. - P. 61-68.
- Wang R.H. Gender differences in the effect of rivastigmine on brain cholinesterase activity and cognitive function in rats / R.H. Wang, C. Bejar, M. Weinstock // Neuropharmacology. - 2000. - Vol. 39, № 3. - P. 497-506.
- Waxman D.J. Female-predominant rat hepatic P450 forms j (IIE1) and 3 (IIA1) are under hormonal regulatory controls distinct from those of the sex-specific P450 forms / D.J. Waxman, J.J. Morrissey, G. A. Le Blanc // Endocrinology - 1989. - Vol. 124, № 6. - P. 2954-2966.
- Weller E.B. Fluoxetine to prevent relapse of depression in children and adolescents / E.B. Weller, R.A. Weller // Curr. Psychiatry Rep. - 2006. - Vol. 8, № 2. - P. 88-89.

**Волощук Н.И.**

## ВЛИЯНИЕ ПОЛА И ВОЗРАСТА НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ОТВЕТ НА ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Резюме.** Пол и возраст, вместе с генетическим полиморфизмом являются эндогенными факторами, формирующими различную склонность к заболеваниям, а также обуславливают реакцию на лекарственные препараты, развитие нежелательных реакций и токсичности. Женщины более чувствительны к действию наркотических анальгетиков, антидепрессантов-ингибиторов MAO, нейрорептиков, антихолинэстеразных и антиретровирусных препаратов. В то же время, антиангинальное действие метопролола, иммуносупрессивный эффект кортикостероидов и циклоспорина, антитромботическое действие аспирина и клопидогреля в большей мере выражены у мужчин, чем у женщин. Важную роль половые факторы играют и проявление нежелательных эффектов лекарственных препаратов. Среди молекулярных механизмов возрастной и половой вариабельности в ответе на лекарственные вещества обсуждаются детерминация распределения рецепторов и ферментов метаболизма ксенобиотиков. Установление роли возрастных и половых факторов в фармакодинамике лекарственных средств, выяснение их сущности на биохимическом и клиническом уровнях будет способствовать разработке принципов целенаправленной регуляции фармакологической активности препаратов, а также прогнозированию эффективности фармакотерапии у пациентов различного пола и возраста.

**Ключевые слова:** половые и возрастные различия, фармакодинамика, биотрансформация, цитохром P450, рецепторы.

**Voloshchuk N.I.**

## IMPACT OF SEX AND AGE ON MORBIDITY AND DRUG RESPONSE (REVIEW)

**Summary.** Gender and age together with genetic polymorphism are the main endogenic factors form a different susceptibility to diseases and specify individual reaction on the medicines, development of their adverse reactions and toxicity. Women are more

*susceptible to action of narcotic analgesics, some antiseptics, neuroleptics, anticholinesterases and anti-retrovirus drugs. At the same time, antianginal effect of metoprolol, immunosuppressive action of corticosteroids and cyclosporine, antithrombotic effect of aspirin and clopidogrel are significant in male than in woman. Sex and age play an important role in the manifestation of adverse effects of medicines. Among molecular mechanisms of age and sex dependence on drug response the gender distribution of receptors and xenobiotic-metabolising enzymes are discussed. Identification of the role of age and sex factors on pharmacodynamic of medicines and their biochemical and clinical essences will stimulate the development of principles of task-specific regulation of pharmacological activity of drugs, and form the basis for prediction of pharmacotherapeutic efficacy in patients of different sex and age.*

**Key words:** sex and age differences, pharmacodynamic, biotransformation, cytochrome P450, receptors.

Стаття надійшла до редакції 25.10.2012 р.

© Старжинська О.Л.

УДК: 575.191:616.12-008.331.1

Старжинська О.Л.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, Вінниця, Україна, 21018)

## ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ В КАРДІОЛОГІЇ

**Резюме.** *Огляд літератури присвячений питанням генетики ключових компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Наведені дані щодо результатів сучасних експериментальних та клінічних досліджень діагностичної та прогностичної цінності визначення структури генів РААС у діагностиці низки захворювань.*

**Ключові слова:** поліморфізм генів, ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

### Вступ

В останні роки значна кількість досліджень присвячена вивченню ролі спадкових факторів, що обумовлюють схильність до несприятливого розвитку серцево-судинних захворювань. Одним з основних напрямків цих досліджень є вивчення так званих генів-кандидатів [Мишулкина та ін., 2009]. Якщо продукт експресії гена (фермент, гормон, рецептор та ін.) здатний прямо або опосередковано брати участь у розвитку хвороби, що вивчається, то цей ген може вважатися геном-кандидатом. На сучасному етапі використання певних поліморфних маркерів є основним підходом у вивченні генетичної схильності до несприятливого перебігу серцево-судинних захворювань.

Результати багатьох експериментальних та клінічних досліджень дозволяють стверджувати, що у патогенезі ГХ одна з основних ланок - активація компонентів РААС та її ефекторного гормону ангіотензину II (АII). Він є одним з найсильніших вазоконстрикторів, визначає процеси ремоделювання серця і судин та ймовірність розвитку ускладнень ГХ з фатальними наслідками [Бойцов та ін., 2003]. Відомо, що у пацієнтів з СН активація РААС спостерігається майже стовідсотково. На сучасному етапі розвитку медичної науки активно досліджується структура генів РААС та пов'язані з цим особливості функції системи як у фізіологічних умовах, так і при патології.

У низці досліджень було переконливо доведено, що поліморфізм гена реніну (ген картується у 1-й хромосомі (1q32-1q42) і альдостерону (поліморфізм гена полягає у заміні цитозина на тимін у положенні 344 -344С/Т) є функціонально незначимими, не знайдений зв'язок вказаних поліморфізмів ні з розвитком ГХ або ГЛШ, ні з ураженням органів-мішеней [Соболева та ін., 2002, Дорофеева и др., 2005; Тихонова, 2008].

Широко вивчався поліморфізм гена ангіотензиногена (АТГ) як попередника діючих речовин РААС. Відомо про декілька значимих поліморфізмів гена АТГ: заміна метіоніну на треонін у положенні 235 (M235T), 31 та 174 (T174M) і аденіну на гуанін у 6 положенні [Su tet al., 2007]. При наявності поліморфізму гена суттєво збільшується рівень АТГ у плазмі крові [Шляхто та ін., 2004], частіше розвивається гіпертрофія ЛШ як у хворих [Сидорчук, 2008; Pfab та ін., 2007], так і у практично здорових людей [Соболева та ін., 2002], реєструється достовірно вищий АТ; згаданий поліморфізм асоціюється за літературними даними і з розвитком ІХС, зокрема ІМ [Целуйко та ін., 2008]. Відомості про зв'язок поліморфізму гена АТГ з розвитком ГХ мало чисельні, відсутні обґрунтовані підстави відносити його до когорти генів-кандидатів у маркери підвищеного ризику розвитку ГХ або її ускладнень.

Функціональна значимість ефектів РААС визначається також рівнем продукції ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). У результаті його роботи синтезується ангіотензин та катаболізується брадикінін - пептиди, які регулюють судинний тонус, водно-мінеральний обмін, отже регулюють артеріальний тиск. Відомо, що рівень АПФ в організмі приблизно на 50% знаходиться під генетичним контролем. Ген АПФ розташований у 17q23 хромосомі. Відомо про значимість інерційно-делеційного поліморфізму (I/D) у 16 положенні гена АПФ. У експериментальному дослідженні встановлено, що при наявності D/D-генотипу визначається достовірно вища плазмова концентрація АПФ [Бойцов та ін., 2003]. На сьогодні відомо про те, що поліморфізм гена АПФ пов'язаний з розвитком АГ та ГЛШ [Бойцов та ін., 2003], ІМ [Воевода и др., 2009], ГКМП [Смирнова та ін., 2009]

та судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет (ЦД) [Терещенко та ін., 2009]. Навіть Фремінгемське дослідження, у якому було обстежено 3145 осіб, виявило асоціацію D-поліморфізму з вищими цифрами АТ серед осіб чоловічої статі [Kaufman et al., 2008]. Для жителів Китаю встановлено, що генотип ID частіше знаходять у хворих з АГ та ГЛШ [Su et al., 2007]; у японок з атеросклерозом коронарних артерій, що мали у структурі гена АПФ D-алель, рееструвалася більша ММЛШ [Sugimoto et al., 2004]. Було досліджено зв'язки структури гена АПФ із станом функції судинного ендотелію. Показано, що у пацієнтів з ГХ та DD-генотипом дисфункція ендотелію (ДЕ) визначалася частіше, показники його судинорухової функції значно гірші, ніж серед носіїв інших генотипів [Целуйко та ін., 2008].

Основний компонент РААС All діє через посередництво специфічних рецепторів, отже, їх щільність і функціональна активність моделюють діяльність системи в цілому. На сьогодні відомо 5 класів рецепторів до АТ-II. Рецептори до ангіотензину II 1-го типу (АТ1Р) вивчені найдетальніше: виявлені в гладком'язових клітинах стінки судин, печінки, головного мозку, коркового шару наднирників, гіпофізу, кардіоміоцитах. Фізіологічні та патофізіологічні ефекти РААС опосередковується завдяки АТ1 рецепторам. Вони направлені на регуляцію АТ шляхом вазоконстрикції, стимуляції центру спраги та реабсорбції натрію та води внаслідок вивільнення антидіуретичного гормону і впливу на роботу дистальних каналців нирок; розвиток атеросклерозу; гіпертрофію лівого шлуночка, розвиток кардіосклерозу та ремоделювання артерій за рахунок стимуляції факторів росту; індукцію синтезу ендотеліну-1 [Wu et al., 2001]. Функція АТ2 рецепторів недостатньо вивчена. Припускають, що збільшення рівня АТ II в плазмі може стимулювати ці рецептори і призводити до вазодилатації за рахунок активації системи брадикініну та натрійурезу, а також вивільнюючи ендотеліальні вазодилататори (NO, простагліцилін, ендотеліальний фактор гіперполяризації). Через згадані рецептори активується апоптоз, пригнічується активність колагенази, що протидіє процесам ремоделювання; [Sandberg, 2008]. Отже, подразнення рецепторів 2-го типу викликає протилежні АТ1Р ефекти, за рахунок чого, очевидно, і досягається гармонійна діяльність РААС у фізіологічних умовах. Функція інших рецепторів до All з'ясовується.

Таким чином, поліморфізм гена АТ1Р може впливати на судинний тонус та рівень артеріального тиску. Ген АТ1Р картований у 3-й хромосомі (3q21-3q25), і на сьогодні описано близько 10 варіантів його структури. Проте, виявилось, що саме поліморфізм-заміна у положенні 1166 аденіну (A) на цитозин (C) пов'язаний з функціональною активністю АТ1Р [Poirier et al., 1998]. Експериментальні дослідження підтверджують, що підвищення активності рецепторів провокує посилені ефекти All у клітинах, у тому числі проліферативний.

Перші згадки про А1166С-поліморфізм зустрічають-

ся у роботах Bonnardeaux та співавторами [1994]. Дослідники визначили, що у представників французької популяції алель С достовірно частіше виявлялася серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією та при наявності у них обтяженої спадковості. Повідомляють також, що для японської популяції існує асоціація між носійством СС-генотипу та підвищеним індексом маси міокарда ЛШ як при нормальному АТ, так і гіпертензивних осіб [Sugimoto та ін., 2004]. Зв'язок між носійством алелі та розвитком ГХ підтверджений і для мешканців Франції та інших європейських популяцій [Poirier et al., 1998]. Кореляція носійства генотипу СС з розвитком АГ знайдена і у китайській популяції [Feng et al., 2012]. Серед жителів Москви алель А та генотип АА зустрічається значно рідше, а питома вага алелі С та СС-генотипу суттєво вища серед осіб з ГХ на відміну від практично здорових людей [Моисеев та др., 2002].

Разом з тим, у цілій низці робіт така асоціація не знайшла підтвердження. Зокрема, поліморфізм гена АТ1Р не пов'язують з артеріальною гіпертензією чи гіпертрофією ЛШ серед італійців [Lajemi et al., 2001]. Російські автори вивчали розподіл А та С алелей серед молодих жінок при наявності у них гіпертонічної хвороби I стадії. Виявилось, що розподіл частот генотипів у групі хворих та здорових жінок достовірно не різнився, а при наявності АА - генотипу рееструвалися більш високі цифри АТ [Бойцов та ін., 2002]. Отже, для молодих жінок не підтверджена асоціація поліморфізму гена АТ1Р з розвитком ГХ. І навпаки, серед молодих чоловіків з ГХ I стадії спостерігалась суттєво вища питома вага осіб з СС-генотипом у порівнянні з групою контролю. Існуюча суперечливість даних про асоціацію поліморфізму гена АТ1Р з виникненням ГХ та ймовірністю ураження організму пояснюється, швидше всього, відмінностями у дизайні досліджень, які планувалися без урахування клініко-патогенетичних форм АГ, статі та віку пацієнтів.

Українські дослідники вивчали поліморфізм гена АТ1Р та його зв'язки з розвитком ГХ серед жителів Полтави та Вінничини. Кайдашев та співавторами [2004], встановили, що у хворих на ГХ мешканців Полтави частота виявлення генотипів АС та СС вдвічі більша, а питома вага носіїв генотипу АА у 4 рази менша ( $p < 0,05$ ) у порівнянні зі здоровими особами. Втім, автори не мали на меті вивчення структури та функції міокарда, особливостей функціонування нейрогуморальних систем, що регулюють АТ, у носіїв різних генотипів АТ1Р. Для представників Вінницького регіону показаний зв'язок розвитку ГХ з поліморфізмом АТ1Р серед чоловіків зрілого віку [Старжинська, Жебель, 2005]. При цьому вказано на відсутність достовірних розбіжностей у частоті виникнення інфаркту міокарда та розвитку інсульту серед носіїв різних генотипів [Гетер, Жебель, 2006]. У ході згаданих досліджень встановлено, що для носіїв алелі С ймовірність розвитку вираженої ексцентричної ГЛШ та діастолічної дисфункції серця в процесі перебігу ГХ є суттєво вищою, ніж для носіїв лише алелі А.

За даними літератури, підтверджена асоціація розвитку ІМ з генотипом СС для жителів Москви [Моисеев та ін., 2002], французів [Poirier et al., 1998] та китайців [Feng et al., 2012]. Проте, за даними Целуйко з співавторами [2008], серед хворих, що перенесли гострий ІМ частіше зустрічаються носії генотипу АА.

Функціональна активність ендотелію також взаємопов'язана з поліморфізмом гена АТ1Р, що продемонстровано як в умовах експерименту *in vitro*, так і результатами клінічного дослідження. Було встановлено, що у осіб з генотипами АС та СС констрикція артерії на введення фенилепінефрину достовірно більше виражена, ніж у хворих з генотипом АА (вивчалася реакція фрагментів внутрішньої грудної артерії пацієнтів, що перенесли аортокоронарне шунтування) [Henrion et al., 1998]. У осіб з нормальними коронарними артеріями за допомогою кількісної ангіографії було показано, що вазоконстрикція у відповідь на внутрішньовенне введення метилергоновіна суттєво вираженіша при наявності генотипа СС [Bai et al., 2012]. Втім, даних про клінічні дослідження проблеми у літературі обмаль. Так, на підставі обстеження невеликої групи хворих на ІХС (25 осіб) вста-

новили асоціацію носійства генотипів АС та СС з розвитком ДЕ, у тому числі, і порушенням антитромботичної функції ендотелію [Минушкина та ін., 2004]. Серед мешканців Вінницької області знайдено асоціацію поліморфізму АТ1Р з розвитком дисфункції ендотелію як серед практично здорових чоловіків, так і серед хворих на ГХ. Цікавими є дані Гефтер [2006], що вказують на асоціацію поліморфізму гена АТ1Р з розвитком вазоконстрикторних реакцій ендотелію у носіїв поліморфних варіантів гена, що перенесли інфаркт міокарда на тлі ГХ.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отже, поліморфізми генів ефекторів РААС, ймовірно, відіграють певну роль у виникненні та прогресуванні кардіальної патології. Проте, дослідження з вивченням особливостей функціонування серцево-судинної системи у зв'язку з поліморфізмом генів-кандидатів, з акцентом на ключових ланках патогенезу захворювання повинні плануватися таким чином, щоб урахувалися популяційні, вікові та статеві відмінності, варіант перебігу захворювання.

### Список літератури

- Ассоциация генетических факторов с клиническими особенностями гипертонической болезни у больных с отягощенным семейным анамнезом / Л.О. Мишулкина, В.А. Бражник, В.В. Носиков [та ін.] // Кардиология. - 2009. - № 2. - С. 38-46.
- Ассоциация клинической картины и выраженности гипертрофии левого желудочка с I/D полиморфизмом гена ACE у больных гипертрофической кардиомиопатией и гипертоническим сердцем / М.Д. Смирнова, Т.В. Фофанова, З.Б. Хасанова [та ін.] // Кардиология - 2009. - Т. 76, № 2. - С. 65-69.
- Бойцов С.А. Молекулярная организация генов АПФ и рецепторов 1-го типа ангиотензина II и состояние регионарной гемодинамики при артериальной гипертензии 1-й степени у молодых мужчин / С.А. Бойцов, Р.М. Линчак // Кардиология. - 2003. - № 5. - С. 37-41.
- Влияние генотипа белков ренин-ангиотензинового каскада на структурно-функциональное состояние миокарда у спортсменов / А.В. Соболева, И.О. Кисилев, О.Г. Рудоманов [та ін.] // Артериальная гипертензия. - 2002. - № 3(4). - С. 65-72.
- Внезапная сердечная смерть и полиморфизм генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний / М.И. Воєвода, И.В. Куликов, В.Н. Максимов // Кардиология. - 2009. - Т. 49, № 4. - С. 52-57.
- Гефтер Ю.О. Стан міокарду у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від варіанту генотипу рецепторів ангітензину II 1-го типу та наявності судинних ускладнень / Ю.О. Гефтер, В.М. Жебель // Галицький лікарський вісник. - 2006. - № 1(13). - С. 20-24.
- Кайдашев И.П. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II первого типа связан с развитием эссенциальной артериальной гипертензии / И.П. Кайдашев, Л.Г. Савченко, М.С. Расин // Материали XV з'їзду терапевтів. - К., 2004. - С. 171-172.
- Минушкина Л.О. Дисфункция эндотелия: связь с полиморфизмом гена рецептора (тип 1) ангиотензина II у больных ишемической болезнью сердца / Л.О. Минушкина, Д.А. Затеищиков, О. Ю. Кудряшова // Кардиология. - 2004. - № 9. - С. 23-27.
- Моисеев В.С. Динамика АД на фоне антигипертензивной терапии в зависимости от А1166С полиморфизма гена АТ1 рецептора АТII / В.С. Моисеев, Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалева // Терапевтический архив. - 2002. - № 10. - С. 30-37.
- Особенности гемодинамики, метаболизма и структурный полиморфизм генов АПФ и рецепторов 1-го типа ангиотензина II у женщин детородного возраста при артериальной гипертензии 1-й степени / С.А. Бойцов, С.А. Турдалиева, М.А. Карпенко [та ін.] // Кардиология. - 2003. - № 7. - С. 65-69.
- Показатели гемодинамики, метаболического статуса и эффективность антагониста рецепторов 1-го типа ангиотензина II дивана при монотерапии артериальной гипертензии 1-й степени у женщин репродуктивного возраста / С.А. Бойцов, С.А. Турдалиева, Р.М. Линчак [та ін.] // Артериальная гипертензия. - 2002. - № 3. - С. 65-76.
- Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Н.П. Дорофеева, А.А. Кастанаян, С.В. Шлык [та ін.] // Артериальная гипертензия. - 2005. - Т. 11, № 4. - С. 235-241.
- Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензина II, NO-синтазы, эстрогеновых рецепторов и гендерные различия в их влиянии на развитие сердечно-сосудистой патологии / С.Н. Терещенко, Д.А. Затеищиков, И.В. Жиров [та ін.] // Кардиология. - 2009. - № 4. - С. 58-62.
- Сидорчук Л.П. Показники ехокардіограми та геометричні моделі міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від поліморфізму п'ятьох генів / Л.П. Сидорчук // Український терапевтичний журнал. - 2008. - № 2. - С. 19-20.
- Старжинська О.Л. Особливості перебігу

- гіпертонічної хвороби у чоловіків з різними генотипами рецептора ангіотензину II 1-го типу / О.Л. Старжинська, В.М. Жебель // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. - 2005. - № 4. - С. 171-177.
- Тихонова С.А. Полиморфизм генов рецептора ангиотензина II 1-го типа и синтазы альдостерона у молодых мужчин с разными уровнями артериального давления и наследственным анамнезом по гипертонической болезни / С.А. Тихонова // *УТЖ*. - 2008. - № 3. - С. 61-66.
- Целуйко В.И. Влияние I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на клиническое течение гипертонической болезни / В.И. Целуйко, О.В. Пелецкая // *Український кардіологічний журнал*. - 2008. - № 1. - С. 33-35.
- Целуйко В.И. Генетические аспекты инфаркта миокарда / В.И. Целуйко, Е.И. Попова // *Серце і судини*. - 2008. - № 1. - С. 47-53.
- Шляхто Е.В. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, О.М. Моисеева // *Терапевтический архив*. - 2004. - № 6. - С. 51-58.
- A systematic review and meta-analysis of the association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and myocardial infarction susceptibility / X. Feng, B.S. Zheng, J.J. Shi [та ін.] // *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. - 2012. - № 23. - P. 1-9.
- Angiotensin II receptor gene polymorphism in human essential hypertension / A. Bonnardeaux, E. Davies, X. Jeunemaïter [та ін.] // *Hypertension*. - 1994. - Vol. 24. - P. 63-69.
- Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with an increased vascular reactivity in the human mammary artery in vitro / D. Henrion, C. Amant, J. Benessiano [та ін.] // *J Vasc Res*. - 1998. - Vol. 35. - P. 356-362.
- Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension: the Ohasama Study / K. Sugimoto, T. Katsuya, T. Ohkubo [та ін.] // *Hypertens. Res*. - 2004. - Vol. 27, № 8. - P. 551-556.
- Association between angiotensinogen, angiotensin II receptor genes, and blood pressure response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor / X. Su, L. Lee, X. Li [та ін.] // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115(6). - P. 725-32.
- Deletion of angiotensin II type 1 receptor gene or scavenge of superoxide prevents chronic alcohol-induced aortic damage and remodeling / Y. Bai, Y. Tan, B. Wang [та ін.] // *J Cell Mol Med*. - 2012. - Vol. 16(10). - P. 2530-8.
- Genomic profiling of left and right ventricular hypertrophy in congenital heart disease / B.D. Kaufman, M. Desai, S. Reddy [та ін.] // *J Card Fail*. - 2008. - Vol. 14. - P. 760-767.
- Impact of maternal angiotensinogen M235T polymorphism and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure, protein excretion and fetal outcome in pregnancy / T. Pfaff, B. Stirnberg, A. Sohn [та ін.] // *J Hypertens*. - 2007. - Vol. 6. - P. 1255-1261.
- Lajemi M. Angiotensin II type 1 receptor 153 A/G and 1166 A/C gene polymorphism and increase in aortic stiffness with age in hypertensive subject / M. Lajemi, C. Labat, S. Gautier // *Journal of Hypertension*. - 2001. - Vol. 19. - P. 407-413.
- New polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and their associations with myocardial infarction and blood pressure: the ECTIM study. Etude Cas-Temoin de l'Infarctus du Myocarde / O. Poirier, J.L. Georges, S. Ricard [та ін.] // *J Hypertens*. - 1998. - Vol. 10. - P. 1443-1447.
- Roles of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type I receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation-induced vascular injury / L. Wu, M. Iwai, H. Nakagami [та ін.] // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - P. 2716-2721.
- Sandberg K. Why can't a woman be more like a man? Is the angiotensin type 2 receptor to blame or to thank? / K. Sandberg, H. Ji // *Hypertension*. - 2008. - Vol. 10. - P. 1161 - 168.

**Старжинская О.Л.**

#### **ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В КАРДИОЛОГИИ**

**Резюме.** Обзор литературы посвящен вопросам генетики ключевых компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Приведены данные о результатах современных экспериментальных и клинических исследований диагностической и прогностической ценности определения структуры генов РААС в диагностике ряда заболеваний.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

**Starzhynska O.L.**

#### **POLYMORPHISMS OF GENES RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN CARDIOLOGY**

**Summary.** Review of the literature devoted to the genetics of the key components of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). The data on the results of modern experimental and clinical studies of diagnostic and prognostic value of determining the structure of RAAS genes in the diagnosis of diseases.

**Key words:** gene polymorphism, the renin-angiotensin-aldosterone system.

Стаття надійшла до редакції 08.11.2012 р.

© Свістільнік Т.В.

УДК: 616.89-002.7-053:616.831-001.3/4-08

**Свістільнік Т.В.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії факультету післядипломної освіти (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## **ФЕНОМЕН ЕКСАЙТОТОКСИЧНОСТІ. МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ, ЗНАЧЕННЯ В РОЗВИТКУ НЕЙРОНАЛЬНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО КОРЕКЦІЇ ПРИ ПАТОЛОГІЯХ ЦНС**

**Резюме.** Проведено аналітичний огляд світової літератури, в якій висвітлюються погляди на механізми виникнення феномену ексайтотоксичності, а також його значення в розвитку нейронального пошкодження при гострих патологіях ЦНС. Розглянуто можливості впливу на феномен ексайтотоксичності при різних патологічних станах.

**Ключові слова:** феномен ексайтотоксичності, нейрональне пошкодження, лікування.

### Вступ

Дослідження, проведені за останні роки, відкрили новий етап в розумінні основних механізмів смерті нейрону при патології центральної нервової системи (ЦНС). Встановлені загальні, стереотипні реакції нервової тканини на екзогенні та ендогенні патогенні фактори, які лежать в основі гострої церебральної ішемії і нейродегенеративних захворювань [Гусев и др., 1996].

Новим направленням у вивченні патогенезу виникнення нейрональної смерті на ранніх етапах розвитку неврологічних захворювань в тому числі нейроінфекцій є феномен ексайтотоксичності (ФЕ), який є найважливішим патогенетичним механізмом, що призводить до загибелі нервових клітин.

### Феномен ексайтотоксичності

ФЕ пов'язаний з накопиченням в екстрацелюлярному просторі збуджуючих нейротрансмітерів - насамперед глутамату, який є основним збуджуючим нейротрансмітером в мозку людини. Виникнення внаслідок цього надмірної активації глутаматних рецепторів виникає складний каскад внутрішньоклітинних змін, насамперед надмірне входження в нейрони іонів кальцію з наступною активацією протеолітичних процесів, що лежать в основі пошкодження і смерті нейронів шляхом апоптозу або некрозу [Матвеев, 2004].

За даними досліджень, ФЕ відіграє ключову роль в нейрональному пошкодженні при значній кількості неврологічних захворювань, а саме: ішемічному інсульті [Гусев и др., 1996], множинному склерозі [Werner et al., 2004], черепно-мозковій травмі [Onose et al., 2011], нейродегенеративних захворюваннях (боковий амиотрофічний склероз, хвороба Альцгеймера та ін.) [Muresanu, 2007], перинатальній енцефалопатії [Degos et al., 2008], епілепсії [Mikati et al., 2006], менінгіті [Kolarova et al., 2003; Ma et al., 2003] та ін.

Концепція ексайтотоксичності з'явилась в 1969 році після публікацій J. W. Olney [Harukuni, Bhardwaj, 2006] і була сформована в 80-х роках ХХ століття [Беленичев и др., 2008]. Вона базувалась на виявленні тривалої деполаризації нейронів неокортексу при аплікації глутамату. Т. Hayashi описав загибель нейронів навколо вогнищ ін'єкції мононатрієвої солі глутамінової кислоти. Локальне ураження нейронів від токсичної дії збуджуючих нейромедіаторів отримало в подальшому назву "смерть від перезбудження", або "феномен ексайтотоксичності" (англ. "to excite" - збуджувати або "excitotoxicity" - токсичність, виникаюча при збудженні) [Матвеев, 2004; Labiche, Grotta, 2004].

Глутамат виділяється з пухирців в пресинаптичних терміналях по кальцій-залежному механізмі при участі кальцієвих каналів N і P/Q типу, які, мабуть, інтимно пов'язані з місцями прикріплення пухирців на мемб-

рані. Концентрація глутамату в пухирці складає ~ 100 ммоль/л. Виділення глутамату в синапсі контролюється багатьма рецепторами. Це не тільки метоботропні рецептори глутамату, але і М-, і Н- холінотропні, А<sub>1</sub>-аденозинові, κ-опіоїдні, ГАМКВ, рецептори холецистокініну і нейропептиду Y [Meldrum, 2000].

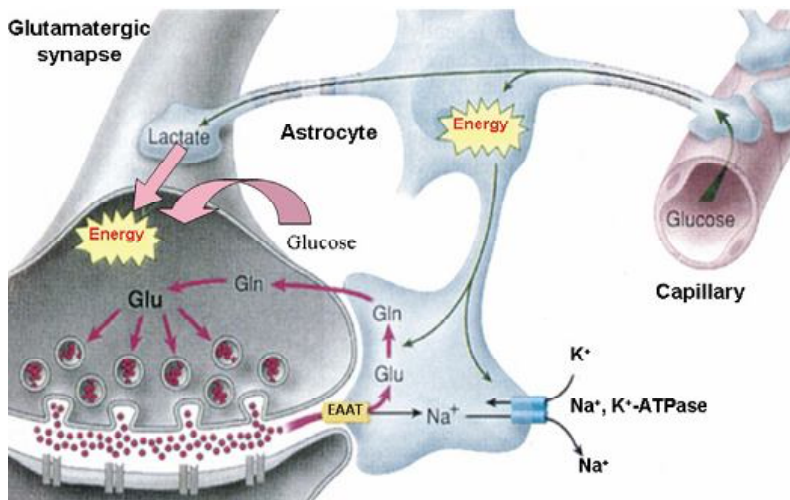
В роботі глутаматергічного синапсу приймають участь також переносники (транспортери) глутамату, які регулюють концентрацію глутамату в синапсі (рис. 1) [Magistretti et al., 1999]. В ЦНС савців виявлено 5 переносників глутамату. Два з них експресуються переважно гліальними клітинами (гліальний переносник глутамату і аспартату - GLAST і гліальний переносник глутамату - GLT), а три інших - в нейронах (переносники збуджуючих амінокислот - EAAC1, EAAT4, EAAT5). Стосовно до ЦНС людини їх називають EAAT1-5, відповідно [Masson et al., 1999; Meldrum., 2000].

Астрогліальний EAAT2 (excitatory amino acid transporters), він же GLT1, є одним із п'яти високоафінних натрій-залежних переносників глутамату, який відповідає за 90 % транспорту всього глутамату [Клигуненко, Ємельянова, 2008]. Ці переносники натрійзалежні. Градієнт концентрацій Na<sup>+</sup> і K<sup>+</sup> є руховою силою цього транспорту. Зв'язування глутамату з цим переносником призводить до затухання збуджуючого постсинаптичного потенціалу [Masson et al., 1999].

Після вивільнення глутамату в синаптичну щілину, відбувається зв'язування його з рецепторами. В теперішній час виділено два типи глутаматергічних рецепторів - іонотропні і метаботропні [Афанасьев, 2006]. Метаботропні рецептори структурно не пов'язані з іонними каналами, вони керують метаболічними процесами в клітині через спеціальні сигнальні молекули-інформатори. Метаботропні рецептори глутамату були розділені на 3 класи з відповідними субодинаціями (Class I - mGluR1,5; Class II - mGluR2,3; Class III - mGluR4,6-8) по відмінностям фармакологічних властивостей [Meldrum, 2000]. Іонотропні рецептори з'єднані з іонними каналами і відкривають їх після активації відповідними молекулами. Виділяють три групи іонотропних рецепторів: NMDA (N-метил-D-аспартат) з відповідними субодинаціями (NR1; NR2A-NR2D; NR3A-NR3B), KA (каїнатні) з субодинаціями (GluR5-GluR7; KA1-KA2) і AMPA (α-аміно-3-гідроксі-5-етилізоксиазол-4-пропіонат) з субодинаціями (GluR1-GluR4), названих у відповідності з лігандами, що їх активують [Афанасьев., 2006; Kalia et al., 2008].

Рецептор NMDA (рис. 2) представляє собою цілий рецепторно-іонофорний комплекс і складається з двох NR1 і двох NR2 субодинаць, які є трансмембранними білками і формують разом іонний канал [Громова и др., 2010; Popescu et al., 2010]. Субодинаця NR2 містить 4





**Рис. 1.** Синаптична активність є асоційованою з метаболізмом глюкози (верхнє зображення). Після деполяризації глутамат, вивільнений в синаптичну щілину, регулює активність кальцієвих каналів на постсинаптичній мембрані, що є воротами притоку кальцію. Глутамат захоплюється астроцитами через специфічні транспортери - EAAT, які використовують електрохімічний градієнт  $\text{Na}^+$  як пусковий фактор. Градієнт  $\text{Na}^+$  підтримується активністю  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази, яка видаляє натрій з клітин. Глутамат (Glu) перетворюється в глутамін (Gln) і далі, вивільнений астроцитами, захоплюється закінченнями нейронів, де за допомогою ферментів, конвертується знову в глутамат Glu (нижнє зображення).  $V_{\text{cycle}}$  - перехід глутамату в астроцитарний глутамін;  $V_{\text{gln}}$  - глутаміновий цикл [Magistretti et al., 1999].

різних ізоформи NR2A - NR2D [Kolarova et al., 2003; Vasudevan et al., 2011]. Крім того, рецептор NMDA включає в собі: сайт специфічного зв'язування глутамату (на NR2 субодиниці), регуляторний або коактивуючий сайт специфічного зв'язування гліцину (на NR1 субодиниці), алостеричні модуляторні сайти, розташовані на мембрані (поліаміновий) і в іонному каналі (сайти зв'язування фенциклідину, мемантину, двохвалентних катіонів і потенціалзалежна  $\text{Mg}^{2+}$ -зв'язуюча ділянка. Існують місця зв'язування інших активних речовин, таких як SNO - різновиди сполук NO, гістаміну, динорфіну і  $\text{Zn}^{2+}$  [Kalia et al., 2008; Vasudevan et al., 2011].

Відмінною особливістю NMDA-рецепторів є те, що вони блокуються іонами магнію по потенціал-залежному типу. Цей механізм працює при фізіологічних умовах, але послаблюється при зниженні потенціалу спокою. Інша специфічна риса NMDA-рецепторів полягає в тому, що для активації їм необхідний гліцин в якості коагоністу глутамату. Гліцин посилює відповідь рецептору, збільшуючи частоту відкривання каналу. При повній відсутності гліцину рецептор не активується глутаматом [Meldrum, 2000; Yang et al., 2010].

NMDA-рецептори - основні збуджуючі нейрорецептори, які регулюють електричну активність нейронів. Ці рецептори локалізуються також на поверхні епітелію мікросудин, які формують гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і приймають участь в регуляції функції мікросудин [Kalia et al., 2008]. Рядом робіт показано, що NMDA-ексайтотоксичність є основним механізмом, який запус-

кає каскад подальших патобіохімічних реакцій, що призводить до нейрональної смерті [Беленичев и др., 2008].

Розвиток ексайтотоксичності можна описати наступним чином. В неактивному нейроні NMDA-рецептори зв'язані з іонами магнію, через що їх спорідненість до медіаторів знижена. Однак, внаслідок деполяризації мембрани, яка виникає під дією збуджуючого потенціалу, комплекс розпадається і іони магнію відділяються від рецептору і здатність їх зв'язувати глутамат збільшується [Labiche, Grotta, 2004; Громова и др., 2010].

При нормальних умовах глутамат швидко вивільняється з синаптичної щілини через поглинання його навколишніми астроцитами через транспортери, що нормалізує нейронний рівень кальцію [Kalia et al., 2008]. При звичайному функціонуванні NMDA-рецептори приймають участь в таких функціях мозку, як пам'ять, навчання, поведінкові та інші реакції [Popescu et al., 2010].

Гостра ішемія зумовлює надлишкове вивільнення глутамату із аксональних терміналей внаслідок зниження його зворот-

нього внутрішньоклітинного захоплення транспортерами. Через порушення продукції АТФ виникає глутаматна ексайтотоксичність. Зв'язування глутамату з рецепторами NMDA призводить до "шокового" відкриття кальцієвих каналів, виникає масивне входження всередину нейронів іонів кальцію, що зумовлює  $\text{Ca}^{2+}$ -індуковану ексайтотоксичність. Іони  $\text{Ca}^{2+}$  призводять до активації протеаз, фосфоліпази А2, дія яких направлена на пошкодження клітинних структур, порушення окислювального фосфорилування, вивільнення арахідонової кислоти. При наявності надмірної кількості глутамату, протеїнкіназа СаМК-II гіперактивується і починає неспецифічне фосфорилування нейрональних білків, порушуючи тим самим регуляцію всіх клітинних мембран з наступною активацією апоптозу. Нервові клітини поглинають також іони натрію, зростає концентрація позитивних іонів усередині клітини, внаслідок чого змінюються електричні властивості нейронів. Через моновалентні іонні канали і осмотичним шляхом нейрони вбирають воду, виникає цитотоксичний набряк тканини мозку, порушуються механізми синаптичної передачі [Беленичев и др., 2009; Громова и др., 2010]. В цих умовах нейротоксичність NMDA-рецепторів може приводити до клітинної смерті - некрозу або апоптозу [Афанасьев, 2006; Клигуненко, Емельянова, 2008].

Максимальний ефект ексайтотоксичності виникає переважно в нейрональних дендритах і сомі та відносно менший в аксонах, глії, епендимі і ендотелію, можливо обумовлено різницею щільності розповсюджен-

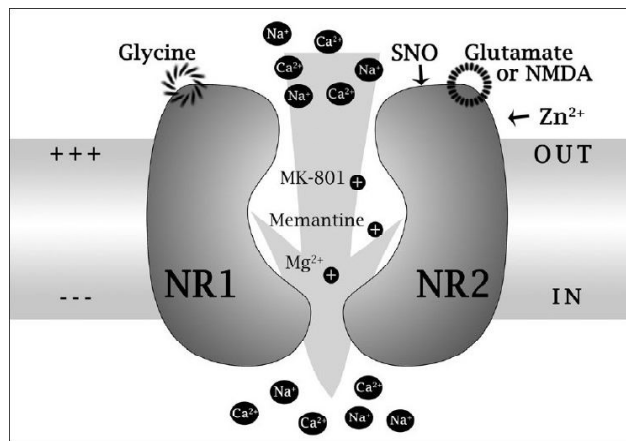


Рис. 2. Схема NMDA-рецептору [Vasudevan et al., 2011].

ня глутаматних рецепторів [Harukuni, Bhardwaj, 2006].

Феномену ексайтотоксичності відводиться значна роль в утворенні АФК. Так, в цих нейронах відбувається активація кальційзалежної нейрональної NO-синтази, що призводить до гіперпродукції оксиду азоту (NO) і, як наслідок, NO-радикалів. При взаємодії NO-радикалів і супероксидрадикалів утворюється агресивна молекула - пероксинітритрадикал (ONOO<sub>o</sub>), який викликає пошкодження макромолекул [Беленичев и др., 2009; Harukuni Bhardwaj, 2006].

Деградація NMDA-рецепторів внаслідок процесів нейротоксичності, яка лежить в основі ішемічного пошкодження мозку, дозволяє судити про ступінь ураження церебральних судин. Уже на ранніх етапах ішемії емболічні процеси в дрібних мозкових судинах активують серинові протеази, які "ріжуть" мембранні "петлі" NMDA-рецепторів, розташованих на поверхні синаптичної мембрани. Утворені пептидні фрагменти рецептора (NR2-пептид) попадають в кровотік через пошкоджений ГЕБ і викликають реакцію імунної системи з утворенням специфічних NR2-антитіл. На основі проведених молекулярних досліджень було запропоновано використовувати NR2-пептид і NR2-антитіла в якості маркерів ішемічного пошкодження ЦНС [Скоромец и др., 2009].

Слід відзначити, що досить несподіваними виявились факти, які вказують, що клітини імунної системи людини експресують ряд рецепторів, чутливих до нейромедіаторів, в тому числі до глутамату, що дозволяє їм сприймати інформацію від клітин нервової системи [Болдирев, 2005; Давидова, 2007]. В дослідженнях А. А. Болдирева [2005] при активації NMDA-рецепторів в лімфоцитах збільшувалась концентрація іонів кальцію і активних форм кисню (АФК) і, як наслідок, активувалась каспаза-3. Сумісна присутність NMDA і активатора метаботропних рецепторів L-AP4 викликало драматичний ефект на життєздатність клітинної популяції. Навіть після короткочасної інкубації з'являлась велика кількість мертвих клітин. Це призвело до висновку, що присутність іонотропних і метаботропних рецепторів глута-

мату на мембранах лімфоцитів робить їх чутливими до тих самих сигнальних молекул, які управляють активністю нейронів [Болдирев, 2005].

Вивчення ролі NMDA-рецепторів в роботі клітин імунної системи отримало цікаве продовження. Виявилось, що продукція  $\gamma$ -інтерферону (відповідаючого за взаємодію лімфоцитів з макрофагами) регулюється NMDA-рецепторами: активація NMDA-рецепторів пригнічує, а метаботропних рецепторів - активує його утворення Т-лімфоцитами людини. Ці результати прямо доказують, що глутамат в крові здатний регулювати активність клітинного імунітету [Болдирев, 2005].

Ключовим фактором, що запускає розвиток ФЕ, є гіпоксія і ішемія ЦНС. Декілька клінічних і експериментальних досліджень показали, що ішемія є важливим компонентом, який призводить до нейрональної смерті шляхом некрозу і апоптозу у хворих на менінгіт. Ключовими механізмами розвитку ішемії або гіпоксії при менінгіті є розвиток васкуліту, судинний спазм і обструкція мозкових судин, розповсюджений набряк мозку, погіршення мозкової ауторегуляції [van der Flier et al., 2003; Bifrare et al., 2003].

На моделях бактеріального менінгіту і дітей хворих на менінгіт було показано значне підвищення глутамату в лікворі під час розвитку захворювання [Spranger et al., 1996; Kolarova et al., 2003; Ma et al., 2003], і в залежності від його концентрації він міг викликати як апоптоз, так і некроз нейронів [Kolarova et al., 2003]. Крім того, концентрація глутамату корелювала з тяжкістю хвороби, низьким рівнем свідомості і виникненням неврологічного дефіциту [Spranger et al., 1996]. Цереброваскулярні ускладнення роблять значний внесок в пошкодження нейронів при менінгіті. Ішемія, яка виникає, в першу чергу призводить до ексайтотоксичності. Оскільки судинні зміни при менінгіті розтягуються на декілька днів, антагоністи NMDA рецепторів можуть призводити до зменшення нейронального пошкодження [Rothstein et al., 2005]. Так, в дослідженні S. L. Leib et al. [1996] кінуренінової кислоти і S. Y. Ko et al. [2003] дизоцелпіну як антагоністів NMDA рецепторів, було показано їх нейропротективний ефект при експериментальному менінгіті.

Експериментально було виявлено, що глутамат може використовуватись як основне джерело харчування і утворення енергії окрім глюкози і лактату і як попередник для синтезу антиоксиданта глутатіону менінгококом під час менінгококового менінгіту за рахунок наявності в бактерії ABC-типу L-Глутаматного транспортеру - GltT і таким чином сприяти прогресуванню інфекції і виживанню бактерії [Colicchio et al., 2009].

Отже, не виключено, що ексайтотоксичність, відіграє значну і можливо найпершу роль в розвитку нейронального пошкодження при менінгіті у дітей і тому потребує подальшого вивчення для більш широкого розуміння патогенезу розвитку нейрональної смерті при нейроінфекціях та її попередження шляхом викорис-

тання антагоністів NMDA-рецепторів.

### Можливості впливу на розвиток феномену ексайтотоксичності

Перспективним направленням в лікуванні захворювань нервової системи є нейропротективна терапія. Нейропротекція - це комплекс механізмів, протидіючих пошкодуючим факторам [Muresanu, 2007].

Визначають первинну і вторинну нейропротекцію. Первинна нейропротекція перериває швидкі реакції глутамат-кальцієвого каскаду. Вторинна нейропротекція направлена на зменшення ступеня вираженості наслідків ішемії: блокаду прозапальних цитокінів, молекул адгезії, гальмування прооксидантних ферментів, посилення трофічного забезпечення, переривання апоптозу [Путилина, 2009].

Незважаючи на велику кількість робіт, на даному етапі не існує жодного нейропротективного засобу з абсолютно доказаною ефективністю при ішемії мозку. В якості нейропротекторів запропоновано велика кількість препаратів з різними механізмами дії. Ефективність більшості з них була продемонстрована в експерименті і не була доказана в клініці [Мельникова, 2007].

Проблема пошуку антагоністів NMDA-рецепторів є однією з найбільш актуальних в сучасній фармакології. На даний час клінічно ефективних антагоністів NMDA-рецепторів немає, залишається один шлях - неконкурентна блокада цих рецепторів [Афанасьев, 2006]. Тому проблема ефективної первинної нейропротекції залишається досить актуальною в клінічній практиці.

Антагоністи NMDA-рецепторів зменшують потік іонів  $Ca^{2+}$  в клітину через антагоністзалежні кальцієві канали. Розрізняють неконкурентні і конкурентні антагоністи NMDA-рецепторів. До перших відносять фенциклідин, кетамін, декстрометорфан, дексторфан, церестат, дизолцепін, ремачемід, магній, амантадин, які зв'язують фенциклідин-розпізнавальний сайт на NMDA-асоційованих каналах. Конкурентні антагоністи NMDA-рецепторів блокують глутамат-розпізнавальний рецепторний сайт. До них відноситься селтофел [Kalia et al., 2008; Labiche, Grotta, 2004].

Серед антагоністів NMDA-рецепторів найбільш вивчені антагоністи фенциклідинового сайту (дексторфан, церестат, дизолцепін). Використання цих препаратів в експерименті достовірно скорочувало розміри інфарктних змін при фокальній ішемії мозку, підвищувало виживаємість тварин. Однак клінічні дослідження цих препаратів були зупинені через грубі побічні ефекти (ністагм, катаплексія, локомоторні порушення, галюцинації та ін.) [Беленичев и др., 2008; Labiche, Grotta, 2004; Onose et al., 2011].

Експериментальне дослідження антагоністів глутаматного сайту NMDA-рецепторів селфотела в умовах моделювання ішемії мозку показало, що його призначення призводило до достовірного зменшення зони інфаркту і підвищенню виживаємість. Однак виявлені важкі побічні дії селфотела (ажитація, сплутаність свідомості, дихальні порушення) виявились основою для

припинення клінічних досліджень [Беленичев и др., 2008; Labiche, Grotta, 2004].

Перспективним вважалося застосування антагоністів глутаматних рецепторів та модуляторів азотноокислювальних шляхів, зокрема лубелузолу. Водночас численні клінічні дослідження не підтверджують їх позитивної дії при ішемічному інсульті.

Перспективними виявилися препарати - антагоністи гліцинового сайту, які по силі нейропротективної дії не поступалися фармакологічним стандартам і були більш безпечними ніж антагоністи NMDA-рецепторів. В теперешній час 2 препарати цієї групи (GV-150526Δ (gavestinel) і ACEA-1021) проходять клінічні дослідження.

Блокада активованих глутаматом рецепторів AMPA представляє іншу ціль і перспективи нейропротекції з деякими перевагами перед антагонізмом рецептору NMDA, включаючи потенційний захист і кіркової сірої речовини, і підкіркових ділянок білої речовини та скорочення вторинної активації NMDA-рецепторів і кальцієвих каналів. В одному дослідженні на тваринах антагоніст AMPA-рецепторів YM872 демонстрував зменшення об'єму інфаркту співставимий з антагоністами NMDA-рецепторів.

Таким чином, клінічні дослідження більшості сильних в експерименті нейропротекторів - антагоністів глутаматних рецепторів були припинені через грубі побічні дії, а використання менш токсичних антагоністів не завжди було ефективним, інші проходять дослідження.

Такі антагоністи NMDA-рецепторів як амантадин (який використовувався як противірусний засіб) для лікування екстрапірамідних захворювань, рилузол для лікування бокового аміотрофічного склерозу, фелбамат і ламотриджин для лікування епілепсії та мемантин для лікування деменції, на даний час ефективно використовуються у дорослих, але заборонені для використання у дітей через відсутність досліджень [Kalia et al., 2008; Degos et al., 2008].

Рилузол був створений у Франції в 80 роках прошлого століття для лікування хронічних нейродегенеративних захворювань. Відомо, що рилузол здатний впливати декількома механізмами на глутаматну токсичність. По-перше, рилузол блокує натрієві канали глутаматвмісних нейронів, внаслідок чого зменшує пресинаптичне вивільнення глутамату. По-друге, рилузол може блокувати активацію NMDA-рецептору попереджуючи входження іонів кальцію в канал. По-третє, рилузол блокує зворотне захоплення глутамату за рахунок підвищення активності транспортерів глутамату в глії. На даний час, рилузол, як єдиний ефективний засіб використовується в лікуванні бокового аміотрофічного склерозу [Kalia et al., 2008].

Фелбамат створювався як протисудомний засіб для лікування епілепсії. Результати нещодавніх досліджень свідчать, що фелбамат є не неконкурентним антагоністом сайту зв'язування гліцину, як вважалося до цього часу, а скоріше не конкурентним алостеричним інгібіто-

ром з помірною селективністю до рецепторів, які містять субодиницю NR2B, дія якого може бути також пов'язана з порою каналу рецептору. На даний час засіб ефективно використовується в лікуванні епілептичних припадків як у дорослих так і у дітей [Kalia et al., 2008].

Кетамін - є блокаторм відкритих каналів NMDA-рецептору. Активно використовується в клініці як засіб для дисоціативної анестезії. Результати досліджень свідчать, що кетамін може відігравати роль додаткового анальгетика використовуваного в субанестетичній дозі при різних больових синдромах. На даний час дослідження кетаміну продовжуються [Kalia et al., 2008].

Амантадин вперше з'явився на ринку в 60 роках прошлого століття як перший представник класу аміноадамтанів і як засіб для профлактики респіраторних інфекцій викликаємих вірусом грипу А, однак пізніше була відкрита властивість препарату впливати на екстрапірамідні симптоми у хворих на хворобу Паркінсона. Результати досліджень продемонстрували, що основний механізм дії амантадину пов'язаний з його властивостями антагоністу NMDA-рецептору, діючого як блокаторм відкритих каналів. В сучасній клінічній практиці амантадин ефективно використовується в лікуванні переважно екстрапірамідних захворювань [Muresanu, 2007; Kalia et al., 2008].

Мемантин як і амантадин є представником класу аміноадамтанів. Синтезований в 60 роках прошлого століття як потенціально гіпоглікемічний засіб. Однак як гіпоглікемічний засіб він виявився неефективний. В подальшому засіб почав використовуватися в лікуванні деменції. Мемантин - це антагоніст NMDA-рецептору (блокаторм відкритих каналів) у якого сайт зв'язування перекривається з сайтом зв'язування  $Mg^{2+}$  і володіє досить низькою афінністю до NMDA-рецептору, що дозволяє йому швидко від'єднуватися від рецептору. Мемантин на даний час є одним з ефективних засобів в лікуванні хвороби Альцгеймера та інших деменцій [Muresanu, 2007; Kalia et al., 2008].

Рядом робіт було показано нейропротективний ефект  $\beta$ -лактамічних антибіотиків і цефалоспоринів саме через стимуляцію ними зворотнього захоплення глутамату за рахунок активації транспортерів глутамату GLT-1 і EAAT, що призводить до швидкого видалення глутамату з синаптичної щілини. На даний час дослідження ще тривають [Lee et al., 2008; Konaklieva et al., 2009].

В одному з досліджень на пацюках при моделюванні черепно-мозкової травми було показано, що глутамат крові має також визначальне значення в розвитку нейродеструкції. Нейтралізація глутамату в крові оксалоацетатом, який вивільняється в кров з мозку через пошкоджений ГЕБ і нейтралізується глутамат-оксалоацетат трансаміназою в 2-кетоглутарат при наявності ко-субстратів пірувату і оксалоацетату, які також нейтралізують глутамат, сприяло захисту ЦНС від глутаматної ексайтотоксичності, зменшенню смертності, що може стати новим напрямком нейропротекції [Zlotnik et al., 2007].

Серед антагоністів NMDA-рецепторів своєю безпечністю і тривалістю клінічного використання виділяється сульфат магнію [Верткин и др., 2003].

В клінічній практиці сульфат магнію тривалий час використовували для зниження підвищеного артеріального тиску і при внутрішньочерепній гіпертензії. В останні роки про нього склалось враження як про досить "устарілий" засіб. Однак, це суперечить результатам останніх досліджень і заставляє продовжувати вивчення ефективності препарату в клінічній практиці [Marro, Delivoria-Papadopoulos, 2010]. Виявлено ряд унікальних властивостей цього препарату. Встановлено, що іони  $Mg^{2+}$  блокують NMDA-асоційовані канали потенціалзалежним способом і, вступаючи з глутаматом в неконкурентний антагонізм, пригнічують вивільнення глутамату, проявляючи таким чином антиексайтотоксичний ефект [Верткин и др., 2003; Sen, Gulati, 2010].

Магній вступає в антагонізм з іонами кальцію як на рівні всіх його мембранних каналів, так і всередині клітини. Підвищений вміст внутрішньоклітинного магнію призводить до підвищеної буферизації кальцію в мітохондріях і пригнічує опосередковану ним активацію ферментів, а також перешкоджає виснаженню клітинних запасів АТФ. Окрім дії на клітинному рівні іони магнію проявляють інші властивості. Магній покращує мозковий кровотік шляхом безпосереднього впливу на тонус судин, а також внаслідок антагонізму до ендотеліну-1. Крім того, він володіє протисудомною, протизапальною, антиагрегантною, антиоксидантною активністю і не взаємодіє з лікарськими засобами [Губский и др., 2007; Burd et al., 2010; Sen, Gulati, 2010].

В експериментах було виявлено значне зменшення зони ішемії при використанні сульфату магнію; у хворих на ішемічний інсульт використання цього засобу в перші години захворювання покращувало кінцевий результат, а при моделюванні значно зменшувало рівень глутамату і нейрональну смерть в гіпокампі [Labiche, Grotta, 2004; Kang et al., 2011]. На моделях травм мозку і клінічних контрольованих дослідженнях у дітей виявляв значний нейропротективний ефект, зменшуючи летальність [Sen, Gulati, 2010]. Було показано зменшення ризику розвитку церебрального паралічу і смерті у передчасно народжених дітей [Degos et al., 2008; Marro, Delivoria-Papadopoulos, 2010].

В теперешній час продовжується клінічне дослідження дитячого комбінованого нейропротективного препарату, до складу якого входить  $MgCl_2$  і гліцин - "Магнелонг". В експерименті магнелонг проявив високу нейропротективну дію при мінімальній кількості побічних дій. У пацюків ця комбінація гальмує розвиток неврологічного та когнітивного дефіциту на 66 %, зменшує кількість апоптичних і деструктивно змінених нейронів (на 62 %), знижує смерть пацюків на 60 % [Горбачова, 2008; Покотило, 2009].

Досить перспективним в плані первинної нейропротекції є використання нейропротектору цитиколіну. Пре-

парат дозволений до використання у дітей з новонародженого віку і практично немає побічних дій.

Одним з нових виявлених механізмів дії цитиколіну є профілактика розвитку ФЕ, що полягає в блокаді викликаного ішемією активації викиду глутамату. Крім того, цитиколін стимулює зворотнє захоплення глутамату і знижує синаптичну концентрацію медіатора. Відмічені ефекти по відношенню до глутамату безпосередньо корелюють зі зменшенням розміру вогнищ ішемії в мозку і підвищенням рівня АТФ в корі та стріатумі [Hurtado et al., 2005].

Цитиколін сприяє відновленню рівня АТФ зниженого ішемією, внаслідок чого знижується рівень глутамату та пригнічується глутамат-опосередкований апоптоз, а також сприяє підвищенню захоплення глутамату астроцитами через транслокацію EAAT2 з цитозолу в мембрану [Клигуненко, Ємельянова, 2008].

Перспективним направленням нейропротекції при церебральній ішемії є фармакокорекція дисбалансу збуджувачих і гальмівних нейротрансмітерних систем. В зв'язку з цим увагу привертає гальмівний нейротрансмітер гліцин в аспекті встановлення його ролі в механізмах церебральної ішемії. ГАМК і гліцин є рівноцінними нейротрансмітерами, які забезпечують захисне гальмування в ЦНС, роль яких зростає в умовах підвищеного викиду глутамату. Гальмівні властивості гліцин проявляє посередництвом взаємодії не тільки з власними гліциновими рецепторами але і з рецепторами ГАМК [Губський і др., 2007; Губський і др., 2008].

Велика щільність гліцинових рецепторів виявлена не тільки в структурах стовбура мозку, але і в корі великих півкуль, стріатумі, ядрах гіпоталамусу, мозочку [Громова і др., 2010]. Дія гліцину на нейрон залежить від його концентрації. Так, в дослідженні Ю. І. Губського та ін., [2008] при моделюванні ФЕ *in vitro* гліцин в концентрації 0,1 мкМ викликав потенціуючу дію на глутаматні рецептори і підвищував нейрональну смертність порівняно з контролем. При внесенні в інкубаційні про-

би гліцину в концентрації 100 мкМ спостерігалось достовірне зниження смертності нейронів переважно за рахунок апоптозу, порівняно з контролем, що, можливо, пов'язано з насиченням гліцинових сайтів NMDA-рецепторів.

Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження гліцину встановило, що використання його в дозі 1-2 г/добу протягом 5 днів при ішемічному інсульті (починаючи з 6 годин після його розвитку) дозволяє забезпечити протиішемічний захист мозку у дорослих хворих з різною локалізацією і ступенем важкості інсульту. Гліцин достовірно прискорював регрес неврологічної симптоматики, покращував функціональне відновлення і знижував 30-денну летальність, порівняно з плацебо [Скворцова і др., 2006].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Опираючись на численні дослідження можна зробити висновок, що ФЕ є одним з ключових механізмів, що спричиняють загибель нейронів в умовах патологічного процесу. Враховуючи те, що ФЕ виникає при значній кількості захворювань нервової системи і відіграє ключову роль у виникненні пошкодження нейронів, подальше його вивчення є надзвичайно актуальною проблемою в клінічній медицині.

2. На даний час більшість засобів, які могли б впливати на розвиток ФЕ виявилися неефективними або токсичними для використання у людей, інша частина засобів знаходиться на етапі дослідження, такі засоби як рилузол, мемантин і амантадин мають обмежені покази до використання.

Таким чином пошук нових ефективних і безпечних засобів впливу на ФЕ залишається вкрай важливим на сучасному етапі, оскільки дасть можливість впливати на ключові механізми, що призводять до пошкодження нейронів, а також попереджувати і зменшувати ураження нейронів при значній кількості патологій ЦНС.

### Список літератури

- Афанасьев В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии [пособие для врачей] / В. В. Афанасьев. - СПб., 2006. - 36 с.
- Беленичев И. Ф. Современные подходы к терапии острого нарушения мозгового кровообращения, основные стратегии нейропротекции / И. Ф. Беленичев, Н. В. Бухтиярова, Д. А. Середа // Новости медицины и фармации. - 2008. - № 5 (237). - С. 1-7.
- Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга / Скоромец А. А., Дамбинова С. А., Дьяконов М. М. [и др.] // Международный неврологический журнал. - 2009. - № 5 (27). - С. 15-20.
- Болдырев А. А. Нейрональные рецепторы в клетках иммунной системы / А. А. Болдырев // Природа. - 2005. - № 7. - С. 1-10.
- Верткин А. Л. Магний и лечение инсульта / А. Л. Верткин, О. Б. Талибов, И. А. Измайлов // Лечащий врач. - 2003. - № 4. - С. 58-60.
- Влияние тиотриазолина, глицина, магния и их комбинации на ответ генома и показатели активности антиоксидантной системы в коре головного мозга крыс с церебральной ишемией / Губский Ю. И., Беленичев И. Ф., Левицкий Е. Л. [и др.] // Сучасні проблеми токсикології. - 2007. - № 3. - С. 61-65.
- Горбачова С. В. експериментальне обґрунтування використання лікарської комбінації гліцину, магнію і ГАМК при церебральній ішемії: автореф. дис. наздобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 14.03.05. "Фармакологія" / С. В. Горбачова. - К, 2008. - 27 с.
- Давыдова О. Н. Исследование NMDA-рецепторов лимфоцитов человека: автореф. дис. на соискание наук. степени канд. биол. наук : спец. 03.00.04. "Биохимия" / О. Н. Давыдова. - М., 2007. - 21 с.
- Изучение уровня аутоантител к глутаматным рецепторам в сыворотке крови у больных в остром периоде ишемического инсульта / Гусев Е. И., Скворцова В. И., Изыкенова Г. А. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. - 1996. - № 5. - С. 68-72.
- Клигуненко Е. Н. Нейропротекция: настоящее и будущее / Е. Н. Клигуненко, Е. А. Емельянова // Нейронауки: теор.

- клин. асп. - 2008. - Т. 4, № 1. - С. 75-81.
- Лечение ишемического инсульта / В. И. Скворцова, Н. А. Шамалов, М. К. Бодыхов, К. В. Соколов // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. - 2006. - Т. 1, № 1. - С. 49-53.
- Матвеев А. Г. Феномен цитотоксичности и механизмы повреждения нейронов новой коры при гипоксии и ишемии / А. Г. Матвеев // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2004. - № 2. - С. 18-23.
- Мельникова Е. В. Многофакторная нейротропекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения: автореф. дис. на соискание наук. степени докт. мед. наук : спец. 14.00.13. "Нервные болезни" / Е. В. Мельникова - СПб, 2007. - 42 с.
- Молекулярные механизмы воздействия аминокислот в составе церебролизина на нейротрансмиссию. Нейротрофические и нейротропективные эффекты аминокислот / Громова О. А., Торшин И. Ю., Гусев Е. И. [и др.] // Журнал "Трудный пациент". - 2010. - № 4. - С. 25-31.
- Нейротропективный эффект глицина при моделировании глутаматной "эксайтотоксичности" in vitro / Губский Ю. И., Горбачева С. В., Беленичев И. Ф. [и др.] // Сучасні проблеми токсикології. - 2008. - № 1. - С. 28-31.
- Покотило О. О. Розробка та дослідження лікувально-профілактичних засобів з амінокислотами і солями магнію для регулювання метаболічних процесів ЦНС у дітей: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.01. "Технологія ліків та організація фармацевтичної справи" / О. О. Покотило. - К, 2009. - 22 с.
- Путилина М. В. Комбинированная нейротропективная терапия острых нарушений мозгового кровообращения / М. В. Путилина // Consilium medicum. - 2009. - Т. 11, № 2. - С. 9-15.
- Bacterial meningitis causes two distinct forms of cellular damage in the hippocampal dentate gyrus in infant rats / Bifrare Y. D., Gianinazzi C., Imboden H. [et al.] // Hippocampus. - 2003. - Vol. 13, № 4. - P. 481-488.
- Blockade of NMDA receptor subtype NR2B prevents seizures but not apoptosis of dentate gyrus neurons in bacterial meningitis in infant rats / [Kolarova A., Ringer R., Tüber M. G., Leib S. L.] // BMC Neuroscience. - 2003. - Vol. 4. - P. 21.
- Brain neuroprotection by scavenging blood glutamate / Zlotnik A., Gurevich B., Tkachov S. [et al.] // Experimental Neurology. - 2007. - Vol. 203. - P. 213-220.
- $\beta$ -Lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression / Rothstein J. D., Patel S., Regan M. R. [et al.] // Nature. - 2005. - Vol. 433. - P. 73-76.
- Effect of Magnesium Sulfate in kainic acid-induced status epilepticus / Mikati M. A., Injibar H., Kurdi R. M. [et al.] // Lebanese Medical Journal. - 2006. - Vol. 54, № 4. - P. 200-204.
- Effects of MR-801 (dizocilpine) on brain cell membrane function and end energy metabolism in experimental Eshcherichia coli meningitis in the newborn piglet / Ko S. Y., Shim J. W., Kim S. S. [et al.] // J. Korean Med. Sci. - 2003. - Vol. 18. - P. 236-241.
- Elevated cerebrospinal fluid levels of glutamate in children with bacterial meningitis as a predictor of the development of seizures or other adverse outcomes / [Ma W., Shang-Feaster G., Okada P. J., Kerner S. G.] // Pediatr. Crit. Care Med. - 2003. - Vol. 4, № 2. - P. 170-175.
- Excess glutamate levels in the cerebrospinal fluid predict clinical outcome of bacterial meningitis / Spranger M., Schwab S., Krempien S. [et al.] // Arch. Neurol. - 1996. - Vol. 53, № 10. - P. 992-996.
- Harukuni I. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia / I. Harukuni, A. Bhardwaj // Neurol. Clin. - 2006. - Vol. 24. - P. 1-21.
- Kalia L. V. NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times ahead / L. V. Kalia, S. K. Kalia, M. W. Salter // Lancet Neurol. - 2008. - Vol. 7. - P. 742-755.
- Konaklieva M. I. Lactams as Neuroprotective Agents / M. I. Konaklieva, B. J. Plotkin, T. Herbert // Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry. - 2009. - Vol. 8. - P. 28-35.
- Labiche L. A. Clinical trials for cytoprotection in stroke / L. A. Labiche, J. C. Grotta // NeuroRx. - 2004. - Vol. 1, № 1. - P. 46-70.
- Magnesium sulfate reduces inflammation-associated brain injury in fetal mice / Burd I., Breen K., Friedman A. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2010. - Vol. 202, № 3. - P. 292.
- Marro P. J. Neuroprotective treatments for hypoxic-ischemic injury / P. J. Marro, M. Delivoria-Papadopoulos // Neo Reviews. - 2010. - Vol. 11. - P. 311-315.
- Mechanism of ceftriaxone induction of excitatory amino acid transporter-2 expression and glutamate uptake in primary human astrocytes / Lee S-G., Su Z-Z., Emdad L. [et al.] // The journal of biological chemistry. - 2008. - Vol. 283, № 19. - P. 13116-13123.
- Meldrum B. S. Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology / B. S. Meldrum // Journal of Nutrition. - 2000. - Vol. 130. - P. 1007-1015.
- Muresanu D.F. Neuroprotection and neuroplastic - the integrated approach and prospects / D. F. Muresanu // Journal of the Neurological Sciences. - 2007. - Vol. 257. - P. 38-43.
- Neuroscience: Energy on Demand / [Magistretti P. J., Pellerin L., Rothman D. L., Shulman R. G.] // Science. - 1999. - Vol. 283, № 5401. - P. 496-497.
- Neurotransmitter Transporters in the Central Nervous System / [Masson J., Sagne C., Hamon E. M., Mestikawy S.] // Pharm. Rev. - 1999. - Vol. 51. - P. 439-464.
- Neuroprotective effect of excitatory amino acid antagonist kynurenic acid in experimental bacterial meningitis / [Leib S. L., Kim Y. S., Ferriero D. M., Tauber M. G.] // The Journal of Infectious Diseases. - 1996. - Vol. 173, № 1. - P. 166-171.
- Neuroprotective strategies for the neonatal brain / [Degos V., Gauthier L., Mantz J., Gressens P.] // Anesth. Analg. - 2008. - Vol. 106. - P. 1670-1680.
- Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport / Hurtado O., Moro M. A., Cardenas A. [et al.] // Neurobiology of Disease. - 2005. - Vol. 18. - P. 336-345.
- Popescu G. K. Allosteric Inhibitors of NMDA Receptor Functions / G. K. Popescu, S. Murthy, W. F. Borschel // Pharmaceuticals. - 2010. - Vol. 3. - P. 3240-3257.
- Reprogramming the host response in bacterial meningitis: how best to improve outcome? / van der Flier M., Geelen S. P. M., Kimpen J. L. L. [et al.] // Clinical microbiology reviews. - 2003. - Vol. 16, № 3. - P. 415-429.
- Sen A. P. Use of magnesium in traumatic brain injury / A. P. Sen, A. Gulati // The American Society for Experimental Neurotherapeutics. - 2010. - Vol. 7. - P. 91-99.
- The Meningococcal ABC-Type L-Glutamate Transporter GlT Is Necessary for the development of experimental

- meningitis in mice / Colicchio R., Ricci S., Lamberti F. [et al.] // *Infection and Immunity*. - 2009. - Vol. 77, № 9. - P. 3578-3587.
- Traumatic brain injury: Current endeavours and trends for neuroprotection and related recovery / G. Onose, C. Daia-Chendreanu, M. Haras [et al.] // *Romanian Neurosurgery*. - 2011. - Vol. XVIII, № 1. - P. 11-30.
- Vasudevan S. K. Neuroprotection in glaucoma / S. K. Vasudevan, V. Gupta, J. G. Crowston // *Indian J. Ophthalmol.* - 2011. - Vol. 59. - P. 102-113.
- Werner P. Glutamate excitotoxicity in the immunopathogenesis of multiple sclerosis / P. Werner, E. Brand-Schieber, C.S. Raine // *Advances in Molecular and Cell Biology*. - 2004. - Vol. 31. - P. 1059-1083.

**Свистильник Т. В.**

**ФЕНОМЕН ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТИ. МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ НЕЙРОНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ ПРИ ПАТОЛОГИЯХ ЦНС**

**Резюме.** Проведен аналитический обзор мировой литературы, в которой освещены взгляды на механизмы возникновения феномена эксайтотоксичности, а также его значение в развитии нейронального повреждения при острых патологиях ЦНС. Рассмотрено возможности влияния на феномен эксайтотоксичности при различных патологических состояниях.

**Ключевые слова:** феномен эксайтотоксичности, нейрональное повреждение, лечение.

**Svistilnik T. V.**

**PHENOMENON EXCITOTOXICITY. OCCURRENCE MECHANISMS, VALUE IN DEVELOPMENT NEURONAL OF DAMAGE AND POSSIBILITY OF ITS CORRECTION AT PATHOLOGIES CNS**

**Summary.** The state-of-the-art review of the world literature in which sights mechanisms of occurrence of the phenomenon exitotoxicity, and also its value in development neuronal damage are shined at sharp pathologies CNS. It is considered possibilities of influence on a phenomenon exitotoxicity at various pathological conditions.

**Key words:** a phenomenon exitotoxicity, neuronal damage, treatment.

Стаття надійшла до редакції 07.11.2012р.

© Burtyak N.G.

UDC: 618.5-05:618.232

**Burtyak N.G.**

Chair Obstetrics and Gynecology №1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsya (Pirogov Str., 56, Vinnitsya, 21018, Ukraine)

**THE MODERN CLINICAL ASPECTS IN OBSTETRICIANS TRAINING**

**Summary.** This review summarises recent progress in the evaluation of the effectiveness of simulation training for maternity care in the world, and presents a vision for ensuring that practical simulation training for maternity care can become an effective tool to reduce global maternal and perinatal morbidity and mortality.

**Key words:** pregnancy, simulation training for maternity care, shoulder dystocia, eclampsia, postpartum haemorrhage, neonatal resuscitation.

Improving maternal and perinatal care is a global priority. The World Health Organization (WHO) has estimated that 1000 women die every day from preventable complications of pregnancy and childbirth [World Health Organization, 2010]. Worldwide, there are approximately four million neonatal deaths each year and a similar number of stillbirths [Lawn et al., 2005]. On the basis of these factors, it is not surprising that the maternal mortality rate (MMR) in the US is greater than in countries of comparable socioeconomic resources. In 2005, the MMR was 8 per 100,000 live births in the UK but 11 per 100,000 live births in the US.<sup>2</sup> The US government's Healthy People 2010 target is no more than 3.3 maternal deaths per 100 000 live births. In contrast, the rate was 1 per 100,000 live births in Ireland [World Health Organization, 2010]. However, unified curriculum for multidisciplinary teams caring for obstetric patients, which includes strategies to initiate resuscitation, accomplish birth quickly after maternal arrest and coordination of efforts with other resuscitation teams does not exist.

Practical simulation training for maternity care might prevent many of these deaths. Simulation training in obstetrics is not new. In 1748, Madame du Coudray, the

King of France's midwife, developed a life-size mannequin from leather and bone to teach the management of childbirth.<sup>3</sup> She trained local doctors who, in turn, trained local women. In this way, du Coudray disseminated practical training, enabling hundreds of women in France to experience safer childbirth [Gelbart, 1998]. Over 250 years later, there appeared to have been little progress; a systematic review of obstetric emergencies training published in 2003 concluded that few methods of training had been evaluated, and there was minimal evidence of their effectiveness [Black, 2003]. Medical simulation is an educational method that incorporates mannequins of varying anatomical and physiological fidelity and/or patient actors, to allow individuals and teams to practice clinical situations in an environment that causes no risks or discomfort to patients, and poses less time restrictions and less constrains for the provision of feedback. Several aspects of competence can be targeted in simulation based sessions, including knowledge, skills, and attitudes; as well as teamwork skills such as communication, task distributions, and team support. Establishing the educational objectives of the simulation session and the target audience that it is aimed at, are crucial

aspects of the process, and ones that are profoundly affected by the availability of adequate simulators [Draycott et al., 2006; Scholefield, 2007; Draycott et al., 2008; Maouris et al., 2010; Carlo et al., 2010]. This review summarises the 10 years of progress since 2003 and presents a vision for ensuring that practical simulation training for maternity care can become an effective tool to reduce global maternal and perinatal morbidity and mortality.

One of the first published descriptions of obstetric simulation was an eclampsia drill [Draycott et al., 2000]. The simulation of eclampsia enabled departmental staff to develop and trial an eclampsia box containing the equipment, drugs and guidelines required to manage this rare emergency. A randomized controlled trial comparing the effectiveness of multiprofessional training for eclampsia in local hospitals with training in a regional simulation centre showed marked improvement in all aspects of care after training [Ellis et al., 2008]. Training at local sites involved patient-actors, whereas a high-fidelity, full-body simulator was used at the simulation centre; 140 midwives and obstetricians were randomly allocated to local or simulation centre training. Following training, there were significant improvements in the completion of basic tasks (87%, 100%) and in the administration of magnesium sulphate (61%, 92%) in simulated eclampsia. The time taken to commence the administration of magnesium was, on average, nearly 2 minutes quicker following training. There were equal improvements in both settings; it was the training itself, rather than the location or the simulation equipment used, that appeared to be the key to success [Ellis et al., 2008].

Shoulder dystocia is an unpredictable and therefore unpreventable emergency. A large, multisite, randomised controlled trial demonstrated that the management of shoulder dystocia before training was often poor, with only 43% of staff able to successfully manage severe shoulder dystocia [Crofts et al., 2006]. Following a 40-minute practical training session undertaken in multiprofessional teams, there was a significant improvement in the proportion of participants who successfully achieved simulated delivery (43% pre- and 83% post-training). This improvement was largely sustained at 6 months (84%) and 12 months (85%) after training. Training on a high-fidelity mannequin (which included force-perception teaching) offered additional benefit when compared with training on standard equipment; after training, there was a higher successful delivery rate (72%, 94%) and, on average, the deliveries were completed more quickly with a lower total force applied. S.H. Deering et al. and D. Goffman et al. separately demonstrated improved performance of advanced shoulder dystocia manoeuvres following simulation training [Deering et al., 2004; Goffman et al., 2008]. [Deering et al., 2004] found that obstetric trainees who had undergone simulation training scored better for the timeliness of both completion of manoeuvres and delivery compared with those who had received conventional training. Of greater importance is the effect of shoulder dystocia training on clinical outcomes. A retrospective review over an 10-

year period compared birth outcomes for shoulder dystocia before and after the introduction of a local training program in one UK hospital using a prototype PROMPT Birthing Trainer (Limbs and Things Ltd, Bristol, UK) [Draycott et al., 2008]. Following the introduction of training, there was a significant increase in the use of appropriate management manoeuvres, with at least one appropriate manoeuvre used in 90% of cases after training, compared with <50% before. Moreover, the use of excessive traction fell from 54% to 24%. In conjunction with the improvements in clinical management, there was an associated improvement in clinical outcomes. Obstetric brachial plexus injury (OBPI) and/or bony fracture in cases of shoulder dystocia fell from 9.3% before training to 2.3% afterwards [Draycott et al., 2008]. Similar improvements in neonatal outcomes have also been demonstrated after the introduction of annual multiprofessional simulation training for all staff in an American hospital. The OBPI rate after shoulder dystocia decreased from 30% before training to 10.7% after training [Inglis et al., 2011]. Not all training has been found to be effective; introduction into another UK hospital was associated with a higher rate of OBPI [MacKenzie et al., 2007]. This suggests that not all training is equal in effect.

Postpartum haemorrhage (PPH) contributes to 140 000 deaths worldwide [Abou Zahr, 2003]. Deering et al. studied the simulation of PPH secondary to uterine atony with 40 obstetric trainees [Deering et al., 2009]. Only 45% controlled the haemorrhage within 5 minutes, and 48% made medication errors. Birch et al. compared lecture-based training with simulated drills in the management of PPH. All participants showed increased knowledge following training, but those who had undergone simulation training also improved team working skills when compared with those who had only lectures [Birch et al., 2007]. Maslovitz et al. demonstrated that simulation training for PPH enabled the identification of common errors which allowed targeted teaching and training. This training was associated with an improvement in management, which was still evident 6 months later [Maslovitz et al., 2007]. The common errors identified were a lack of knowledge of medication, delay in transfer to theatre and underestimation of blood loss.

The appropriate and safe use of forceps and vacuum instruments to assist vaginal birth is an essential obstetric skill [Patel et al., 2004]. Dupuis et al. developed a high-fidelity model that allows the trajectory of the application of forceps blades to be tracked using spatial sensors. Senior obstetricians demonstrated a superior technique but, after training, the abilities of junior staff improved [Dupuis et al., 2006]. Other models have been developed to train medical trainees in appropriate traction. After practical training, both the correct forces and successful delivery were achieved more often in simulated instrumental births [Leslie et al., 2005; Moreau et al., 2008].

A systematic review concluded that perinatal mortality might be reduced if birth attendants received practical neonatal resuscitation training, but the evidence of



effectiveness was not strong [Bhutta et al., 2005]. More recent studies have evaluated the effect of the WHO Essential Newborn Care course, a neonatal rather than obstetric training course. One study using a before-and-after implementation design showed that training staff on the course was associated with improvements in midwives' skills and knowledge. There was also a reduction in early neonatal deaths among low risk women who delivered in first-level clinics in Zambia [McClure et al., 2007]. A cluster randomised controlled trial to assess this neonatal resuscitation intervention did not concur with these initial findings, however [Carlo et al., 2010]. Following the introduction of the 3-day Essential Newborn Care course in six countries (Argentina, Democratic Republic of Congo, Guatemala, India, Pakistan and Zambia), there was no significant reduction in the rate of early neonatal deaths or in the rate of perinatal death. Interestingly, there was a significant reduction in the rate of stillbirth (relative risk with training, 0.69). It is plausible that the observed reduction in stillbirths might have been the result of training; before training, infants born without obvious signs of life may have been misidentified as stillbirths. After training, resuscitation was more likely to be attempted, with a consequential reduction in births classified as stillbirths. The decrease in fresh stillbirths, but not in macerated stillbirths, after the introduction of the Essential Newborn Care training program supports this hypothesis [Carlo et al., 2010]. Promising preliminary observations of the effect of the Helping Babies Breathe program have been presented recently [Ersdal, 2011]. This is an educational training program for low-resource countries that aims to improve neonatal resuscitation using basic simulation scenarios. Preliminary analysis of 13 575 births in Tanzania revealed a significant decrease in early neonatal mortality from 13.4 to 6.3 deaths per 1000 live births after the implementation of training [Siassakos et al., 2009].

A review of training programs associated with improvements in clinical outcomes was published in 2009 [Schouten et al., 2008]. Common features of clinically effective training programmes were as follows: multiprofessional training; training of all staff in an institution; training staff locally within the unit in which they work; integrating teamwork training with clinical teaching; use of high-fidelity simulation models; institution-level incentives for training (e.g. reduced hospital insurance premiums); use of self-assessment to direct infrastructural changes.

There has been significant progress in the evaluation of simulation training for maternity care over the last 10 years. Evidence has begun to move from the subjective assessment of participants' experiences towards the objective assessment of clinical outcomes. However, at present, all of the evidence associating training with improvements in clinical outcomes relates to neonatal outcomes. There are no studies that objectively demonstrate improvements in maternal morbidity or mortality. Clearly, more research is required to investigate the clinical effectiveness of simulation training on maternal outcome. Quality improvement programs, including training

interventions, have been more successful in some organizations than in others [Dixon-Woods et al., 2011]. This variation might be a consequence of local contextual factors: differences in organisational preconditions, readiness at program onset, interpretation of the intervention and local implementation strategies. A recent review of the Matching-Michigan central venous line project identified six key elements through which the project achieved its effects [Centre for Maternal Child Enquiries, 2011]. These might be equally relevant to simulation training programs.

There have been significant changes in the causality of direct maternal deaths in the UK [Hofmeyr et al., 2009]. Sepsis is now the leading cause of direct maternal death. Severe maternal sepsis is a rare obstetric emergency and, at present, there are no published data on its simulation. With the development of novel, whole-body, computer-controlled mannequins, there is the opportunity for the simulation of more complex clinical conditions, such as severe sepsis. Simulation may be a training tool that can be used to increase the awareness of the presentation and clinical management of sepsis, as well as of other complex clinical situations.

A recent review of training used to improve neonatal and child outcomes in low- and middle-income countries, published by WHO, concluded that:

Where in-service training can be provided at a low cost, it may be worthwhile to do so, given that some improvements in care process can be expected. However, in general, such training may be associated with high cost and therefore for most settings it is difficult to justify the conduct of routine in-service neonatal and paediatric training courses primarily based on models developed in high-income countries.

Although this review did not evaluate the effectiveness of training programmes for maternity care per se, as obstetricians, midwives, anaesthetists and neonatologists we should heed the authors' recommendations. The authors propose that the success of in-service training of health-care professionals depends on a number of factors, but two are especially important: appropriately skilled instructors in sufficient numbers and suitable, locally adapted training materials.

Many courses have been developed that include simulations of obstetric emergencies to train staff in low-resource settings. Examples include the Pacific Emergency Obstetric Course ([www.psrh.org.nz](http://www.psrh.org.nz)), the Life Saving Skills Course ([www.rcog.org.uk/international](http://www.rcog.org.uk/international)) and the Practical Obstetric Multi-Professional Training (PROMPT) course ([www.prompt-course.org](http://www.prompt-course.org)). Challenges, in addition to those outlined above, include the wide variation in local settings, practices and staffing, as well as under-resourced health services that are often overwhelmed. Care must be taken to ensure that areas with the highest maternal and neonatal mortality and, perhaps, with the most need for training are given appropriate support to develop and evaluate sustainable, clinically effective training programmes.

**Conclusions.** Significant progress has been made over

the last 10 years in the availability, and evidence supporting the use, of practical simulation training for maternity care. New training courses have been planned, implemented and evaluated, and new training equipment has been developed. There is an increasing global effort to ensure that training reaches all those in need, not just those with sufficient financial resource. We must ensure that training, in whatever setting, is both clinically and cost-effective, and sustainable. Simply exporting maternity training courses that have been effective in one setting might not achieve the same improvements in morbidity and mortality in others. There is a need for continued research to measure the effect of training on clinical outcomes in a wide variety of clinical settings to establish what works, where and why. Future work must also study the implementation and sustainability of training programmes, evaluating the costs of, and human resources needed for, the conduct of training for maternity care in both low- and high-income settings.

**Perspectives.** Recent research has highlighted the potential of practical simulation for maternity care to improve outcomes for mothers and their babies. We must ensure that there is continued development, evaluation and

dissemination of clinically effective training equipment and courses to ensure that maternity staff, in all clinical settings, have the necessary skills required to prevent unnecessary maternal and neonatal morbidity and mortality.

**References**

R.A.] // Pediatrics. - 2005. - Vol. 115. - P. 519-617.

Does training in obstetric emergencies improve neonatal outcome? / Draycott T., Sibanda T., Owen L. [et al.] // BJOG. - 2006. - Vol. 1. - № 13. - P. 177-182.

Draycott T. The development of an eclampsia box and fire drill / T. Draycott, G. Broad, K. Chidley // Br J Midwifery. - 2000. - № 8. - P. 26-30.

Effects of shoulder dystocia training on the incidence of brachial plexus injury / Inglis S.R., Feier N., Chetiaar J.B. [et al.] // Am J Obstet Gynecol. - 2011. - Vol. 204. - № 322. - P. 31-46.

Ersdal H.L. Taking simulation beyond borders and frontiers / H.L. Ersdal // Presented at the 17th Annual Meeting of the Society in Europe for Simulation Applied to Medicine. - 2011. - P. 37-44.

Evaluation of the educational impact of the WHO Essential Newborn Care course in Zambia / McClure E.M., Carlo W.A., Wright L.L. [et al.] // Acta Paediatr. - 2007. - № 96. - P. 1135-1138.

Evidence for the impact of quality improvement collaboratives: systematic review / Schouten L.M.T., Hulscher M.E.J.L., Everdingen J. [et al.] // BMJ. - 2008. - № 336. - P. 1491-1494.

Explaining Michigan: developing an ex post theory of a quality improvement program / Dixon-Woods M., Bosk C.L., Aveling E.L. [et al.] // Milbank Q [Research Support, Non-US Government]. - 2011. - № 89. - P. 167-205.

Gelbart N.R. The King's Midwife: A History and Mystery of Madame du Coudray / N.R. Gelbart // University of California Press. - 1998. - P. 16-17.

Hospital, simulation center, and teamwork training for eclampsia management: a randomized controlled trial / Ellis D., Crofts J.F., Hunt L.P. [et al.] // Obstet Gynecol. - 2008. - № 111. - P. 723-731.

Improving neonatal outcome through practical shoulder dystocia training / Draycott T.J., Crofts J.F., Ash J.P. [et al.] // Obstet Gynecol. - 2008. - № 112. - P. 14-20.

Improving resident competency in the management of shoulder dystocia with simulation training / Deering S., Poggi S., Macedonia C. [et al.] // Obstet Gynecol. - 2004. - № 103. - P. 1224-1228.

Improving shoulder dystocia management among resident and attending physicians using simulations / Goffman D., Heo H., Pardanani S. [et al.] // Am J Obstet Gynecol. - 2008. - Vol. 199. - № 294. - P. 11-25.

Lawn J.E. 4 million neonatal deaths: when? where? why? / J.E. Lawn, S. Cousens, J. Zupan // Lancet. - 2005. - Vol. 365. - P. 891-900.

Leslie K.K. Obstetric forceps training using visual feedback and the isometric strength testing unit / K.K. Leslie, P. Dipasquale-Lehnerz, M. Smith // Obstet Gynecol. - 2005. - № 105. - P. 377-382.

Management of shoulder dystocia: trends in incidence and maternal and neonatal morbidity / MacKenzie I.Z., Shah M., Lean K. [et al.] // Obstet Gynecol. - 2007. - № 110. - P. 1059-1068.

Newborn-care training and perinatal mortality in developing countries / Carlo W.A., Goudar S.S., Jehan I. [et al.] // N Engl J Med. - 2010. - № 362. - P. 614-623.

Obstetric care in low-resource settings: what, who, and how to overcome challenges to scale up? / Hofmeyr G.J., Haws R.A., Bergstrom S. [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. - 2009. - Vol. 107. - P. 21-44.

Obstetric skills drills: evaluation of teaching methods / L Birch, N Jones, PM Doyle [et al.] // Nurse Educ Today. - 2007. - Vol. 27. - P. 915-922.

Outreach obstetrics training in Western Australia improves neonatal outcome and decreases caesarean sections / Maouris P., Jennings B., Ford J. [et al.] // J. Obstet Gynaecol. - 2010. - № 30. - P. 6-9.

Patel RR. Forceps delivery in modern obstetric practice / R.R. Patel, D.J. Murphy // BMJ. - 2004. - № 328. - P. 1302-1305.

Recurrent obstetric management mistakes identified by simulation / S Maslovitz, G Barkai, J.B. Lessing [et al.] // Obstet Gynecol. - 2007. - № 109. - P. 1295-1300.

Scholefield H. Embedding quality improvement and patient safety at Liverpool Women's NHS Foundation

- Trust / H. Scholefield // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. - 2007. - Vol. 21. - P. 593-607.
- The active components of effective training in obstetric emergencies / Siassakos D., Crofts J.F., Winter C. [et al.] // BJOG. - 2009. - № 116. - P. 1028-1032.
- Training for shoulder dystocia: a trial of simulation using low-fidelity and high-fidelity mannequins / Crofts J.F., Bartlett C., Ellis D. [et al.] // Obstet Gynecol. - 2006. - № 108. - P. 1477-1485.
- Use of a postpartum hemorrhage simulator for instruction and evaluation of residents / S.H. Deering, M. Chinn, J. Hodor [et al.] // J Grad Med Educ. - 2009. - № 1. - P. 260-263.
- World Health Organization. Maternal mortality, Fact sheet No. 348. Geneva: WHO Press, 2010. [www.who.int/making\_pregnancy\_safer/topics/maternal\_mortality/en/index.html]. Accessed 25 April 2011.

**Буртяк Н.Г.**

#### СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОДГОТОВКИ АКУШЕР-ГИНЕКОЛОГОВ

**Резюме.** В настоящем обзоре обобщены последние достижения по оценке эффективности имитационного обучения относительно охраны материнства и представляет собой видение обеспечения практической подготовки моделирования для охраны материнства, что может стать эффективным инструментом для сокращения материнской, перинатальной заболеваемости и смертности.

**Ключевые слова:** беременность, моделирование обучения по охране материнства, дистосия плечиков, эклампсия, послеродовое кровотечение, реанимация новорожденных.

**Буртяк Н.Г.**

#### СУЧАСНІ КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ПІДГОТОВКИ АКУШЕР-ГІНЕКОЛОГІВ

**Резюме.** У даному огляді узагальнені останні досягнення по оцінці ефективності імітаційного навчання відносно особливостей охорони материнства і являє собою бачення забезпечення практичної підготовки моделювання для охорони материнства, що може стати ефективним інструментом для скорочення материнської, перинатальної захворюваності і смертності.

**Ключові слова:** вагітність, моделювання навчання з охорони материнства, дистосія плечиків, еклампсія, післяпологова кровотеча, реанімація новонароджених.

Стаття надійшла до редакції 12.11.2012 р.

© Масіброда Н.Г.

УДК: 616-006.36:612.085

**Масіброда Н.Г.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра акушерства та гінекології №1 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МІОМИ МАТКИ

**Резюме.** Для експериментального створення фіброми необхідне безперервне і тривале введення гормональних препаратів естрогенної дії, дози яких значно перевищують патологічний рівень ендогенних гормонів, який можливий у хворих міомою матки. Морфогенез експериментальних фібром відрізняється від міом матки переважно сполучнотканинною структурою. Експериментальні роботи дозволили простежити розвиток у матці фібром, а не міом.

**Ключові слова:** міома матки, експеримент, гормони.

#### Вступ

Незважаючи на велику кількість досліджень, які здавалося б розкрили багато питань патогенезу, діагностики, лікування міоми матки, кількість публікацій, дисертацій, присвячених цій патології, в останні роки не зменшується [Вихляева, Палладі, 1982; Савицкий и др., 1986; Яковлева, Кукуте, 1997; Тихомиров, Лубнін, 2006; Brosens, 2006; Стрижаков та ін., 2008]. Великий інтерес до цієї проблеми пов'язаний насамперед з високою частотою міоми матки та різними патогенетичними варіантами її розвитку.

Експериментальні роботи лягли в основу обґрунтування естрогенної теорії міоми, але виявили багато суперечливих результатів. Ми вважаємо за необхідне проаналізувати ці роботи з метою підтвердження інших варіантів розвитку міоми матки.

Фібромату матки вдалося відтворити в експерименті не у всіх тварин. Високу чутливість до естрогенів виявляє морська свинка [Lipschutz et al., 1938; Кленицький, 1950; Гилязутдинова, 1967; Мейпалу, 1968].

Спроба одержати міому у ближчих до людини тварин - мавп, завершилася лише поодиноким дифузним потовщенням у деяких ділянках матки. А. Lipschutz [1942] повідомив, що йому із співробітниками не вдалося одержати абдомінальні фіброми в пацюків навіть при введенні значно більшої кількості естрадіолу, ніж це потрібно було для морських свинок.

Суперечливість у своїх міркуваннях щодо патогенезу міоми матки допустив Я.С. Кленицький [1966], який у своїй монографії, присвяченій міомі, писав, що фіброїди, одержувані експериментальним шляхом, своєю будовою відрізняються від міоми матки і це є одним із контраргументів щодо естрогенної теорії міоми. Надалі ж він вказує, що остаточно переконливим фактом, який підтверджує роль гіперестрогенії в патогенезі міом матки є "одержання істинних міом матки в результаті тривалого введення тваринам великих доз естрогенних гормонів". Е. Novak [1955], висловлюючись з приводу експериментальних робіт А. Lipschutz [1942] і його

співробітників, звертав увагу на те, що вони показали "пухлиногенний ефект відносно утворення фіброїдів, але не міом". Більшість авторів, описуючи методику і хід експерименту з відтворення міоми матки, опускають із опису стан тварин, їхній зовнішній вигляд, реакцію на зовнішні подразники. Лише в поодиноких роботах наводять такі дані. Так, Я.С. Кленицький [1966], докладно описуючи експеримент, вказував, що в його процесі тварини ставали млявими, втрачали блиск, хутро тьмяніло, а в подальшому випадало до повного облісіння. Було виявлено при аутопсії загиблих тварин атонію жовчного і сечового міхура, гіпертрофію, а іноді - некроз печінки і селезінки, запальний процес у черевній порожнині, у деяких тварин - фіброзно-гнійний перитоніт. При цьому привертала увагу висока загибель тварин - 86 з 120 морських свинок. На жаль, автори не дають цьому факту і виявленим змінам відповідної оцінки, а тим часом вони маніфестують реакцію організму піддослідних тварин на дистрес. У зв'язку з цим навряд чи можна погодитися з тим, що зміни, які спостерігалися у тварин у процесі експерименту і після їхньої загибелі, є тільки результатом дії введених естрогенних гормонів. В.Е. Мейпалу [1968] відзначив подібні зміни стану і поведення піддослідних тварин при введенні не тільки синестролу, але й прогестерону. Ймовірно, йдеться про участь інших факторів, пов'язаних із введенням гормонів, які викликають у тварин стан стресу. Ін'єкції гормональних препаратів, як відомо, супроводжуються болісними відчуттями, повторні маніпуляції перед введенням препаратів (взяття тварини в руки, вистригання вовни) викликають прогресуюче підвищення збудливості тварини аж до смертельного результату. Значення цього фактора важко переоцінити у зв'язку з тим, що обов'язковою умовою відтворення експериментальної фіброми є тривале (протягом декількох місяців) і безперервне введення гормональних препаратів.

А. Lipschutz [1942] повідомляв, що ін'єкції прогестерону з естрадіолом попереджували розвиток маткових фібром у всіх експериментах, а екстрагенітальна фіброзна реакція хоча й мала місце, але була легкою. Ці результати були більш виразними в експериментах з підшкірною імплантацією кастрованим морським свинкам таблеток естрадіолу і прогестерону. І можна зрозуміти здивування автора тим, що фіброїди попереджувались несподівано малими дозами прогестерону. Метод підсадок гормональних таблеток різко зменшував стресовий вплив, зумовлений застосуванням безлічі ін'єкцій, постійним взяттям тварини в руки та інш. Крім того, при цьому методі в умовах поступового всмоктування гормональних препаратів не створюється одночасна висока токсична концентрація естрогенних гормонів в організмі.

В.Е. Мейпалу [1968] вважав незаперечним доказом можливості виникнення пухлин у гормонально залежних органах, що відтворено в експерименті, проведеному Е.А. Ірд (1966) шляхом ендogenous стимулюван-

ня гормонами. Однак більшість отриманих таким чином пухлин виходила з епітеліальної тканини (молочна залоза, ендометрій). Фіброміоми ж були виявлені Е.А. Ірд тільки в трьох пацюків (у двох в досліді і однієї в контролі). Навряд чи це може бути серйозним аргументом на користь ендogenous стимулювання розвитку міоми. Особливо варто сказати про дози гормонів. Вони настільки великі, що експериментатори, які проводили ці дослідження, попереджали про значне перевищення тих доз, що зазвичай застосовуються при лікуванні жінок, і заклопотано запитували: чи існує взагалі в природі подібна гормональна ситуація? [Lipschutz, Iglesias, 1938]. Однак навіть при дотриманні всіх згаданих умов не у всіх морських свинок, взятих для експерименту, виникали фіброми. Так, А. Lipschutz, Iglesias, [1938] це вдавалося в 80% тварин, Я.С. Кленицькому [1966] - в 54%, В.Е. Мейпалу [1968] - в 18 з 50, а З.Ш. Гилязутдиновій (1967) - в 7 з 25 тварин. В їхнє число включалися ті, у яких отримані фіброми локалізувалися не тільки в матці, але і за її межами.

Пояснюючи причини цих невдач, автори вказувала, що під впливом тривалого введення естрогенних гормонів відбувається дегенерація нервового апарата матки, слідом за якою в піддослідних тварин починається нестримний ріст міоми. Якщо прийняти цю точку зору, то до згаданих двох "фіброматогенних факторів" (гормональний і нервовий) треба було б додати третій - інтоксикацію.

Сумнівно, щоб той рівень естрогенних гормонів, що створюється в організмі жінки, призводив до дегенерації нервового апарата матки, виявленої З.Ш. Гилязутдиноюю [1967]. Це могло бути пов'язане з іншими причинами: травмами матки при різних втручаннях, абортми, що супроводжувалися порушенням кровообігу, а також запальними процесами, частота яких у хворих міомою матки досить висока [Вихляєва, Василевська, 1981; Вихляєва, Палладі, 1982].

Описуючи зміни, виявлені при морфологічному дослідженні експериментальних фібром, автори вказували, що їхньому виникненню передують обов'язкова значна гіпертрофія матки, у якій виявляються виражені порушення кровообігу, особливо капілярного, і ушкодження нервових структур [Серов та ін., 1973]. Підсумовуючи ці дані, Г.А. Савицький і співавтори [1981] виклали їх у дещо іншій послідовності: порушення капілярного кровообігу, ушкодження нервових структур міометрія, його гіпертрофія і розвиток міоми.

До особливостей експериментальних фібром варто віднести їх екстрагенітальну локалізацію в брижах, селезінці, підшлунковій залозі, парієтальній очеревині. Вони виявлялися навіть тоді, коли не вдавалося відтворити фіброми в матці. Хоча і рідко, але вони могли бути отримані у самців [Кленицький, 1966; Lipschutz, 1942]. Отже, в умовах проведених експериментів не виявлялася строго специфічна дія естрогенних гормонів щодо матки, а скоріше, спостерігалася неспецифічна реакція клітин і тканин з утворенням фібром.

Тривале введення великих доз естрогенних гормонів морським свинкам викликало зміни не тільки в матці. Так у міокарді виникали явища естрогенного міокардоза з дистрофією м'язових волокон, проміжним склерозом і гістіоцитарною інфільтрацією. У цих умовах виникали зміни капілярів і артерій у вигляді їхнього розширення з підвищеним кровонаповненням, ендотеліоза, капілярного фіброзу з артеріосклерозом. Вивчаючи вплив статевих гормонів на структуру і функцію шлунка, при введенні естрогенів спостерігали зміни слизової шлунка у вигляді кровонаповнення, набряку строми, лейкоцитарної інфільтрації. Було відзначено також профібробластичний ефект естрогенів, що виражався у стимулюванні молоді сполучної тканини в стромі слизової оболонки.

Отже, дія естрогенних гормонів на судини і м'язи матки є одним із проявів їхньої неспецифічної дії на відповідні тканини. При цьому, насамперед, відзначається профібробластичний ефект. А. Lipschutz [1942] відзначав, що експериментальні фіброїди матки, які викликаються естрогенами, структурно відрізняються від фіброміоми в жінок переважанням сполучнотканинних елементів, а екстрагенітальні фіброми, як правило, мали винятково сполучнотканинну структуру.

Т.Б. Журавльова, Ю.Г. Мельников [1973] при введенні морським свинкам синестролу також спостерігала появу проліферації сполучної тканини в матці, клітковині параметрія, кишківника, органах середостіння. При цьому відзначена велика кількість фігур мітотичного розподілу ядер в судинних стінках, у зв'язку з чим автор висловила думку про судинне походження фібром і сарком. Г.А. Савицький з співавторами [1986] привертає увагу читача до факту синхронного наростання маси міометрія, що гіпертрофується, і міоматозних вузлів, а також пов'язує це з гіперестрогенією, опираючись на аналогію з експериментальними даними.

Тривале введення великих доз естрогенних гормонів морським свинкам викликало зміни не тільки в матці. Так у міокарді виникали явища естрогенного міокардоза з дистрофією м'язових волокон, проміжним склерозом і гістіоцитарною інфільтрацією. У цих умовах виникали також зміни капілярів і артерій у вигляді їхнього розширення з підвищеним кровонаповненням, ендотеліоза, капілярного фіброзу з артеріосклерозом. Вивчаючи вплив статевих гормонів на структуру і функцію шлунка, при введенні естрогенів спостерігали зміни слизової шлунка у вигляді кровонаповнення, набряку строми, лейкоцитарної інфільтрації. Автори відзначили також профібробластичний ефект естрогенів, що виражався в стимулюванні молоді сполучної тканини в стромі слизової оболонки.

Отже, дія естрогенних гормонів на судини і м'язи матки є одним із проявів їхньої неспецифічної дії на відповідні тканини. При цьому, насамперед, відзначається профібробластичний ефект: уже А. Lipschutz [1942] відзначав, що експериментальні фіброїди матки, які

викликаються естрогенами, структурно відрізняються від фіброміоми в жінок переважанням сполучнотканинних елементів, а екстрагенітальні фіброми, як правило, мали винятково сполучнотканинну структуру.

Першою реакцією на введення естрогенних гормонів є гіперплазія і гіпертрофія м'язових елементів, що виражається звичайно в дифузному потовщенні м'язового шару. Незабаром починає виявлятися гіперплазія клітин сполучнотканинних прошарків міометрія, Надалі розвивається склероз і гіаліноз м'язового шару і стінок судин [Lipschutz, Iglisis, 1938; Кленицький, 1966; Журавльова, Мельников, 1973].

В.В. Серов зі співавторами [1973], обговорюючи морфогенез міоми матки, прийшли до висновку, що незважаючи на її виникнення в умовах перенасичення організму екзогенними естрогенами, говорити про пряму залежність виникнення міоми від стану гіперестрогенемії не можна. Прийти до такого висновку їх спонукала виявлена невідповідність між отриманою в експерименті гіперестрогенією, міомою і відсутністю гіперкератозу епітелію піхви. Більш того, автори навіть спостерігали ослизнення багат шарового епітелію, що розглядається як доказ надлишку антиестрогенів (таких як прогестерон або глюкокортикоїди кори наднирників) і, отже, розвиток міом матки в морських свинок не можна прямо ставити в залежність від дії естрогенів на рецептори гормонозалежних органів.

У пізніх дослідженнях Л.В. Співак [1997] виявила, що в процесі розвитку індукованої міоми матки в морських свинок переросподіляється вміст простагландинів в бік переваги ПГ-F2a, змінюється внутрішньоклітинне співвідношення циклічних нуклеотидів в сторону зменшення цАМФ, що може здійснювати стимулюючу дію на процеси трансформації здорових клітин в пухлинні. При дослідженні гормонального стану тварин з індукованою міомою матки, автор виявила збережені функціональні резерви щитоподібної залози на тлі функціонального виснаження кори наднирників.

## Висновки та перспективи подальших розробок

Підсумовуючи отримані дані по експериментальному відтворенню міоми матки слід зазначити:

- 1) морські свинки в експерименті проявляють підвищену чутливість по відтворенню фібром за допомогою естрогенних гормонів;
- 2) для одержання фіброми необхідне безперервне і тривале введення гормональних препаратів естрогенної дії;
- 3) дози гормонів, що вводять, значно перевищують фізіологічний рівень для тварин і той патологічний рівень ендогенних гормонів, який можливий у хворих міомою матки;
- 4) у процесі експерименту відбувається прогресивне підвищення збудливості тварин, пов'язане з болісними відчуттями і повторними маніпуляціями;

5) у процесі експерименту тварини ставали млявими, спостерігалися випадіння шерсті аж до повного облісіння, висока загибель тварин від пневмонії і перитоніту;

6) поряд з фібромою матки з'являлися екстрагенітальні фіброми, а нерідко - тільки останні;

7) морфогенез експериментальних фібром відрізняється від міом матки переважно сполучнотканною структурою;

8) незважаючи на естрогенну насиченість організму експериментальних тварин, гіперкератоз багаточарового плоского епітелію піхви не отриманий;

9) у морських свинок перерозподіляється вміст про-

стагландинів в бік переваги ПГ-F2a, змінюється внутрішньоклітинне співвідношення циклічних нуклеотидів в сторону зменшення цАМФ, що може здійснювати стимулюючу дію на процеси трансформації здорових клітин в пухлинні;

10) дослідження гормонального стану тварин з індукованою міомою матки виявили збережені функціональні резерви щитоподібної залози на тлі функціонального виснаження кори наднирників.

Експериментальні роботи дозволили простежити розвиток у матці фібром, а не міом. Залишилось відкритим питання: чи є вони тільки результатом введених естрогенних гормонів? Дослідження продовжуються.

### Список літератури

- Вихляева Е. М. Миома матки / Е.М. Вихляева, Л.Н. Василевская. - М.: Медицина, 1981. - 160 с.
- Вихляева Е. М. Патогенез, клиника и лечение миомы матки / Е.М. Вихляева, Г.А. Паллади. - Кишинев: Штиинца, 1982. - 300 с.
- Гилязутдинова З. Ш. К патогенезу фибромиомы матки: Клинико-экспериментальное и морфологическое исследование / З.Ш. Гилязутдинова - Казань: Таткнигоиздат, 1967. - 182 с.
- Журавлева Т. Б. О морфогенезе экспериментальных миом матки / Т.Б. Журавлева, Ю.Г. Мельников // Арх. пат. - 1973. - Т. 35, № 1. - С. 38-44.
- Кауфман О. Я. Гипертрофия и регенерация гладких мышц / О.Я. Кауфман. - М.: Наука, 1979. - 168 с.
- Кленицкий Я. С. Миома матки / Кленицкий Я.С. - Алма-Ата: Казахстан, 1966. - 234 с.
- Мейпалу В. ЭА. Вопросы клиники и патогенеза миом матки: дис. ... докт. мед. наук. - Тарту, 1968. - 480 с.
- Мельников Ю. Г. О морфогенезе и гистозимологических особенностях миомы матки: дис. ... канд. мед. наук / Ю.Г. Мельников. - Л., 1973. - 237 с.
- Морфогенез миом матки / Серов В.В., Журавлева Т.Б., Василевская Л.Н. [и др.] // Акушерство и гинекология. - 1973. - № 1. - С. 3-8.
- Савицкий Г. А. "Денервация" узла опухоли как один из элементов патогенеза миомы матки / Г.А. Савицкий, В.Г. Скопичев, В.В. Ракицкая // Акушерство и гинекология. - 1986. - № 2. - С. 24-27.
- Серов В. В. Соединительная ткань / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. - М.: Медицина, 1981. - 312 с.
- Спивак Л. В. Система гипофиз-гонады при фибромиоме матки / Л.В. Спивак, Л.М. Санько, М.Е. Романчук / Регуляторно-приспособительные механизмы в норме и патологии. - Л., 1991. - С. 71-72.
- Стрижаков А. Н. Миома матки. Патогенез, диагностика, лечение / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.А. Лебедев // Вопросы гинекологии, акушерства, перинатологии. - 2008. - Т. 7, № 4. - С. 7-18.
- Тихомиров А. Л. Миома матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин. - Москва: МИА, 2006. - 174 с.
- Яковлева И. А. Вопросы морфологии и классификации миом матки // Фибромиома матки / И.А. Яковлева, Б.Г. Кукутэ. - Кишинев: Штиинца, 1997. - С. 36-41.
- Brosens I. Uterine leiomyomata, pathogenesis and management / Ivo Brosens. - London-New York: Taylor and Francis. - 2006. - 326 p.
- Lipschutz A. Experimental fibroids and the antifibromatogenic action of steroid hormones / A. Lipschutz // Jama. - 1942. - Vol. 120, № 3. - P. 171-175.
- Lipschutz A. Multiples tumeur uterine et extragenitales provoques par la benzoate d'oestradiole / A. Lipschutz, R. Iglesias // Compt. rend. de la Soc. de biologie. - 1938. - Т. 3. - P. 519.
- Novak E. Myoma of Uterus / E. Novak // Textbook of Gyn. I. Bd. Williams u. Wilkins C Baltimore. - 1955. - P. 17-22.

### **Масиброда Н.Г.**

#### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МИОМЫ МАТКИ**

**Резюме.** Для экспериментального создания фибромы необходимо непрерывное и длительное введение гормональных препаратов эстрогенного действия, дозы которых значительно превышают патологический уровень эндогенных гормонов, который возможен у больных миомой матки. Морфогенез экспериментальных фибром отличается от миом матки преимущественно соединительнотканной структурой. Экспериментальные работы позволили проследить развитие в матке фибром, а не миом.

**Ключевые слова:** миома матки, эксперимент, гормоны.

### **Masibroda N.G.**

#### **EXPERIMENTAL UTERINE FIBROIDS**

**Summary.** For the pilot creation fibroids must be continuous and prolonged introduction of hormonal preparations estrogen action, doses that exceed significantly abnormal levels of endogenous hormones, which is possible in uterine myoma. Morphogenesis of experimental fibroids is different from the uterine fibroids mainly connective tissue structure. Experimental work allowed us to trace the development of fibroids in the uterus, and not of the fibroids.

**Key words:** uterine myoma, experiment, hormones.

Стаття надійшла до редакції 06.11.2012 р.

© Старовер А.В.

УДК: 616-018.2-007.17-055.2

**Старовер А.В.**

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова (ул. Пирогова, 56, г. Винница, Украина, 21018)

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ СИНДРОМЕ ЭЛЕРСА-ДАНЛОСА

**Резюме.** В статье представлен обзор современной отечественной и зарубежной литературы, отражающий особенности течения и ведения беременности и родов у женщин, страдающих синдромом Элерса-Данлоса.

**Ключевые слова:** беременность, роды, синдром Элерса-Данлоса.

### Введение

На протяжении последних лет основной причиной материнской смертности является экстрагенитальная патология, причем чаще редковстречающаяся, как например, синдром Элерса-Данлоса. К сожалению, многие акушеры-гинекологи и врачи других специальностей впервые сталкиваются с этой патологией. Синдром Элерса-Данлоса (Данло), также известный как "гиперэластичность кожи" ("Cutis hyperelastica"), несовершенный десмогенез, несовершенный десмогенез Русакова, синдром Черногубова-Элерса-Данлоса, мезенхимальная дисплазия соединительной ткани - группа расстройств, которые в своей основе имеют дефект соединительной ткани и общие клинические черты, включая такие, как появление синяков, гипермобильность суставов (разболтанность суставов), растягиваемость кожи (гиперэластичность или вялость). Синдром назван в честь двух дерматологов, идентифицировавших его в начале XX века: Эдварда Элерса (1863-1937) из Дании и Генри Александра Данлоса (1844-1912) из Франции.

Гиперэластичная кожа и гипермобильность суставов являются результатом генетических изменений, которые способствуют воспроизведению патологического коллагена (так называемого "клея" тканей). В 2001 году учеными была обнаружена новая форма данного вида синдрома, причиной которой является генетическая патология протеина, отличного от коллагена, который также играет роль при "склеивании" клеток ткани (включая кожу, сухожилия, мышцы и кровеносные сосуды). Патология этого протеина, называемого тинасином, также приводит к появлению синдрома.

Различают следующие типы синдрома Элерса-Данлоса [Макацария, Юдаева, 2006]:

Классический тип (прежде как типы I и II) - поражает 2-5 человек на 100 тысяч, обусловлен аутосомно-доминирующим механизмом, затрагивает коллаген типа 1 и V COL5A1 и COL5A2. Признаками классического типа являются гипермобильность суставов (разболтанность), вялая, тонкая, гладкая, с фиолетовым оттенком кожа, образование синяков при малейшей травме, моллюсковидные псевдоопухоли, дислокация суставов и сколиоз, гипотония мышц, проявления гиперрастяжимости кожи (грыжи, истмико-цервикальная недостаточность) [Malfaint et al., 2010].

Гипермобильный тип (прежде как тип III) - поражается 1 человек на 10-15 тысяч, обусловлен аутосомно-доминантным механизмом, мутация не известна. Основные симптомы: генерализованная гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, тонкая гладкая кожа. Дополнительные: рецидивирующие вывихи суставов, хронические боли в области конечностей и суставов, семейный анамнез [Sikka, Bahadur, 2008].

Сосудистый тип (прежде как тип IV, артериальная форма) - поражается 1 человек на 100 000 (560 000), вызван аутосомно-доминантным дефектом в синтезе коллагена типа III COL3A1. Для этой формы синдрома характерны спонтанные, внезапные разрывы артерий, кишечника, матки (артериально-кишечно-маточная хрупкость), которые могут привести к смерти, образование аневризм, также вялая, тонкая, бледная и прозрачная кожа (можно видеть вены на груди), растяжимость кожи различной степени. Характерное лицо (большие глаза, маленький подбородок, тонкие губы и нос, мягкие уши), маленький рост. Дополнительные: гипермобильность мелких суставов - пальцы рук и ног, разрывы мышц и сухожилий, косолапость, варикозное расширение вен, семейный анамнез, внезапная смерть у близких родственников. Эта форма наследуется по аутосомному-доминантному и рецессивному типу [Germain, 2007].

Этот тип является самой опасной разновидностью синдрома. Проведенные исследования определяют ожидаемую продолжительность жизни примерно в 48 лет. Тем не менее, эта цифра вероятно искажена и основана на факте, что этот тип (как все остальные типы синдрома) часто диагностируется посмертно. Основным методом диагностики - молекулярный анализ - определение мутации в гене, кодирующем III тип коллагена (COL3A1), расположенном в длинном плече 2-й хромосомы (2q24.3-q31) [Germain, 2007].

Тип кифосколиоз (прежде как тип VI) - описано около 60 случаев, дефект фермента лизингидралазы. Основные симптомы: генерализованная гипермобильность суставов, тяжелая мышечная гипотония в детстве, прогрессирующий сколиоз, присутствующий с рождения, истончение и хрупкость склеры. Дополнительные: хрупкость тканей, кровотечения при малейших травмах, разрывы артерий, марфаноидный фе-

нотип, остеопения по данным рентгеновского исследования, семейный анамнез среди братьев и сестер. Эта форма передается по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу.

Тип артроклазии (прежде тип VII B, артроклазийная мультикомплексная миотония) - описано около 30 случаев, в основе - дефект коллагена типа 1 (дефицит про  $\alpha 1$ - или про  $\alpha 2$ -цепей коллагена в результате делеции V1 экзона в генах COL1A1 или COL1A2). Основные симптомы: выраженная генерализованная гипермобильность суставов с подвывихами, двусторонний врожденный вывих бедра. Больные с этой формой болезни маленького роста, у них наблюдается высокая гибкость суставов и дислокации. Изменения на коже также различны. Наследуется по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу.

Тип дермоспараксис (прежде как тип VII C) - описаны единичные случаи - около 10, в основе - недостаточность N-концевой проколаген-пептидазы в коллагене I типа. Основные симптомы: выраженная хрупкость кожи, провисающая, "излишняя" кожа. Дополнительные: мягкая рыхлая кожа, кровотечения при малейших травмах, преждевременный разрыв плодных оболочек, грыжи. Аутосомно-доминантный и рецессивный тип наследования.

Тип недостатка Тинасцина-X. При данной форме наблюдается гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи и хрупкость тканей. Изменения кожи подобны изменениям, которые можно увидеть при классической форме заболевания. Передается по аутосомно-рецессивному типу.

Другие редкие варианты:

- V тип (присутствуют основные клинические признаки классического типа, но менее выраженные, наследуется по X-сцепленному типу);

- VIII тип (периодонтальный): клинические признаки сходны с признаками классического типа плюс хрупкость десен, наследуется аутосомно-доминантно;

- X тип: имеются основные признаки классического синдрома, выраженные в меньшей степени, сопровождается нарушением агрегации тромбоцитов. Предполагается аутосомно-рецессивное наследование.

Болезни были выявлены в отдельных семьях.

Основной метод диагностики - биопсия кожи с последующим ДНК-исследованием [Malfaint et al., 2010].

Синдром лечится в соответствии с теми проявлениями болезни, которые наблюдаются у каждого пациента в отдельности. Важно не допускать какого-либо повреждения кожи. При травмировании необходим тщательный уход, как и при инфицировании. Наложение швов может быть очень трудным, т.к. кожа очень чувствительна. Также следует избегать повреждений суставов. Время от времени, необходимо фиксировать суставы, выполнять упражнения, которые укрепляют мышцы и поддерживают суставы, чтобы снизить их повреждение [Sikka, Bahadur, 2008].

Целью нашей работы стало изучить на основе данных литературы особенности течения и ведения беременности и родов при синдроме Элерса-Данлоса.

Особый интерес представляет вопрос течения и ведения беременности и родов при синдроме Элерса-Данлоса. Типы I и IV синдрома считаются наиболее неблагоприятными для беременности [Germain, 2007]. Материнская смертность при типе IV достигает 10-25%. Течение основного заболевания, как правило, ухудшается. Особенно высока вероятность развития тромбеморрагических осложнений во время беременности и родах в связи с гемодинамическими (увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса) и гормональными (воздействие эстрогенов и прогестерона) эффектами на стенки патологически измененных сосудов. Воздействия на стенку сосудов могут приводить к их дилатации, расслоению, разрывам, увеличению в размерах или формированию новых патологических сосудистых анастомозов (мальформации). Как правило, вовлекаются артерии среднего калибра. Разрывы артерий часто возникают без какой-то определенной причины и требуют неотложного хирургического вмешательства [Ata, Anhtar, 2008].

Одним из наиболее частых проявлений со стороны сосудов головного мозга являются каротидно-кавернозные фистулы. Частота внутричерепных кровоизлияний составляет около 4%. В половине случаев происходит разрыв ранее существовавших аневризм [Germain, 2007].

При IV типе синдрома также наблюдается дилатация, расслоение и разрыв аорты, иногда расслоение может происходить без предварительной дилатации [Elkayam, Gleicher, 1998].

Поскольку коллаген III типа является одним из основных компонентов стенок ЖКТ, у пациентов с синдромом Элерса-Данлоса часто встречается спонтанная перфорация и разрывы кишечника. В большинстве случаев в процесс вовлекается сигмовидная кишка, однако описаны также перфорации тонкой кишки и желудка [Ata, Anhtar, 2008; Dutta et al., 2011].

Помимо специфических осложнений у беременных с мезенхимальными дисплазиями в большом проценте случаев встречались акушерские осложнения: угроза и спонтанное прерывание беременности на разных сроках (наиболее часто поздние выкидыши и преждевременные роды в сроке 22-25 недель на фоне истмико-цервикальной недостаточности) - порядка 50% случаев, плацентарная дисфункция и внутриутробная задержка развития плода - 78% и 57% беременных, преэклампсия - в 46%, преждевременное излитие околоплодных вод - в 46%, ранний гестоз - в 26%, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты - в 23%, истмико-цервикальная недостаточность, потребовавшая наложения швов на шейку матки - в 16% случаев [Макацария, Юдаева, 2006].



Дефекты в системе гемостаза обнаружены в 70% случаев: у 35% повышение функции тромбоцитов, у 32% снижение функции тромбоцитов, у 55% признаки волнообразного течения ДВС-синдрома [Серов, Макацария, 1987; Суханова, 1993].

Также описаны случаи спонтанного разрыва матки во время беременности и родах [Ата, Ахтар, 2008].

Обнаружена высокая частота перинатальной патологии у новорожденных: недоношенность - в 33% случаев, гипотрофия плода - у 57%, в 30% - асфиксия новорожденного, в 32% - аномалии развития, нередко имеют врожденный вывих тазобедренных суставов и псевдопарез плечевого нерва.

Осложнения послеродового периода: субинволюцию матки - 19%, метрэндометрит - 17% случаев, замедленную репарацию раны с образование неполноценного атрофического рубца - 16%, ранние и поздние послеродовые кровотечения после родов через естественные родовые пути, расхождение швов на промежности, расхождение костей таза [Макацария, Юдаева, 2006].

При планировании беременности у больных с синдромом Элерса-Данло следует учитывать тип синдрома и присущие ему осложнения, а также риск передачи заболевания плоду (тип наследования). В связи с аутосомно-доминантным типом наследования риск передачи сосудистого типа синдрома Элерса-Данло плоду при наличии заболевания у одного из родителей составляет 50%, поэтому на этапе планирования беременности необходимо генетическое консультирование. Для выявления передачи заболевания плоду используется генетический анализ мутации - биопсия хориона после 12 недель беременности.

При 1V типе синдрома Элерса-Данло беременность противопоказана [Dutta et al., 2011]. Следует настаивать на прерывании беременности при диаметре аорты 40 и более мм. Для своевременного выявления дилатации аорты во время беременности следует проводить эхо-контроль диаметра аорты с 4-8 недельным перерывом и 6 месяцев после родов. Если до беременности диаметр аорты был более 45 мм показана профилактическая пластика, если во время беременности прогрессирует дилатация аорты и плод жизнеспособен проводят кесарево сечение (вначале), затем пластику аорты с участием кардиохирурга, кардиолога, акушера и анестезиолога [Elkayam, Gleicher, 1998].

Наиболее опасным в плане геморрагических осложнений является последний триместр беременности. Большую проблему у таких пациенток представляет также внезапный разрыв матки. У таких женщин часто наблюдаются массивные ранние послеродовые кровотечения, в основе которых лежит нарушение структу-

ры спиральных артерий матки. Единственным способом остановки подобных кровотечений является гистерэктомия.

Некоторые авторы рекомендуют родовую госпитализацию беременных с синдромом Элерса-Данло со срока 32 недели беременности для пристального наблюдения и оказания немедленных мер в случае осложнений [Lind et al., 2002; Dutta et al., 2011].

Терапия геморрагических осложнений зависит от калибра сосуда и тяжести кровотечения. При обнаружении маркеров ДВС-синдрома в III триместре и послеродовом периоде использовали профилактические дозы фраксипарина (0,3 мл - подкожно 1 раз в сутки) или низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе 250-300 МЕ/кг/сут. или менее под контролем маркеров тромбофилии и ДВС. Это обуславливает необходимость развернутого гемостазиологического исследования в динамике и проведения дифференцированной терапии и своевременной коррекции тромбогеморрагических осложнений у таких больных [Суханова, 1993].

Ввиду небольшого количества наблюдений, описанных в литературе, не существует единой точки зрения относительно родоразрешения беременных с синдромом Элерса-Данло. Учитывая высокий риск угрожающих жизни осложнений при родоразрешении через естественные родовые пути большинство авторов предпочтительно рекомендуют таким пациенткам родоразрешение путем операции кесарево сечение [Макацария, Юдаева, 2006; Lind et al., 2002; Dutta et al., 2011]. Вследствие высокой частоты осложнений послеродового периода целесообразно увеличение длительности наблюдения за такими пациентками в послеродовом периоде. Рекомендуется тщательное обследование и динамическое наблюдение новорожденных в связи с высокой вероятностью наследования заболевания ребенком.

## Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Таким образом, синдром Элерса-Данлоса является заболеванием, негативно влияющим на течение беременности и родов, приводящим к тяжелым акушерским осложнениям вплоть до материнской смертности. Учитывая это, на этапе прегравидарной подготовки необходимо точно определить тип синдрома и вовремя решать вопрос о степени риска и возможности вынашивания беременности в каждом конкретном случае.

В дальнейшем мы планируем изучить течение послеродового периода при различных вариантах родоразрешения у женщин с синдромом Элерса-Данлоса.

## Список литературы

Макацария А.Д. Особенности течения беременности и родоразрешения у больных с мезенхимальными дис-

плазиями (синдромами Марфана, Элерса-Данло, Рендю-Ослера) / А.Д. Макацария, Л.С. Юдаева // Гинеко-

логия. - Т. 8, № 4. - 2006. - С. 22-27. Серов В.Н. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве/

- Review of the literature / I. Dutta, H. Wilson, O. Otery // *Obstetrics and Gynecology International*. - 2011. - P. 1-3.
- Elkayam U. Cardiac problems in pregnancy. Diagnosis and management of maternal and fetal heart disease. Third edition / U. Elkayam, N. Gleicher // *Wiley-Liss*. - 1998. - P. 363-369.
- Germain D.P. Ehlers Danlos syndrome type IV / D.P. Germain // *Orphanet Journal of Rare diseases*. - 2007. - № 2:32. - P. 1-9.
- Lind J. Pregnancy and Ehlers Danlos syndrome: a retrospective study in Duder population / J. Lind, J. Wallenberg, C.S. Henks // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. - 2002. - № 81. - P. 293-300.
- Malfaint F. Clinical and genetic aspects of Ehlers Danlos syndrome, classic type / F. Malfaint, R.S. Wenstrup, A. Paepe // *Genetics in Medicine*. - Vol. 12. - № 10. - 2010. - P. 597-605.
- Sikka O. Pregnancy with Ehlers Danlos syndrome type II / O. Sikka, A. Bahadur // *J Turkish-German Gynecol Assol*. - Vol.9. - № 1. - 2008.
- В.Н. Серов, А.Д. Макацария // *М.: Медицина*, 1987. - 338 с.
- Суханова Г.А. Выявление и коррекция нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях / Г.А. Суханова. - Диссер. канд.мед.наук. - Барнаул, 1993. - 158 с.
- Ata N. Ehlers Danlos syndrome with pregnancy / N. Ata, S. Anhtar // *Professional Med J*. - 2008. - № 13(3). - P. 476-477.
- Dutta I. Pregnancy and delivery in Ehlers Danlos syndrome (hypermobility type):

**Старовер А.В.**

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ ПРИ СИНДРОМІ ЕЛЕРСА-ДАНЛОСА**

**Резюме.** В статті представлений огляд сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури, який відображує особливості перебігу та ведення вагітності та пологів у жінок, які страждають на синдром Елерса-Данлоса.

**Ключові слова:** вагітність, пологи, синдром Елерса-Данлоса.

**Starovier A.V.**

**THE FEATURES OF PREGNANCY AND DELIVERY WITH EHLERS-DANLOS SYNDROME**

**Summary.** In our article presented a review of modern domestic and foreigner literature about features of pregnancy and delivery among women with Ehlers-Danlos syndrome.

**Key words:** pregnancy, delivery, Ehlers Danlos syndrome.

Стаття надійшла до редакції 13.11.2012р.

© Мнихович М.В., Гершзон Д., Брикман М., Давидзон Я., Гаврилюк А.А., Фомина Л.В., Гуминский Ю.И., Калинин Р.Е., Вернигородский С.В., Сучков И.А., Мигляс В.Г.

УДК: 616.5 - 006.31:576.31

**М.В. Мнихович<sup>1</sup>, Д. Гершзон<sup>2</sup>, М. Брикман<sup>2</sup>, Я. Давидзон<sup>2</sup>, А.А. Гаврилюк<sup>3</sup>, Л.В. Фомина<sup>3</sup>, Ю.И. Гуминский<sup>3</sup>, Р.Е. Калинин<sup>4</sup>, С.В. Вернигородский<sup>3</sup>, И.А. Сучков<sup>4</sup>, В.Г. Мигляс<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ "Научно-исследовательский институт морфологии человека РАН" (ул. Цюрупы, 3, г. Москва, 117418, РФ); <sup>2</sup>Научно-исследовательский центр биологии развития и исследования рака Медицинского факультета Тель-Авивского университета (Рамат Авив, 69978, Тель-Авив, Израиль; Ramat Aviv 69978, Tel-Aviv, Israel); <sup>3</sup>Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова (ул. Пирогова, 56, г. Винница, Украина, 21018); <sup>4</sup>Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова (ул. Высоковольная, д. 9, г. Рязань, Россия, 390026); <sup>5</sup>Медицинский факультет Ужгородского национального университета (ул. Подгорная, 46, г. Ужгород, 88000, Украина)

**АНГИОГЕНЕЗ: МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, РОЛЬ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ**

**Резюме.** В статье представлен обзор современной литературы по проблемам ангиогенеза. Обсуждаются вопросы ангиогенеза при пролиферативных процессах, опухолевом росте. Особое внимание уделено молекулярно-биологическим характеристикам ангиогенеза, клеточно-матриксным взаимодействиям, влиянию различных ростковых факторов, таких как VEGF на рост и развитие сосудов.

**Ключевые слова:** ангиогенез, регуляция, факторы роста, сосуды, эндотелий, опухоль, пролиферация, межклеточные взаимодействия.

**Введение**

Проблема образования и роста сосудов является одной из самых важных в патологии человека. Деятельность любого органа невозможна без адекватной доставки питательных веществ и своевременного удаления продуктов обмена, чем постоянно и занимается кровеносная система. Развитие органов обязательно включает в себя этап образования in situ кровеносных сосудов.

Ангиогенез соотносится с развитием сосудов путем врастания из уже сформированных сосудов, как в про-

цессе эмбрионального развития, так и при заживлении ран, инкапсуляции инородных тел, росте опухолей, а также с трансформацией сосудов при необходимости окольных путей кровотока или в случае пересадки органов [Folkman, 1995; Wheeler et al., 1995; Dhanabal, Sethuraman, 2006; Augustin, 2008; Ashino et al., 2009].

Кровеносные сосуды возникли в результате эволюции в ответ на потребность в доставке кислорода и прочих разнообразных субстанций к компонентам многоклеточных организмов. Соответственно, при росте

различных (в том числе, и опухолевых) тканей закономерно появляется потребность в большом количестве питательных веществ, что невозможно обеспечить без достаточной емкости сосудистого русла, определяемого, кроме прочего, и количественными параметрами.

Ангиогенез (А) - процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани. В норме в организме процессы ангиогенеза протекают с умеренной интенсивностью и активизируются только при регенерации повреждённых тканей, канализации тромбов, ликвидации очагов воспаления, образовании рубца и тому подобных процессах восстановления, а также при росте и развитии организма (рис. 1).

Ангиогенез необходим для нормального роста эмбриональных и постнатальных тканей, пролиферации эндометрия, созревания в яичнике фолликула и желтого тела, заживления ран, коллатерализации, стимулированной ишемией [Лопаткин и др., 2003]. Установлено, что эндотелиальные клетки вырабатывают цитокины, которые стимулируют не только пролиферацию и миграцию самих эндотелиальных клеток, но и пролиферацию опухолевых клеток. Иногда эти аутокринные и паракринные факторы секретирует сама опухоль [Folkman, 1997; Risau, 1997; Burgos, 2003; Gupta, Qin, 2003; Harper, Moses, 2006; 54].

Процессы неоваскуляризации находятся под контролем индукторов и ингибиторов васкуляризации (табл. 1). В норме секреция тканевых ингибиторов ангиогенеза превалирует над индукторами. В результате во взрослом организме процесс ангиогенеза подавлен и только 0,01 % эндотелиальных клеток способны к делению. Уменьшение синтеза ингибиторов или увеличение секреции индукторов приводит к стимуляции ангиогенеза (рис. 2). Наиболее яркими примерами патологий, связанных с ангиогенезом, являются атеросклероз, язвенная болезнь и некоторые аутоиммунные заболевания [Wingfield 1995; Goldberg, Schneider, 2004; Hainaud, 2006; Li, 2007].

Знания о медиаторах, контролирующих процессы ангиогенеза, помогают выяснить механизмы этого процесса и разработать способы воздействия на него при заболеваниях, сопровождающихся ангиогенезом, в частности при опухолевом росте [Stewart, Nowak, 1996; Artini, 1998; Williams et al., 1998; Marme, 2001; Kamat, 2004; Kirstein et al., 2006].

Процесс ангиогенеза можно условно разделить на несколько этапов: 1. Расширение сосудов и повышение их проницаемости; 2. Сокращение эндотелиальных клеток и уменьшение плотности межклеточных контактов; 3. Разрушение базальной мембраны рядом протеаз, включая PA, MMPs; 4. Миграция эндотелиальных клеток через разрушенную базальную мембрану в паренхиму под действием ангиогенных факторов; 5. Проллиферация мигрирующих эндотелиальных клеток; 6. Формирование новых незрелых капиллярных петель. Физиологический ангиогенез представляет собой

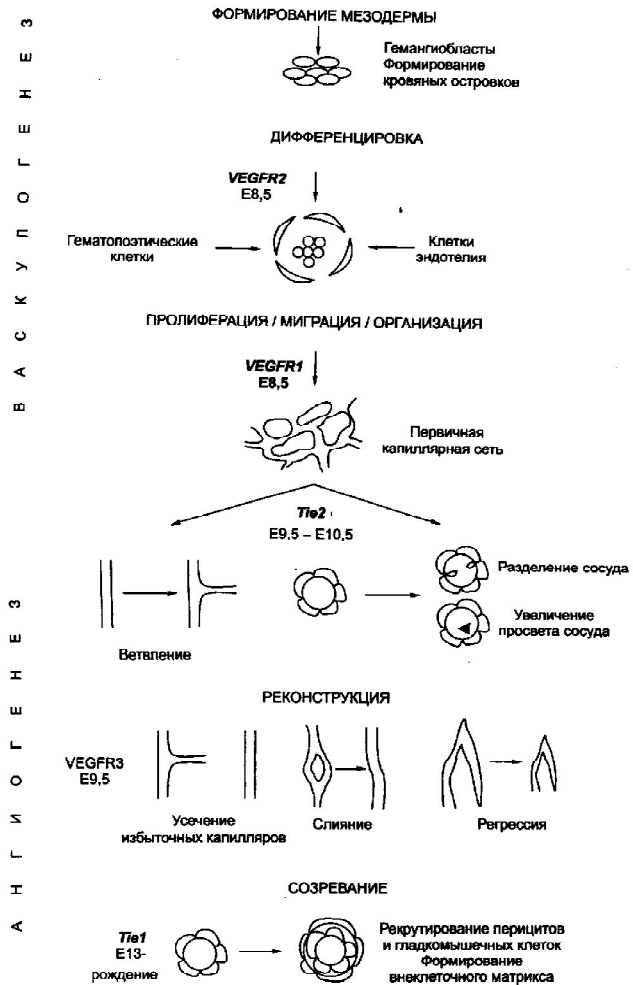
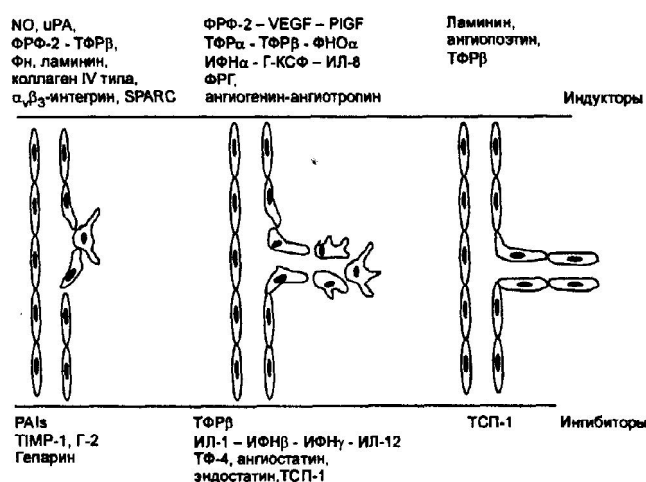


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая процессы ангиогенеза и васкулогенеза.

тканевый ответ либо на гормональную стимуляцию (ангиогенез в репродуктивной системе), либо на изменение окружающей среды (ткань способна расширять сосудистую сеть в ответ на ишемию). Последние научные исследования подтвердили, что этот адаптационный ответ наблюдается при гипоксии или острой гипогликемии. Учитывая, что фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) это стрессиндуцированный белок, его регуляции сравнивается с другими кислород- и глюкозорегулируемыми белками, поэтому физиологический и ростовой ангиогенез можно рассматривать как адаптационный ответ на дефицит кислорода. Для того чтобы кислород и питательные вещества поступали в достаточном количестве, каждая клетка макроорганизма должна быть близко расположена к капилляру [Abramov, 1995; Gordon, 1996; Athanassiades et al., 1998; Cheung et al., 2005; Vuorela, 1998].

Процессы пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, приводящие к формированию кровенос-



**Рис. 2.** Особенности взаимоотношений индукторов и ингибиторов ангиогенеза при формировании сосудов.

ных капилляров, тесно связаны со взаимодействием эндотелия с клетками соединительной ткани и внеклеточным матриксом [Jakeman, 1992; Smotrich et al., 1994; Anania, 2007; Carney, 2001]. Помимо растворимых медиаторов межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий, включающих полипептидные факторы роста, цитокины и протеолитические ферменты, важную роль в ангиогенезе играют молекулы клеточной адгезии, экспрессированные на поверхности эндотелиальных клеток, - интегрин, селектины, суперсемейство иммуноглобулинов и кадгерин [Klein, 1993; Gospodarowicz, 2005; Dhanabal, Sethuraman, 2006]. Таким образом, эндотелиальные клетки формируют основные функциональные элементы, участвующие в ангиогенезе, в том числе и при опухолевом росте [Tempfer, 1998; Marme, 2001; Senger, 2003; Shen 2008].

ФРФ и ТФР $\beta$  - наиболее изученные факторы, модулирующие рост сосудов при их новообразовании: эндотелиальные клетки синтезируют как ФРФ-2, так и ТФР $\beta$ . ФРФ (как кислый, так и основной) являются потенциальными митогенами, в то время как ТФР $\beta$  (в первую очередь ТФР $\beta$  - 1) - сильным ингибитором пролиферации эндотелиальных клеток *in vitro*, но он способен индуцировать ангиогенез *in vivo* [Olson, 1994; Dou, 1996; Cullinan-Bove, Koos, 2003]. Полагают, что ФРФ стимулирует ангиогенез, непосредственно воздействуя на эндотелиальные клетки, в то время как ТФР $\beta$  оказывает опосредованное не прямое влияние, "Побуждая" другие клеточные типы к выделению факторов, стимулирующих эндотелиальные клетки [Klein, 1993; Charnock-Jones, 2003].

ФРФ не имеет сигнальной последовательности и, следовательно, не обнаруживается в растворимой форме во ВКМ. ТФР $\beta$ , обладающий сигнальной последовательностью, обычно секретируется в латентной форме. Как же происходит взаимодействие этих факторов? Полагают, что ФРФ может выделяться из клеток в ре-

зультате их повреждения [Morgan et al., 1996; Liu, 2003]. Свободный ФРФ способен индуцировать рост новых сосудов, новообразование сосудов нередко происходит в условиях повреждения клеток и тканей. Примером могут служить процесс заживления раны, развитие коллатералей при инфаркте миокарда, васкуляризация, связанная с диабетической ретинопатией. Однако в одних условиях рост сосудов протекает "нормально", а в других, например при псориазе или пролиферативной ретинопатии, наблюдают их избыточный рост [Torry, Rongish, 1992; Millauer, 1993].

В чем же причина избыточного роста? На модели совместного культивирования эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла и перicyтов [Presta, 1988] обнаружили, что такое культивирование приводит к торможению роста эндотелиальных клеток с помощью активации ТФР $\beta$ . Активация этого фактора роста зависит от контакта между двумя клеточными типами и инициируется с помощью плазмина [Shams, Ahmed, 1994]. Таким образом, можно сделать вывод, что рост сосудов детерминирован балансом между его стимуляторами (ФРФ) и ингибиторами (ТФР $\beta$ ) [Torry, 1998].

Ангиогенез может быть индуцирован повышением концентрации стимуляторов и снижением ингибиторов или комбинацией того и другого [Yamamoto, 1997].

Другие члены семейства ФРФ, например протоонкоген int- 2 (ФРФ-3), свободно секретируемые в эмбриогенезе, могут служить инициаторами ангиогенеза в процессе развития [Kamura, 2000; Dhanabal, Sethuraman, 2006]. При заживлении раны локальное увеличение содержания ФРФ или других митогенов происходит за счет продукции этих факторов тромбоцитами, макрофагами и/или повреждения ткани, что может служить мощным стимулом для роста новых сосудов. Во всех этих случаях для инициации роста сосудов усиление стимуляции должно превышать ингибирующее действие других факторов. В то же время установлено увеличение числа "активированных" перicyтов в тканях, связанных с ангиогенезом (грануляционная ткань заживающей раны) [Dou, 1996]. Большое количество перicyтов может обусловить местное увеличение концентрации активированного ТФР $\beta$ , повышение уровня таких митогенов, как ФРФ и ТцФР. В результате этого происходит извращение ингибирующего эффекта ТФР $\beta$ , что в свою очередь может привести к стимуляции ангиогенеза. Такая селективная потеря ингибирующего действия ТФР $\beta$  вызывает избыточный рост сосудов (например, при диабетической ретинопатии). Супрессия новообразования сосудов должна сопровождаться либо уменьшением местной концентрации стимуляторов, либо повышением уровня ингибиторов, либо тем и другим [Tomooka, et al., 2006].

Помимо факторов семейства ФРФ, ряд других факторов обладает выраженным ангиогенным свойством. В первую очередь это 2 фактора семейства ТцФР [Senger, 22003].

Первый - VEGF - стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток *in vitro* и проявляет ангиогенную активность *in vivo* [Millauer, 1993; Senge, 1993].

VEGF - гомодимерный, сильно гликозилированный белок, митогенный только для эндотелиальных клеток. Его рецепторы экспрессируются на эндотелиальных клетках-мишенях в близлежащих кровеносных сосудах [Sweiki, 1993; Garcia-Closas, 2007].

В результате альтернативного сплайсинга образуется 4 варианта молекул VEGF: 2 молекулы содержат по 121 и 165 аминокислотных остатков (короткие формы) и 2 молекулы содержат по 189 и 210 аминокислотных остатков (длинные формы).

Короткие формы VEGF секретируются в виде свободных белков, а длинные связываются с ГСПГ на поверхности клеток или во внеклеточном матриксе. VEGF действует синергично с ФРФ-2, усиливая и поддерживая митогенную активность эндотелиальных клеток (рис. 3). Полагают, что VEGF является одним из ключевых факторов ангиогенеза [Yamamoto, 1997; Veeravagu, 2007].

По данным ряда авторов, VEGF функционирует в динамическом сочетании с цитокинами, их растворимыми рецепторами и антагонистами, протеолитическими ферментами, регулирующими их освобождение из внеклеточного матрикса [Oosterlynck, 1993; Altman et al., 1995; Gordon, 1996; Cullinan-Bove, Koos, 2003].

Семейство VEGF включает прототипную молекулу VEGF-A, а также VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, вирусный гомолог VEGF-E и плацентарный фактор роста (PlGF). VEGF-A повышает сосудистую проницаемость и способствует А.; VEGF-B, как полагают, играет роль в регуляции деградации внеклеточного матрикса, клеточной адгезии и миграции, а VEGF-C и VEGF-D участвуют, главным образом, в лимфангиогенезе. PlGF в большом количестве экспрессируется трофобластом, модулируя развитие сосудистой сети в плаценте. Связывание VEGF с рецептором VEGFR-2 ведет к активации каскада различных сигнальных путей. Примеры двух из них изображены на рисунке. Такое взаимодействие приводит к включению генов, вовлекаемых в опосредование процессов пролиферации и миграции клеток эндотелия, и обеспечивает клеточное выживание, а также сосудистую проницаемость. Так, связывание - VEGF с рецептором VEGFR-2 приводит к димеризации рецептора, за которым следует активация PLC-PKC-Raf-MEK-митоген-активированной протеин киназы (MAPK) и последующая инициация синтеза ДНК и роста клеток, тогда как активация фосфатидилинозитол 3-киназа (PI3K)-Akt пути приводит к увеличению роста эндотелиальных клеток. Активация гена Src может повлечь изменения актина цитоскелета и индуцировать миграцию клеток. Рецепторы VEGF локализованы на поверхности клеток эндотелия, однако, могут присутствовать также и внутриклеточные ("интракринные") VEGF-сигнальные рецепторы (VEGFR-2). Они вовлекаются в процессы обеспечения

Таблица 1. Индукторы и ингибиторы ангиогенеза.

| Индукторы ангиогенеза | Ингибиторы ангиогенеза                   |
|-----------------------|--|
| ФРФ                   | ИЛ-1                                     |
| ИПФР-1                | ИЛ-4                                     |
| ИПФР-2                | ИЛ-12                                    |
| ЭФР                   | ФНО $\alpha$                             |
| ТФР $\alpha$          | ИФН $\alpha, \beta, \gamma$              |
| ТФР $\beta$           | ТФР $\beta$                              |
| VEGF                  | ИНФ-индуцибельный белок IP-10            |
| PlGF                  | 16 kDa-фрагмент пролактина               |
| Ангиогенин            | 2- Метоксиэстрадиол                      |
| ИЛ-6                  | Витамин D                                |
| ИЛ-8                  | Ретиновды                                |
| ФНО $\alpha$          | Простатспецифический антиген             |
| Коллаген              | Ангиостатин                              |
| Ламинин               | Эндостатин                               |
| Фибронектин           | Ангатромбин, фрагмент III                |
| Энтактин              | Декорин                                  |
| Перлекан              | Ингибитор роста эндотелия сосудов (VEGI) |
| ГСПГ                  | Растворимый рецептор VEGF                |
| SPARC                 | Тромбосповдин-1                          |
| MMP-2 и -9            | Тромбоспондин-2                          |
| РА                    | TIMP                                     |
| PECAM-1               | PAI                                      |
| Интегрины             | ADAMTS-1                                 |
| ФАТ                   | Ангиопоэтин                              |
| NO                    | Тромбоцитарный фактор 4                  |
| Простагландины        | Гепарин                                  |

**Примечание:** ИЛ - интерлейкин; ИФН - интерферон; ФРФ - фактор роста фибробластов; ФНО - фактор некроза опухоли; ТФР - трансформирующий фактор роста; ГСПГ - гепарансульфат протеогликан; MMP - матриксные металлопротеиназы; TIMP - тканевые ингибиторы MMP; РА - активатор плазминогена; PAI - ингибитор РА; ФАТ - фактор активации тромбоцитов; NO - оксид азота; ЭФР - эпидермальный фактор роста; ИПФР - инсулиноподобный фактор роста; SPARC - компонент внеклеточного матрикса; VEGF - фактор роста эндотелия сосудов; PlGF - плацентарный фактор роста; ADAMTS - протеаза с мотивом тромбоспондина.

выживания эндотелиальных клеток. Детальная структура внутриклеточного VEGFR-2 до сих пор неизвестна, но на рисунке он показан как полноразмерный рецептор, который в норме прикреплен к поверхности клетки. Связывание VEGF-C с VEGFR-3 опосредует лимфангиогенез. VEGF может присоединяться к рецепторам нейропилина (NRP), которые могут действовать как корецепторы с VEGFR-2 и осуществлять регуляцию ангиогенеза [Millauer, 1993; Athanassiades, Lala, 1998; Charnock-Jones, 2003; ].

У человека выделены 4 изоформы VEGF-A, VEGF121, VEGF165, VEGF189 и VEGF206, которые образуются в

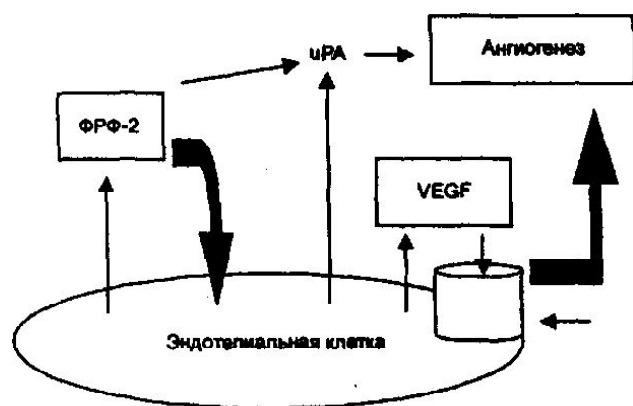


Рис. 3. Схема аутокринной регуляции ангиогенеза основным фактором роста фибробластов - 2 (ФРФ-2).

результате альтернативного сплайсинга мРНК. Изоформы которые имеют сходную биологическую активность, но сильно различаются по биодоступности, определяющей размер молекулы и регулирующей на генетическом уровне при альтернативном сплайсинге мРНК сплайсинг протеинов - то внутримолекулярная реакция отдельного протеина, при которой внутренний сегмент протеина (называемый интеин) удаляется из протеина-предшественника одновременно с лигацией - отщеплением С-терминальных и N-терминальных наружных протеинов (называемых экстеинами) с обеих сторон и протеолитическом расщеплении синтезированных молекул с участием системы активации плазминогена [García-Closas, 2007]. Более крупные формы VEGF связаны с матриксом через гепаринсвязывающие домены, в то время как VEGF165, наиболее распространенная и значимая изоформа, и VEGF121 находятся в состоянии, способном к диффузии. Более крупные изоформы находятся в латентном состоянии во внеклеточном матриксе до того момента, как они высвобождаются под действием протеолитических ферментов, таких как плазмин или ММП-9. Этот процесс повышает местные концентрации VEGF-A в процессе роста и перестройки тканей и участвует в активации ангиогенного включения в некоторых опухолях. Как описывалось выше, VEGF-A также играет важную роль в удержании эндотелиальных клеток новообразованных кровеносных сосудов до момента присоединения к ним перicytes. Новообразованные сосуды, у которых еще нет перicytes, зависят от VEGF-A, препятствующего апоптозу эндотелиальных клеток и обратному развитию незрелых сосудов [Oosterlynck, 1993; Kadyrov, 1998; Ferriani et al., 1998].

VEGF - один из членов семейства структурно близких между собой белков, которые являются лигандами для семейства рецепторов VEGF. VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка), связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (VEGFR1 и VEGFR2) и

активируя их. Эти рецепторы экспрессируются клетками эндотелия стенки кровеносных сосудов. VEGF лиганд запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию [Yamamoto, 1997; Veeravagu, 2007] Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе А.

Эндотелиальные клетки (эндотелиоциты) участвуют в таких разнообразных процессах, как вазоконстрикция и вазодилатация, презентация антигенов, а также служат очень важными элементами всех кровеносных сосудов - как капилляров, так и вен или артерий. Эндотелиоцит - полипотентная клетка мезенхимального происхождения, коммитированная к ангиогенезу, однако способная к трансдифференцировке (рис. 4).

VEGF чрезвычайно важен для формирования адекватной функционирующей сосудистой системы в ходе эмбриогенеза и в раннем постнатальном периоде, однако у взрослых его физиологическая активность ограничена. Эксперименты на мышах показали следующее [Sharkey, 1993; Neulen, 1995; Gordon, 1996].

1. Целенаправленное повреждение одной или двух аллелей гена VEGF приводит к гибели эмбриона.

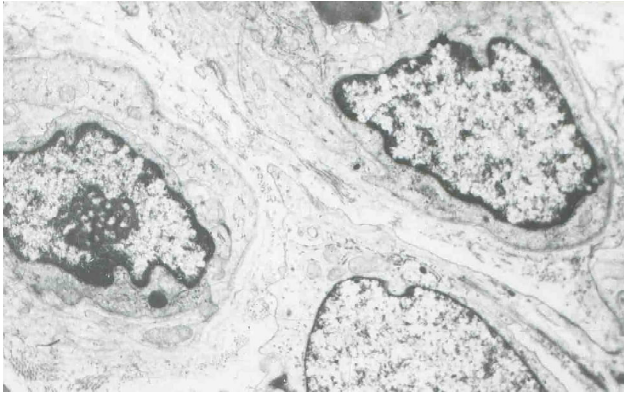
2. Инактивация VEGF в период раннего постнатального развития также ведет к летальному исходу.

3. Повреждение VEGF у взрослых мышей не сопровождается какими-либо явными аномалиями, поскольку его роль ограничена развитием фолликулов, заживлением ран и репродуктивным циклом у самок.

Интересным определяется влияние VEGF на незрелые сосуды. Незрелые кровеносные сосуды существуют преимущественно на этапе развития, а у взрослых индивидумов - лишь в некоторых ситуациях, например, в процессе заживления ран или заболеваний, характеризующихся аномальным А., таких как онкологические. В отсутствие ростовых сигналов эндотелиальные клетки этих незрелых кровеносных сосудов подвергаются запрограммированной клеточной гибели (апоптоз). VEGF препятствует апоптозу эндотелиальных клеток в незрелых кровеносных сосудах, тем самым сохраняя их жизнеспособность. В отличие от этого, зрелые кровеносные сосуды, из которых сформирована сосудистая система взрослого, больше не нуждаются в VEGF для своего выживания и поэтому вряд ли будут страдать от подавления активности VEGF [Pellicer, 1999].

Другой ангиогенный фактор - плацентарный ростовой фактор (PLGF) существует в виде 2 форм (P1GF-1 и -2), образующихся также в результате альтернативного сплайсинга. Полагают, что P1GF является аутокринным фактором для эндотелиальных клеток [Burgos, 2003; Athanassiades, Lala, 2008].

ФРГ стимулирует пролиферацию и подвижность многих клеток, действуя через тирозинкиназный рецептор c-met, экспрессируемый на поверхности эндотелиальных клеток. Связываясь с этим рецептором, ФРГ



**Рис. 4.** Ультраструктурная морфология эндотелиоцитов при формировании капилляров.

стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток.

Ангиогенин не является митогеном для эндотелиальных клеток, но способен усиливать первичные митогенные стимулы при развитии опухолей. Ангиогенин - член семейства RIBASE (рибонуклеаз со специальным биологическим действием) не обладает в отличие от других RIBASE цитотоксической активностью. Миграция эндотелиальных клеток в процессе ангиогенеза сопровождается на первоначальном этапе разрушением базальной мембраны протеазами эндотелиальных клеток. Ангиогенин способствует этому процессу, связываясь с актином клеток. Ангиогенин-актиновый комплекс ускоряет образование uPA-плазмина, который способствует разрушению базальной мембраны. Рецептор для ангиогенина пока не идентифицирован [Rone, Goodman, 1990; Tomooka et al., 2006].

Мезенхимальные клетки секретируют ангиопоэтин-1 и ангиопоэтин-2. Ангиопоэтин-1 широко экспрессируется в эмбриональной ткани, в то время как ангиопоэтин-2 присутствует в яичниках, матке и плаценте при физиологическом ангиогенезе [Sharkey, 1993; Shifren, 1994; Neulen, 1995]. Оба фактора связываются с тирозинкиназным рецептором Tie2 на эндотелиальных клетках. В отличие от других ангиогенных факторов ангиопоэтины не вызывают митогенного ответа или индукции тубулогенеза при связывании с рецепторами Tie2. Ангиопоэтин-2 выступает в качестве инициального ангиогенного сигнала, способствующего эффективному действию других ангиогенных факторов (ФРФ-2, VEGF). В отсутствие ангиогенных факторов ангиопоэтин-2 приводит к индукции апоптоза эндотелиальных клеток и регрессу сосудов. Ангиопоэтин-1 действует позднее (после ФРФ-2 и VEGF), обуславливая ветвление сосудов и их ремоделирование через межклеточные и клеточно-матриксные контакты [Veeravagu, 2007]. Экспрессия ангиопоэтина-2 блокирует ангиогенин-1 - Tie2 - сигнал, нарушая межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия [Yamamoto, 1997; Yoshiji, 2002].

Многие факторы влияют на ангиогенез опосредованно. Так, ФНО $\alpha$ , как и ИЛ-1, усиливает экспрессию не

только PAI, препятствуя деградации ВКМ, но и продукцию MMP-1, -3 и -9, способствующих миграции эндотелиальных клеток, и VEGF и ФАТ, являющихся стимуляторами ангиогенеза [Goddard, 2003; Kamat, 2004].

Наряду с факторами, оказывающими двоякое действие на ангиогенез, ряд факторов обладает выраженным супрессорным влиянием. Эндогенные ингибиторы ангиогенеза включают фрагменты протеолиза больших эндогенно циркулирующих белков. Среди них наиболее хорошо изучены ангиостатин (фрагмент плазминогена) и эндостатин (фрагмент коллагена XVIII). Физиологическая роль эндогенных ингибиторов пока не выяснена.

Они могут находиться как в матрикс-ассоциированной, так и в растворимой формах [Hebbbar et al., 2000]. Механизмы поддержания эндотелиальных клеток в состоянии покоя в норме пока не ясны [Kamura, 2000; Li, 2007].

Другими эффективными ингибиторами ангиогенеза в норме являются тромбоспондины (ТСП-1 и -2). Антиангиогенный эффект ТСП-1 основан на его взаимодействии с поверхностным рецептором эндотелиальных клеток CD36.

Результатом опухолевого ангиогенеза являются бурная прогрессия опухоли, возрастание ее инвазивности и метастатической активности [Sharkey, 1993; Marme, 2001].

В настоящее время ангиогенез в злокачественных новообразованиях представляет собой дисбаланс между ангиогенными и ангиостатическими факторами.

Ангиогенез в опухоли происходит на фоне измененного ЭЦМ в условиях нарушенных межклеточных и паренхиматозно-стромальных взаимоотношений. Это приводит к развитию неполноценных сосудов преимущественно капиллярного типа, часто имеющих прерывистую базальную мембрану с нарушенной эндотелиальной выстилкой [Kamat, 2004].

Ингибиторы ангиогенеза, в свою очередь, снижают активность ростовых митогенных факторов, протеолитических ферментов и тем самым нарушают передачу ангиогенного сигнала. Выделяют 4 основные группы эндогенных ингибиторов ангиогенеза: интерфероны, фрагменты протеолитического расщепления экстраклеточного матрикса, интерлейкины, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ [Senge, 1993]. Биологические составляющие молекулярного механизма ангиогенеза являются источниками определения маркеров прогрессирования заболевания и развития таргетной лекарственной терапии при онкопатологии [Oosterlynck, 1993]. Данная стратегия включает в себя применение ингибиторов ангиогенных факторов (например, антитела к VEGF) и эндогенных ингибиторов (например, эндостатина и ангиостатина) [Augustin, 2008]. В последнее время придается большое значение Notch сигнальному пути, который играет важную роль в регуляции клеточной пролиферации, процессах апоптоза и

ангиогенеза. Показано, что при действии VEGF происходит активация гена Notch Delta, что сопровождается стимуляцией развития сосудистой сети. В экспериментальных условиях выявлено, что данный лиганд играет роль в развитии сосудистой сети глиобластомы и в культуре раковых клеток простаты. При развитии гепатосаркомы у трансгенных мышей выявлена повышенная экспрессия Dll4 (Delta-like 4) [Hainaud, 2006; Patel, 2006; Li, 2007; Suresh, 2007]. Известно, что Dll4 определяет, сколько отростков отпочковывается от родительского сосуда в процессе ангиогенеза, и является перспективной альтернативой фактору роста сосудистого эндотелия (VEGF) [Senger, 2003; Pang, Poon, 2006]. Следовательно, развитие и распространение злокачественных новообразований тесно связаны с неангиогенезом, что способствует выявлению новых маркеров злокачественного процесса, их применению при оценке прогноза заболевания и созданию новых таргетных препаратов.

Процессы ангиогенеза при росте опухоли имеют определенную специфику. Например, в отличие от почек роста сосудов, описанных при заживлении ран или в процессе гистогенетического ангиогенеза, в опухоли в мигрирующих ЭК обнаруживается значительно меньше цитоплазматических выростов. Содержание митохондрий и цистерн цитоплазматической сети в цитоплазме ЭК существенно больше, чем в соответствующих клетках при заживлении ран. При изучении генетических механизмов индукции ангиогенеза в кожной фибросаркоме обнаружено, что щелочной ФРФ синтезируется и сохраняется во время всех четырех фаз развития опухоли. Однако этот эндотелиальный митоген освобождается только в течение последних двух фаз, когда уже появляются признаки ангиогенеза. Последовательность событий при опухолевом ангиогенезе можно проследить на следующем эксперименте [Yamamoto, 1997; Kim, 1993]. Через два дня после инокуляции опухолевых клеток (неметастазирующая аденокарцинома) БМ в дилатированных материнских сосудах вокруг опухоли либо исчезают, либо становятся фрагментарными или многослойными. Фрагментированная или многослойная БМ содержит ламинин и коллаген IV типа, но в ней мало фибронектина. Одновременно с альтерацией БМ начинается пролиферация ЭК, перицитов; миграция ЭК из материнских сосудов. Миграция ЭК происходит двумя путями: либо одна ЭК проникает из материнского сосуда в окружающий внеклеточный матрикс, либо две и более ЭК вытягивают почти параллельные друг другу отростки в направлении соединительной ткани. Вершочки этих отростков связаны с помощью межклеточных соединений.

Каждая опухоль характеризуется особенностями ангиоархитектоники. Например, рабдомиосаркома содержит прямые сосуды, а карцинома молочных желез белых крыс - крупные синусоиды [Folkman, 2002].

Капилляры беспигментной меланомы извиты с множеством аневризм, и более протяженные, чем в нор-

мальной ткани. Быстро пролиферирующие ЭК в опухолях формируют крупные и широкие сосуды, отличающиеся медленным кровотоком. Замедление кровотока улучшает доступ индукторам ангиогенеза к ЭК. Если опухоли образуют канальцевые структуры, то сосуды в канальцы обычно не прорастают. Опухоли, где происходит сплывание клеток, образуют инвертированные структуры, в центре которых скапливаются кератиновые массы и клеточный детрит, а микрососудистые петли располагаются по периферии. Вершины петель обычно дилатированы. Широкие синусоиды отличаются сниженными потенциями к образованию коллатералей [Kim et al., 2004].

Пересаженная в мышцы бедра крысы саркома на 6-10-е сутки после операции характеризуется развитием в периферической зоне артерий, артериол, вен, венул и капилляров. Формируется трехмерная сеть, в ячейках которой группируются опухолевые клетки. Периферические зоны опухоли обычно содержат множество сосудов. Рост сосудов к центру опухоли наталкивается на зоны некроза [Kirstein et al., 2006].

В целом, зрелые опухоли всех типов бедны сосудами. Капиллярная сеть слабо развита по протяжению артериол, но лучше контрастируется в зонах роста сосудов [Kim, 2005]. Окольные пути кровотока в местах локализации опухоли обычно не формируются. Анатомически в строме опухоли наблюдаются гроздевидные комплексы тонких сосудов, снабженные сосудистыми ворсинками. От них начинаются ростки новых капилляров, предшествующие аберрантному росту сосудов. Для артериол и венул в опухолях характерна неравномерность калибра, чередование суженных и расширенных участков. Насыщенность сосудами тканей опухоли снижается по мере удаления пролиферирующих опухолевых клеток от путей доставки крови.

Важную роль в опухолевом ангиогенезе играют  $\alpha_v\beta_3$ - и  $\alpha_v\beta_5$ -интегрины, специфически представленные на поверхности активированного эндотелия околоопухолевых сосудов. Являясь рецепторами ряда белков ВКМ (фибронектин, ламинин, витронектин, фибриноген),  $\alpha_v\beta_3$ - и  $\alpha_v\beta_5$ -интегрины опосредуют прикрепление эндотелиальных клеток к матриксу, что обеспечивает их жизнеспособность, направленность миграции клеток и формирование базальной мембраны вокруг новообразованных капилляров [Lorch et al., 2007]. При стимуляции опухолевыми клетками эндотелия повышается уровень экспрессии  $\alpha_v\beta_3$ -интегринов, которые связывают MMP-2 на поверхности эндотелия и таким образом локализуют очаг протеолитической активности на поверхности эндотелиальных клеток. Это приводит к деградации базальной мембраны сосуда-предшественника и инвазии эндотелиальных клеток в интерстициальное пространство с последующим формированием новых капилляров. Интегрины также важные медиаторы проведения сигналов от ряда цитокинов и ангиогенных факторов роста. Антитела про-



тив  $\alpha_v\beta_3$ - интегринов специфически блокируют индуцированный ФРФ-2 и ФНО $\alpha$  ангиогенез, тогда как антитела против  $\alpha_v\beta_5$ - интегринов блокируют индуцированный VEGF ангиогенез. Помимо интегринов, другие молекулы клеточной адгезии также являются медиаторами ангиогенеза. Так, кадгеринны опосредуют зависимость от  $Ca^{2+}$  адгезивные взаимодействия между эндотелиальными клетками и служат важными компонентами адгезивных контактов, ответственных за организацию цитоскелета клетки. Инактивация генов, кодирующих кадгеринны, вызывает апоптоз эндотелиальных клеток, что свидетельствует о важной роли кадгериннов в поддержании жизнеспособности клеток. Известно, что кадгеринны являются ко-рецепторами VEGF- основного ангиогенного фактора, играющего ключевую роль в ангиогенезе. Представители суперсемейства иммуноглобулинов -ICAM-1, -2, VCAM-1 экспрессируются на поверхности эндотелия, активированного цитокином (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИФН $\gamma$ ), и участвуют во взаимодействиях эндотелия с Т-клетками, что обеспечивает накопление мононуклеарных клеток в васкулярной зоне. ICAM-1 и VCAM-1 индуцируют хемотаксис эндотелия *in vitro* и ангиогенез *in vivo*. Р- и Е-селектины вызывают адгезию лейкоцитов на активированном цитокинами эндотелии и принимают участие в миграции эндотелиальных клеток и формировании кровеносных капилляров. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия, опосредуемые молекулами клеточной адгезии, имеют большое значение в васкулярном ремоделинге ткани. В настоящее время интенсивно изучаются механизмы взаимодействия адгезивных молекул различных классов [Tempfer, 1998; Patel, 2006].

Одним из ключевых и перспективных направлений антиангиогенной терапии, призванной не допустить формирование опухолевой кровеносной сети или прервать кровоснабжение опухоли, является блокирование сайтов связывания молекул клеточной адгезии, вовлеченных в опухолевый ангиогенез.

В последние годы особенно интенсивно развивается направление, связанное с блокированием интегринов  $\alpha_v\beta_3$  участвующих в клеточно-матриксных взаимодействиях (узнавание RGD-последовательности) в процессе опухолевого ангиогенеза. Нарушение процессов формирования опухолевых сосудов приводит к резкому замедлению роста опухоли, уменьшению ее размеров в результате апоптоза опухолевых клеток, вызванного недостатком кровоснабжения, и как следствие - к значительному увеличению средней продолжительности жизни пациентов, подвергаемых антиангиогенной терапии [Morgan et al., 1996; Senger, 2003; Einhorn, 2007].

В связи с важной ролью ФРФ-2 как первичного мессенджера в процессах регуляции ремоделирования внеклеточного матрикса, физиологического и опухолевого ангиогенеза, пролиферативной и миграционной активности эндотелиальных клеток, связанной

с клеточно-матриксными взаимодействиями, представляет интерес более подробное рассмотрение физиологических функций этого фактора роста. Кроме того, блокирование различных этапов регуляторного действия ФРФ-2 в процессе онкогенеза - одно из перспективных направлений антиангиогенной противоопухолевой терапии [Williams et al., 1998].

Несмотря на то, что инактивация гена, кодирующего ФРФ-2, не приводит к существенным физиологическим изменениям в эмбриональном и постэмбриональном периодах развития организма, связанным со структурными и функциональными нарушениями кровоснабжения, повышенная экспрессия ФРФ-2 в различных органах и тканях тесно коррелирует с проявлением ангиогенной активности в этих органах, что позволяет рассматривать ФРФ-2 в качестве одного из важнейших регуляторов ангиогенеза *in vivo* [Gospodarowicz, 2005].

Описано 5 изоформ ФРФ-2 (мол.м. 18 000, 22 000, 22 500, 24 000 и 34 000), экспрессируемых эндотелиальными клетками и являющихся продуктами альтернативного сплайсинга одного гена. Физиологические функции различных изоформ ФРФ-2 тесно связаны с внутриклеточной и тканевой локализацией. Так, отличительной особенностью высокомолекулярных изоформ ФРФ-2 (мол.м. 22000, 22 500, 24 000 и 34 000) является наличие в их структуре аминокислотной последовательности, обуславливающей их транслокацию в ядро. Локализуясь в ядре, они участвуют в регуляции пролиферации эндотелиальных клеток посредством стимуляции транскрипции рибосомальных генов. Низкомолекулярная изоформа ФРФ-2 (мол.м. 18 000), хотя и лишена секреторной сигнальной последовательности, каким-то образом секретируется во внеклеточное пространство, где депонируется в виде комплекса с ГСПГ, представленными на поверхности клеточной мембраны эндотелия. Таким образом, в покоящемся эндотелии низкомолекулярная изоформа ФРФ-2 локализована на клеточной поверхности эндотелия в виде комплексов с ГСПГ, а высокомолекулярные изоформы ФРФ-2- в ядре. Активация эндотелиальной клетки ангиогенными факторами приводит к экспрессии рецептора ФРФ-2- FGFR1 на клеточной поверхности. Высоко- и низкоаффинное взаимодействия ФРФ-2 с FGFR1 индуцируют запуск соответствующего сигнального пути и вызывают биологические эффекты ФРФ-2 [Millauer, 1993; Garcia-Closas, 2007].

В настоящее время нет однозначного представления о спектре рецепторов ФРФ, которые экспрессируются эндотелиальными клетками на различных стадиях ангиогенеза. Однако *in vitro* установлено, что при ангиогенной стимуляции эндотелиальной клетки наблюдают активную экспрессию FGFR1 на клеточной поверхности. Взаимодействие ФРФ-2 с рецептором FGFR1 происходит по крайней мере двумя путями: первый - высвобождение ФРФ-2 из комплекса с ГСПГ

в результате его расщепления тканевыми протеазами и связывание с FGFR1. В этом случае лигандрецепторные взаимодействия низкоаффинны; второй - образование димеров ФРФ-2, которые, связываясь с рецептором (FGFR1), вызывают в свою очередь димеризацию и активацию последнего [Artini, 1998]. Ключевую роль в осуществлении данного механизма рецепции играют ГСПГ, которые связывают ФРФ-2 на клеточной поверхности эндотелия, приводя к локальному увеличению концентрации фактора роста и способствуя его димеризации [Dvorak, 1995].

Лигандрецепторные взаимодействия способствуют запуску каскада внутриклеточных событий, приводящих к биологическому ответу. При этом регуляторное действие ФРФ-2 охватывает сразу несколько процессов. Так, ФРФ-2 вызывает повышение уровня эк-

спрессии иРА и ее рецептора на поверхности эндотелия, индуцирует экспрессию белков адгезии на клеточной мембране, стимулирует синтез компонентов ВКМ. По-видимому, роль ФРФ-2 в ангиогенезе в наибольшей степени обусловлена регуляцией межклеточных взаимодействий, приводящих к формированию кровеносных капилляров [Terman, 1992; Klein, 1993; Torry, 1998; Goldberg, Schneider, 2004].

Таким образом, несмотря на накопленные знания о роли ангиогенеза в физиологических процессах, злокачественных новообразованиях и регенерации, выявление маркеров ангиогенеза, опухолевого процесса и развитие ангиогенной и антиангиогенной терапии, остаются проблемы профилактики и ранней диагностики заболевания и вопросах изучения ангиогенеза.

### Список литературы

- Klein S Basic fibroblast growth factor modulates integrin expression in microvascular endothelial cells / S. Klein // *Mol Biol Cell*. - 1993. - №4. - P. 973-982.
- Yamamoto S. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms: correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels / S. Yamamoto // *Br J Canc*. - 1997. - Vol. 76. - P.1221-1227.
- Abramov Y. Vascular endothelial growth factor plasma levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome / Y. Abramov // *Fertil Steril*. - 1995. - Vol. 67. - P. 261-265.
- Altman R.A. Vascular endothelial growth factor is essential for ovarian cancer growth in vivo: VEGF antibody stuff / R.A. Altman, S. Mesiano, R.B. Jaffe // *Proc Soc Gynecol Invest*. - 1995. - Vol. 42. - P. 123-125
- Anania C.A. Expression of the fibroblast growth factor receptor in women with leiomyomas and abnormal uterine bleeding / C.A. Anania // *Mol Hum Reprod*. - 2007. - Vol. 3. - P. 685-691.
- Artini P.G. Changes in vascular endothelial growth factor levels and the risk of ovarian hyperstimulation syndrome in women enrolled in an in vitro fertilization program / P.G. Artini // *Fertil Steril*. - 1998. - Vol. 70. - P.560-564.
- Athanassiades A. Role of placenta growth factor (PLGF) in human extravillous trophoblast proliferation, migration and invasiveness / A. Athanassiades, P.K. Lala // *Placenta*. - 2008. - Vol. 19. - P. 465-473.
- Athanassiades A. Vascular endothelial growth factor stimulates proliferation but not migration or invasiveness in human extravillous trophoblast / A. Athanassiades, G.S. Hamilton, P.K. Lala // *Biol Reprod*. - 1998. - Vol. 59. - P. 643-654.
- Augustin H.G. Antiangiogenic tumor therapy: will it work? / H.G. Augustin // *TIPS*. - 2008. - Vol.19. - P. 216-222.
- Burgos H. Angiogenic and growth factors in human amniochorion and placenta / H. Burgos // *Eur J Clin Invest*. - 2003. - Vol. 13. - P. 289-296.
- Carney E. Cellular localization of basic fibroblast growth factor within human placenta throughout gestation / E. Carney // *Proc Soc Gynecol Invest*. - 2001. - Vol. 39. - P. 533.
- Charnock-Jones D. Identification and localization of alternately spliced mRNA's for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines / D. Charnock-Jones // *Biol Reprod*. - 2003. - Vol. 48. - P.1120-1128.
- Cheung C. Expression of vascular endothelial growth factor and its ribonucleic acid in ovine placenta and fetal membranes / C. Cheung, M. Singh, R. Brace // *Proc Soc Gynecol Invest*. - 2005. - Vol. 42. - P. 393.
- Cullinan-Bove K. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in the rat uterus: rapid stimulation by estrogen correlates with estrogen-induced increases in uterine capillary permeability and growth / K. Cullinan-Bove, R. Koos // *Endocrinology*. - 2003. - Vol. 133. - P. 829-837.
- Dhanabal M. Endogenous angiogenesis inhibitors as therapeutic agents: historical perspectives and future direction / M. Dhanabal, N. Sethuraman // *Recent Patients Anticancer Drug Discov*. - 2006. - Vol. 1, № 2. - P. 223-236.
- Dou Q. Suppression of transforming growth factor beta (TGF-beta) and TGF-beta receptor messenger ribonucleic acid and protein expression in leiomyomata in women receiving gonadotropin-releasing hormone agonist therapy / Q. Dou // *J Clin Endocrinol Metab*. - 1996. - Vol. 81. - P. 3222-3230.
- Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis / H.F. Dvorak // *Am J Pathol*. - 1995. - Vol. 146. - P. 1029-1039.
- Einhorn M.E. Angiogenesis in cancer: molecular mechanism, clinical impact / M.E. Einhorn // *Langenbecks Arch. Surg*. - 2007. - Vol. 392, № 2. - P. 371-379.
- Ferriani R.A. Immunohistochemical localization of acidic and basic fibroblast growth factors in normal human endometrium and endometriosis and the detection of their mRNA by polymerase chain reaction / R.A. Ferriani, D.S. Charnock-Jones, A. Prentice // *Hum Reprod*. - 1998. - Vol. 8. - P.11-16.
- Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease / J. Folkman // *Nature Med*. - 1995. - № 1. - P. 27-31.
- Folkman J. Cancer: Principles and Practice of Oncology / J. Folkman. - 5th ed. - Lippincott-Raven Publishers. - 1997. - P. 3075-3085.
- Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis / J. Folkman // *Semin. Oncol*. - 2002. - Vol. 29. - P. 15-18.

- Garcia-Closas M. Large-scale evaluation of candidate genes identifies association between VEGF polymorphism and bladder cancer risk / M. Garcia-Closas // *Plos. Genet.* - 2007. - № 3. - P. 287-293.
- Goddard J.C. Microvessel density at presentation predicts subsequent muscle invasion in superficial bladder cancer / J.C. Goddard // *Clin. Cancer Res.* - 2003. - № 9. - P. 2583-2586.
- Goldberg M.A. Similarities between the oxygen-sensing mechanisms, regulating the expression of growth factor and erythropoietin / M.A. Goldberg, T.J. Schneider // *J Biol Chem.* - 2004. - Vol. 269. - P. 4355-4359.
- Gordon J.D. Vascular endothelial growth factor localization in human ovary and fallopian tubes: possible role in reproductive function and ovarian cyst formation / J.D. Gordon // *J Clin Endocrinol Metab.* - 1996. - Vol. 81. - P. 353-359.
- Gospodarowicz D. Corpus luteum angiogenic factor is related to fibroblast growth factor / D. Gospodarowicz // *Endocrinology.* - 2005. - Vol. 117. - P. 2383-2391.
- Gupta M.K. Mechanism and its regulation of tumor-induced angiogenesis / M.K. Gupta, R.Y. Qin // *World J. Gastroenterol.* - 2003. - Vol. 9, № 3. - P. 1144-1155.
- Hainaud P. The role of the vascular endothelial growth factor-Delta-like 4 Ligand/Notch4-Ephrin B2 cascade in tumor vessel remodeling and endothelial cell functions / P. Hainaud // *Cancer Res.* - 2006. - Vol. 66, № 17. - P. 8501-8510.
- Harper J. Molecular regulation of tumor angiogenesis: mechanism and therapeutic implication / J. Harper, M.A. Moses // *EXS.* - 2006. - Vol. 96. - P. 223-268.
- Jakeman L.B. Binding sites for vascular endothelial growth factor are localized on endothelial cells in adult rat tissues / L.B. Jakeman // *J Clin Invest.* - 1992. - Vol. 89. - P. 249-253.
- Kadyrov M. Increased fetoplacental angiogenesis during first trimester in anaemic women / M. Kadyrov // *Lancet.* - 1998. - Vol. 352. - P. 1747-1749.
- Kamat A.M. The proteasome inhibitor bortezomib synergizes with gemtactabine to block the growth of human 253JB-V bladder tumors in vivo / A.M. Kamat // *Mol. Cancer Ther.* - 2004. - Vol. 3, № 3. - P. 279-290.
- Kamura T. Activation of HIF-? ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex / T. Kamura // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* - 2000. - Vol. 97. - P. 10430-10435.
- Kim H.L. Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma / H.L. Kim // *J. Urol.* - 2005. - Vol. 173. - P. 1496-1501.
- Kim K.J. Inhibition of vascular endothelial growth factor induced angiogenesis suppress tumor growth in vivo / K.J. Kim // *Nature.* - 1993. - Vol. 362. - P. 841-844.
- Kim W.Y. Role of VHL gene mutation in human cancer / W.Y. Kim, W.G. Kaelin // *J. Clin. Oncol.* - 2004. - Vol. 22. - P. 4991-5004.
- Kirstein M.N. Review of selected patients for cancer therapy targeting tumor angiogenesis / M.N. Kirstein, M.M. Moore, A.Z. Dudek // *Recent Patients Anticancer Drug Discov.* - 2006. - Vol. 1, № 2. - P. 153-161.
- Li J.L. Delta-like 4 Notch ligand regulates tumor angiogenesis, improves vascular function, and promotes tumor growth in vivo / J.L. Li // *Cancer Res.* - 2007. - Vol. 67, № 23. - P. 11244-11253.
- Liu Z.L. Regulation of Notch 1 and Dll4 by vascular endothelial growth factor in arterial endothelial cells: implications for modulating arteriogenesis and angiogenesis / Z.L. Liu // *Mol. Cell. Biol.* - 2003. - Vol. 23. - P. 14-25.
- Lorch J.H. Bortezomib inhibits cell-cell adhesion and cell migration and enhances epidermal growth factor receptor inhibitor-induced cell death in squamous cell cancer / J.H. Lorch, T.O. Thomas, H.J. Schmolz // *Cancer Res.* - 2007. - Vol. 67, № 2. - P. 727-734.
- Marme D. Tumor angiogenesis: new approaches to cancer therapy / D. Marme // *Onkologie.* - 2001. - Vol. 24. - P. 1-5.
- Millauer B. High affinity VEGF binding and development expression suggest FLK-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis / B. Millauer // *Cell.* - 1993. - Vol. 72. - P. 835-846.
- Morgan K.G. Angiogenesis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium / K.G. Morgan, N. Wilkinson, C.H. Buckley // *J Pathol.* - 1996. - Vol. 179. - P. 317-320.
- Neulen J. Human chronic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome / J. Neulen // *J Clin Endocrinol Metab.* - 1995. - Vol. 80. - P. 1967-1971.
- Olson T.A. Vascular permeability factor gene expression in normal and neoplastic human ovaries / T.A. Olson // *Cancer Res.* - 1994. - Vol. 54. - P. 276-280.
- Oosterlynck D. Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis / D. Oosterlynck // *Fertil Steril.* - 1993. - Vol. 59. - P. 778-782.
- Pang R.W. Clinical implication of angiogenesis in cancers / R.W. Pang, R.T. Poon // *Vasc. Health Risk Manag.* - 2006. - Vol. 2, № 2. - P. 97-108.
- Patel N.S. Up-regulation of endothelial delta-like 4 expression correlates with vessel maturation in bladder cancer / N.S. Patel // *Clin. Cancer Res.* - 2006. - Vol. 15. - P. 4836-4843.
- Pellicer A. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1b, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor / A. Pellicer // *Fertil Steril.* - 1999. - Vol. 71. - P. 482-489.
- Presta M. Sex hormones modulate the synthesis of basic fibroblast growth factors in human endometrial adenocarcinoma cells: implication for the neovascularization of normal and neoplastic endometrium / M. Presta // *J Cell Physiol.* - 1988. - Vol. 137. - P. 593-597.
- Risau V. Mechanisms of angiogenesis / V. Risau // *Nature.* - 1997. - Vol. 386. - P. 671-674.
- Rone J.D. Preliminary characterization of angiogenic activity in media conditioned by cells from luteinized rat ovaries / J.D. Rone, A.L. Goodman // *Endocrinology.* - 1990. - Vol. 127. - P. 2821-2828.
- Senge D.R. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology / D.R. Senge // *Cancer Metastasis Rev.* - 1993. - № 12. - P. 303-324.
- Senger D.R. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid / D.R. Senge // *Science.* - 2003. - Vol. 219. - P. 983-985.
- Shams M. Localization of mRNA for basic fibroblast growth factor in human placenta / M. Shams, A. Ahmed // *Growth Factors.* - 1994. - № 11. - P. 105-111.
- Sharkey A.M. Expression of mRNA for vascular endothelial growth factor in human placenta / A.M. Sharkey // *J Reprod Fertil.* - 1993. - Vol. 99. - P. 609-615.
- Shen Y. CDC-42 regulates E-cadherin ubiquitination and degradation through

- EGF receptor to Src-mediated pathway / Y. Shen // J. Biol. Chem. - 2008. - Vol. 283. - P. 5127-5137.
- Shifren J.L. Vascular endothelial growth factor is regulated by estrogen in endometrial cells and may play a role in the pathogenesis of endometriosis / J.L. Shifren // Proc Am Fert Soc. - 1994. - Vol. 50. - P. 59.
- Smotrich D.B. Immunocytochemical localization of growth factors and their receptors in human pre-embryos and fallopian tubes / D.B. Smotrich, R.J. Stillman, E.A. Widra // Hum Reprod. - 1996. - № 11. - P. 184-190.
- Stewart E.A. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era / E.A. Stewart, R.A. Nowak // Hum Reprod Update. - 1996. - № 2. - P. 295-306.
- Suresh N. Expression pattern of DLL4 during chick embryogenesis / N. Suresh // Histochem. Cell Biol. - 2007. - Vol. 128. - P. 147-152.
- Sweiki D. Patterns of expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in mice suggest a role in hormonally regulated angiogenesis / D. Sweiki // J Clin Invest. - 1993. - Vol. 91. - P. 2235-2243.
- Tempfer C. Vascular endothelial growth factor serum concentrations in ovarian cancer / C. Tempfer // Obstet Gynecol. - 1998. - Vol. 92. - P. 360-363.
- Terman B.J. Identification of the KDR tyrosin kinase as a receptor for vascular endothelial growth factor / B.J. Terman // Biochem Biophys Res Comm. - 1992. - Vol. 187. - P. 1579-1586.
- Tomooka Y. Proliferation of mouse uterine epithelial cells in vitro / Y. Tomooka, R. DiAugustine, J. McLachlan // Endocrinology. - 2006. - Vol. 118. - P. 1011-1018.
- Torry D.S. Angiogenesis in the uterus: potential regulation and relation to tumor angiogenesis / D.S. Torry, B.J. Rongish // Am J Reprod Immunol. - 1992. - Vol. 27. - P. 171-179.
- Torry D.S. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor / D.S. Torry // Am J Obstet Gynaecol. - 1998. - Vol. 179. - P. 1539-1544.
- Veeravagu A. Vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor as anti-angiogenic agents in cancer therapy / A. Veeravagu // Recent Patients Anticancer Drug Discov. - 2007. - Vol. 2, № 1. - P. 59-61.
- Vuorela P. Endothelial receptor antigen in maternal and cord blood of healthy and preeclamptic subjects / P. Vuorela // Obstet Gynecol. - 1998. - Vol. 92. - P. 179-183.
- Wheeler T. Angiogenesis and the placental environment / T. Wheeler, C.L. Elcock, F.W. Anthony // Placenta. - 1995. - Vol. 16. - P. 289-296.
- Wiczak H.P. Pelvic adhesions contain sex steroid receptors and produce angiogenesis growth factors / H.P. Wiczak, D.R. Grow, L.A. Adams // Fertil Steril. - 1998. - Vol. 69. - P. 511-516.
- Williams M.A. Plasma tumor necrosis factor- $\alpha$  soluble receptor p55 (sTNFp55) concentrations in eclamptic, preeclamptic and normotensive pregnant women / M.A. Williams, K. Mahomed, A. Farrand // Abstracts of 11-th World Congress of the International Society of Hypertension in Pregnancy. - 1998. - P. 61-82.
- Wingfield M. Cell proliferation is increased in the endometrium of women with endometriosis / M. Wingfield // Fertil Steril. - 1995. - Vol. 64. - P. 340-346.
- Yoshiji H. Synergistic effect of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in murine hepatocellular carcinoma / H. Yoshiji // Hepatology. - 2002. - Vol. 35. - P. 834-842.

**Мніхович М.В., Гершзон Д., Брікман М., Давідзон Я., Гаврилюк А.О., Фоміна Л.В., Гумінський Ю.І., Калінін Р.Е., Вернігородський С.В., Сучков І.А., Мігльяс В.Г.**

**АНГІОГЕНЕЗ: МОРФОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ, РОЛЬ МІЖКЛІТИННИХ ВЗАЄМОДІЙ**

**Резюме.** В статті представлений огляд сучасної літератури з проблем ангіогенезу. Обговорюються питання ангіогенезу при проліферативних процесах, пухлинному рості. Особливу увагу приділено молекулярно-біологічним характеристикам ангіогенезу, клітинно-матриксних взаємодій, впливу різних росткових факторів, таких як VEGF на ріст і розвиток судин.

**Ключові слова:** ангіогенез, регуляція, фактори росту, судини, ендотелій, пухлина, проліферація, міжклітинні взаємодії.

**Mnichovich M.V., Gershzon D., Brikman M., Davidzon Ya., Gavriilyuk A.O., Fomina L.V., Guminskii Yu.I., Kalinin R.E., Vernigorodskii S.V., Suchkov I.A., Miglias V.G.**

**ANGIOGENESIS: MORPHOGENETIC MECHANISMS, ROLE OF INTERCELLULAR INTERACTION**

**Summary.** In the article the review of the modern literature about the problems of angiogenesis is given. The questions of angiogenesis at the case of proliferative process, tumor growth are being discussed. The molecular and biological characteristics of angiogenesis, the cellular-matrix interactions, the influence of the different growth factors, such as VEGF on the growth and the development of the vessels are special paid attention.

**Key words:** angiogenesis, regulation, factors of growth, vessels, endothelium, tumor, proliferation, intercellular interactions.

Стаття надійшла до редакції 30.10.2012 р.

© Яцина О.І.  
УДК: 616.62:008.1  
Яцина О.І.

Національний інститут раку, відділення пластичної та реконструктивної онкоурології (вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022, Україна)

**ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ З ОРТОТОПІЧНИМ АРТИФІЦІАЛЬНИМ СЕЧОВИМ МІХУРОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**Резюме.** Аналіз літератури, присвяченої оцінюванню якості життя хворих на рак сечового міхура, яким було виконано радикальну цистектомію і створено ортотопічний артіфіціальний сечовий міхур, дозволив визначити основні сучасні тенденції вибору критеріїв, згідно яким аналізують фізіологічний, психологічний і соціальний стан благополуччя пацієнта. Найбільш важливою є оцінка якості життя, пов'язана зі станом здоров'я хворих, яка базується на методах, що включають загальні (SF-

36) і канцерспецифічні (EORTC QLQ C-30) анкети. Свідоме оцінювання якості життя в ранньому і віддаленому післяопераційному періоді самим хворим за запропонованим лікарем-онкологом способом, який враховує адаптаційно-компенсаційні механізми артифіціального ортотопічного резервуару надає можливість оцінити ефективність способу формування цього резервуару. Такий підхід дозволяє поліпшити соціальну адаптацію хворих з артифіціальним ортотопічним сечовим міхуром.

**Ключові слова:** *якість життя, соціальна адаптація, інвазивний рак сечового міхура, артифіціальний сечовий міхур.*

## Вступ

Радикальна цистектомія з деривацією сечі до кишечника на сьогодні складає стандарт хірургічного лікування м'язево-інвазивного раку сечового міхура [Возианов 1996; Аль-Шукри и др., 1997; Лопаткина, 1998; Камышан 1998; Каприн 1999; Атдуев и др., 2009; Зимичев и др., 2009; Коган 2001; Лопаткин и др., 2004; Лопаткин и др., 2003; Матвеев 2002; Переверзев 2002; Матвеев 2003; Сидоров 2004; Ситдыков и др., 2003; Шаплыгин и др., 2006; Beduk Ya. et al., 2003; AbolEnein 2003; AbolEnein 2001; Hautmann et al., 2007; Marim et al., 2008; BazA et al., 2008; Ashlok 2009]. Необхідність видалення сечового міхура виникає ще при декотрих інших захворюваннях, коли втрачаються притаманні сечовому міхуру функції - резервуарна і евакуаторна, таких як туберкульоз сечового міхура, дивертикулез, нейрогенна дисфункція і т.і. [Камышан, 1998].

Способи заміщення сечового міхура дуже важливі для покращення якості життя пацієнтів в післяопераційному періоді. Пошуки оптимальних варіантів реконструктивних операцій після цистектомії здійснювались ще на початку минулого сторіччя, але й до сьогодні вибір оптимального способу деривації сечі залишається однією з найактуальніших проблем урології взагалі, та онкоурології у першу чергу. До сьогодні не існує ідеального способу відведення сечі після радикальної цистектомії, проте створення ортотопічного ілеального сечового міхура дозволяє хворим найшвидше адаптуватись до нових умов життя, а деяким пацієнтам - повернутись до звичайної соціальної і робочої активності [Камышан, 1998; Каприн 1999; Сайдакова та ін., 2001; Гоцадзе, 2003; Сидоров 2004; Атдуев и др., 2009; Hart et al., 1999; Hara et al., 2002; Yamashita et al., 2003; Gore JL et al., 2006; Gupta, 2007; Arata, 2007; Marim et al., 2008; Gore 2009; Ashlok 2009].

Наприкінці минулого сторіччя було сформовано ключові вимоги до створення сечових резервуарів. Перш за все, це дотримання низького внутрішнього тиску в резервуарі, яке б не перевищувало 40 см вод ст., по-друге - створення ємності не меншої за 400-500 мл, по-третє - створення умов, виключаючих можливість рефлюксу сечі в разі перистальтичних скорочень кишечника, збереження утримання сечі, функціональна і морфологічна адаптація, а також, мінімізація ризиків пухлинної метаболізації. Таким вимогам відповідає хірургічна техніка створення сечових резервуарів з формуванням детубуляризованих сегментів товстої або тонкої кишки [Галеев 1993; Коган 2001; Переверзев 2002; Матвеев 2003; Крупин 2005; Рогачиков 2008; Пирогов 2009; Зимичев 2009; Bassi et al., 1999; AbolEnein, 2001; Abrams et al., 2002; Schafer et al., 2002; BedukYa et al.,

2003; Abrams et al., 2008; Bellmunt 2008; BazA et al., 2008; SherwoodL., 2006].

Незважаючи на те, що використання здувальної кишки для заміщення сечового міхура набуло загальне визнання [Стаховський и др., 2000; Стаховский и др., 2001; Стаховський та ін., 2002; Сидоров 2004; Мрачковский и др., 2009; Gupta 2007; Marim 2008], залишається досить багато не вирішених питань стосовно механізмів адаптації як безпосередньо стінок кишки та вегетативної нервової системи (тонус кишки, ступінь ураження парасимпатичної іннервації, збереження спинальних рефлексів сфінктерів сечового міхура), використаної для проведення реконструктивно-пластичної операції, так і організму людини в цілому [Ситдыков, 2003; Крупин, 2005; Рогачиков 2008; Атдуев и др., 2009; Галимзянов и др., 2009; Kitamura et al., 1999; Fujisawa et al., 2000; Parekh, 2000; Lose et al., 2002; Miyake 2002; Madersbacher 2002; AbolEnein 2003; Nesrallan, 2004; Montie et al., 2006; Marim et al., 2008; El-Bahnasawy, 2008]. До сьогодні відсутня порівняльна характеристика використання різних відділів шлунково-кишкового тракту для створення штучного сечового міхура з позицій оцінки якості життя хворого, які б враховували особливості функціональної та морфологічної адаптації міхурово уретрального сегменту до накопичення та видалення сечі [Bjerre, 1995; Filzpatrick et al., 1998; Bassi et al., 1999; Hart et al., 1999; Clark et al., 2005; Cleeland et al., 2000; Dutta, 2002; El-Bahnasawy, 2008; Fujisawa et al., 2000; Hammouda, 2004; Gore et al., 2006; Gorodokin, 2005; Hassan et al., 2007; Bauer et al., 2010]. Недостатньо з'ясована залежність континентної функції від об'єму видалення внутрішнього сфінктера сечового міхура та їхній взаємозв'язок з якістю життя з позицій оцінювання рівня здоров'я після радикальної цистектомії з ортотопічною цистопластиком [Бавильский и др., 2009; Van Mastriigt, 2004; Allareddy et al., 2006; Terrone et al., 2006]. Практично відсутні відомості про існування тестів для оцінювання функціональних можливостей артифіціального сечового міхура в якості критерію поліпшення якості життя хворих після радикальної цистектомії [Стаховський, 2000; Ситдыков, 2003; Фадеїв, 2004; Строганов, 2010; Wyndaele, 1998; Nesrallan, 2004; Tanaka, 2005; Sakakibara et al., 2007]. Тому існує велика потреба у нових способах та механізмах відновлення втрачених функцій в артифіціальному сечовому міхурі, що особливо актуально, бо від цього залежить формування якісного резервуару, котрий в кінцевому результаті визначає долю оперованого хворого [Стаховський, 2001; Стаховський, 2002; Bassiet et al., 1999; Beduk Ya, 2003]. До останнього часу більшість урологів орієнтувались на

очікувані після операції ускладнення та летальність. Але взагалі, кінцевим результатом лікування онкологічного хворого є зменшення страждання пацієнта і, збільшення строку його життя [Ганцев и др., 2007; Ионова, 2000; Новик, 2002; Новик, 2004; Новик, 2007; Fujisawa et al. 2000; Porter, 2005].

Та якщо смерть дійсно становить кінцеву крапку життя пацієнта, котру можна проаналізувати, то якість життя набагато складніше виміряти та оцінити. Тому в клінічних дослідженнях способи оцінки ЯЖ раніше використовували досить рідко, а клініцисти мали обмежену кількість належної інформації про вплив методів лікування на ЯЖ. Ось чому в останні роки існує зацікавленість до вивчення ЯЖ у хворих з різними хронічними, складно виліковними захворюваннями, тим більше онкологічними, особливо при створенні артифіціальних органів [Горбатов и др., 2008; Рогачиков, 2008; Boyd et al., 1987; Aaronson, 1989; Bjerre, 1995; Dutta, 2002; Fujisawa, 2000; Parekh, 2000; Gilbert, 2007; Hara et al., 2002; Miyake et al., 2002; Nesrallan, 2004; Montie et al., 2006; Allareddy et al., 2006; Arata, 2007; Sogni, 2008; Gore, 2009].

Мета нашої роботи: - проаналізувати дані літератури, присвяченої оцінюванню якості життя як суттєвого критерію для визначення впливу методу реконструкції сечового резервуару після радикальної цистектомії у хворих на рак сечового міхура, спираючись на сучасні можливості прийнятих у світі опитувальних методів, що надасть змогу підійти до прогнозування у майбутньому якості результатів хірургічного лікування, визначення потреби в реабілітаційних заходах та їх цілеспрямованості і, таким чином, окреслити шляхи для покращення якості лікування цього вкрай складного контингенту пацієнтів. Термін "якість життя" спочатку був використаний в суспільних науках. Параметри ЯЖ до останнього часу вивчають в соціології. До цього поняття соціологи включають такі показники, як змістовність праці, відпочинку, задоволеність ними, якість харчування та умови прийому їжі, якість одягу, житла, оточуючої середовища, а крім цього функціонування соціальних інститутів, сфери обслуговування, рівень задоволення у спілкуванні, знаннях, мистецтві, і таке інше. В медичній літературі перші дослідження по вивченню показників ЯЖ з'явилися в середині 1940-х років, коли D. Karnofsky запропонував шкалу для визначення ЯЖ онкологічних хворих [Karnofsky, 1947]. На сьогодні, на жаль, відсутнє загальноприйняте визначення ЯЖ. Багато авторів використовують такі поняття, як ЯЖ в загальному розумінні цього слова, так і у вузькому (медичному) [Галкина, 2007; Aaronson, 1989].

Сам термін ЯЖ й більш вузький - пов'язана із здоров'ям якість життя (ПЗЯЖ) - віддзеркалюють фізичні, психологічні і соціальні сфери здоров'я, на які впливають життєві навички людини, сприйняття нею оточуючого світу, вірування, очікування, сподівання. Переведення різних ділянок й компонентів здоров'я в кількісну

площину, що названа ЯЖ, складна задача. Визначення пов'язаної із здоров'ям ЯЖ наступне: "Якість життя в клінічній медицині має під собою сприйняття пацієнтом ефекту функціональної взаємодії хвороби і впливу на неї лікування" [Filzpatrick et al., 1998].

Це визначення прояснює, що саме хворий є головним інформатором про якість його життя. Головне треба зрозуміти, що визначення ЯЖ лікарями чи близькими родичами спроможне в тому разі, коли хвора людина не здатна до самооцінки [Новик, 2002; Новик, 2004].

Системний моніторинг стану онкохворих передбачає використання моделі, включаючої оцінку клінічного результату та результату, пов'язаного з оцінкою ЯЖ, про що йдеться в таблиці 1.

ЯЖ в загальному розумінні - це поняття, яке освітлює всілякі боки життя людини, пов'язані не тільки зі станом його здоров'я, але і з умовами життя, професійними здібностями, працею, навчанням, домашніми клопатами.

Медичні аспекти ЯЖ передбачають вплив клінічних проявів захворювання і методів лікування на повсякденне життя хворого [Чернышев, 2010; Aaronson, 1989].

Безпосередньо ЯЖ визначається перш за все скаргами хворого, його функціональними можливостями, сприйняттям хворим життєвих змін, пов'язаних із захворюванням, рівнем загального статку, загальним задоволенням життям [Filzpatrick et al., 1998].

ВОЗ рекомендує визначати ЯЖ як суб'єктивне співвідношення стану індивідуума в житті суспільства (з урахуванням культури та морально-етичних взаємовідносин у суспільстві) з бажаннями даної особи, її планами, можливостями та ступенем загального статку. Інакше кажучи, ЯЖ відображає ступінь комфортності людини як безпосередньо в собі, так і в межах суспільства [Чучалин, 1999; Новик, 2002].

В онкологічній практиці результати лікування оцінюють за трьома критеріями: "відповідь пухлини", безрецидивне виживання (трьох та п'ятирічне) і критерію ЯЖ.

Як зрозуміло із попереднього - що це поняття ЯЖ досить складне, і включає крім психо-логічного стану, емоційного та соціального функціонування людини також фізичний стан хворого. Необхідно зазначити, що критерій ЯЖ стоїть на другій позиції за значимістю критеріїв оцінки результатів протипухлинної терапії після

**Таблиця 1.** Загальні показники оцінки якості життя онкологічного хворого.

| № п\п | Показники, які використовуються                             |
|-------|---|
| 1     | Критерій ефективності лікування                             |
| 2     | Критерій ефективності використання нових лікарських засобів |
| 3     | Критерій використання нових хірургічних втручань            |
| 4     | Прогностичний фактор  |
| 5     | Показник ефективності реабілітаційних програм               |
| 6     | Показник для розробки підходів до паліативної терапії       |

**Таблиця 2.** Оціночні критерії ЯЖ онкологічних хворих за D. Welch-McCaffey.

| № п\п | Оціночний критерій | Семантичне визначення   |
|-------|--------------------|---|
| 1     | Соціальний         | Соціальна залежність, зміни образу життя, час перебування в лікарні, здатність до відновлення працездатності                  |
| 2     | Психологічний      | Поведінка і моральна стійкість, рівень дистресу, щастя, задоволеності, мета життя, стурбованість, відчуття особистої гідності |
| 3     | Фізіологічний      | Рівень життєдіяльності, зменшення болю, статевая активність   |

**Таблиця 3.** Критерії, які використовують для оцінки ЯЖ за R. Fitzpatrick.

| № п\п | Критерій ЯЖ             | Семантичне визначення   |
|-------|-------------------------|---|
| 1     | Фізичний стан           | Рухомість, фізична активність, кмітливість, здатність до забезпечення головних життєвих потреб, як то: приймати самостійно їжу, самостійно одягатись, гігієнічно задовольнятись         |
| 2     | Симптоматика            | Біль, нудота, апетит, енергійність, слабкість, відпочинок, життєдіяльність. Специфічні для хвороби симптоми: болісне сечовипускання, відчуття неповного сечовипускання, нетримання сечі |
| 3     | Загальний стан здоров'я | Зріст, маса тіла, артеріальний тиск, стан шкіри та слизових оболонок, частота дихання, загальна температура тіла і т.і.   |
| 4     | Психологічний стан      | Збудженість, знервованість, депресія, порушення сну, добре самопочуття, висока самооцінка, збереження самовідчуття  |
| 5     | Соціальні стосунки      | Інтимні і сімейні взаємовідносини, сексуальна активність та задоволеність. Соціальні контакти, можливості. Діяльність у вільний від роботи час  |
| 6     | Пізнавальні здібності   | Здатність до пізнання, стриманість, спостережливість, уважність, збереження пам'яті, здатність до спілкування, збентеженість  |
| 7     | Рольове функціонування  | Праця, ведення домашнього господарства, вирішення фінансових питань.  |
| 8     | Стан особистості        | Духовність. Задоволеність життям, своїм загальним виглядом. Притаманність комплексів  |
| 9     | Потреба в нагляді       | Спроможність до самообслуговування, потреба в допомозі, само неспроможність   |

виживання та є не менш важливим, ніж первинна "пухлинна відповідь" [Aaronson, 1989; Miyake et al., 2002].

Визначення ЯЖ з урахуванням функціонального стану ортотопічного ілеального артифіціального сечового міхура у хворих на інвазивний рак сечового міхура, що перенесли радикальну цистектомію, останнім часом викликає все більшу зацікавленість фахівців [Комяков и др., 2002; Гарагатый, 2004; Атдуев и др., 2009; Галимзянов и др., 2009; Lose et al., 2002; Madersbacher, 2002].

Ця тема стає все більш актуальною, тому що, радикальна цистектомія з утворенням артифіціального ортотопічного ілеального сечового міхура на сьогодні є "золотим стандартом" лікування хворих на локалізований інвазивний рак сечового міхура. Розуміючи головні тенденції розвитку та досягнення сучасної реконструктивно - відновлювальної онкоурології, можна з упевненістю стверджувати, що визначення критеріїв оцінки "ЯЖ" вже стає кінцевим пунктом клінічних досліджень в останні роки, оскільки зацікавленість до стану та очікувань, сподівань пацієнта зростає [Лебедеко, 2001; Атдуев и др., 2009; Kitamura et al., 1999; Parekh, 2000; Madersbacher, 2002; Miyake et al., 2002; Nesrallan, 2004; Montie et al., 2006].

ЯЖ має особливе значення в дослідженнях, в котрих порівнюються методи лікування з однаковим впливом на розвиток та перебіг захворювання [Aaronson, 1989].

Значимо більш детально. В 1985 році D. Welch-McCaffey визначив декілька найважливіших, на його думку, оціночних критеріїв для онкологічних хворих [Переверзев, 2002; Галкина, 2007; Новик, 2007], які наведені в таблиці 2.

На нашу думку більш повно критерії оцінки ЯЖ були визначені R. Fitzpatrick у 1998 році [Fitzpatrick et al., 1998] таблиця 3.

Окрім цього (табл. 4) запропоноване використання оцінки, пов'язаної зі станом здоров'я.

Як можна побачити з таблиці 4, доцільність оперативного втручання вірогідно визначити за допомогою оцінки ЯЖ.

До того ж HRQL може бути використаним в буденній клінічній практиці для визначення якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я, що передбачає велику кількість різних використань. Її застосовують для оцінки співвідношення потреб пацієнта зі складністю його захворювання. Тим паче сьогодні HRQL використовують для оцінювання результатів досліджень.

Крім цього HRQL використовують для розподілення ресурсів закладів охорони здоров'я, а також контролю за ефективністю хірургічних втручань.

Виникає справедливе питання: коли і як потрібно оцінювати ЯЖ хворих на рак та з якою метою? У відомому дослідженні [Ганцев и др., 2007] були чітко сфор-

**Таблиця 4.** Структура оцінки якості життя, пов'язаної зі станом здоров'я (HRQL).

| № п\п | Критерії оцінки ЯЖ   |
|-------|--|
| 1     | Оцінка співвідношення потреб пацієнта зі складністю його захворювання  |
| 2     | Оцінювання результатів досліджень  |
| 3     | Використовують для розподілення ресурсів закладів охорони здоров'я. При цьому доцільність оперативного втручання визначають за допомогою оцінки ЯЖ |
| 4     | Використаним в буденній клінічній практиці для контролювання ефективності хірургічних втручань.  |

мульовані три мети: визначити повне коло побічних ефектів лікування для оцінки необхідності й ефективності реабілітації; порівняння результатів лікування в наукових дослідженнях; використати результати оцінювання ЯЖ для прогнозування вірогідного результату лікування.

При порівнянні, наприклад, різних способів деривації сечі після цистектомії - самооцінка пацієнтом його ЯЖ після цих втручань надає клінічну інформацію для інших пацієнтів, хворих на рак сечового міхура, та допомагає вирішити питання, який вид деривації сечі найбільш доцільний [Bjerre, 1995; Allareddy et al., 2006].

Зазначимо, що сучасні онкологічні дослідження базуються на прискіпливому контролюванні можливого розвитку пухлини і строків життя спільно з максимальним зменшенням летальності. Нажаль у випадках, коли наперед відомо, що очікувані смертність і летальність однакові, порівнювальні дослідження недоцільні. В тому випадку найважливішим аспектом оцінювання клінічного виходу дійсно лишається один критерій - загальна ЯЖ [Лебеденко, 2001].

Вирізняють декілька варіантів оцінювання пов'язаної зі здоров'ям ЯЖ HRQL, які відображені в таблиці 5.

Інструменти для визначення ЯЖ повинні бути надійними, простими, доступними розумінню, чутливими і об'єктивними.

Перший метод найпростіший у використанні, але досить часто супроводжується великою кількістю незграбних або невірних відповідей. Наступний метод більш складний, але дозволяє виключити помилки і пропущені відповіді при заповненні. Інші два методи потребують максимально спрощеної й доступної форми опитувальника. Опитування по телефону надає можливість уточнення відповідей і зменшує вірогідність помилок. Розповсюдження анкети листами незаміниме у випадках неможливого опитування іншими способами.

Треба зазначити, що сучасні інструменти оцінювання ЯЖ розроблені на основі психометрії, тобто науки, яка виконує кількісний аналіз людської поведінки, її почуттів, оцінку особистості, трансформуючи в доступні кількісному аналізу показники. Головні психометричні якості показників це надійність, об'єктивність, чутливість.

Надійність інструменту пояснюється ступенями вільності від небажаних помилок.

Об'єктивність інструменту - це можливість вимірювання за його допомогою тих показників, які передба-

чалось виміряти.

Чутливість - здатність відображати в часі зміни, досить незначні, які мають клінічне значення.

Дослідження ЯЖ за звичай входять до складу більш значущого клінічного протоколу дослідження, адаптованого до правил якісної клінічної практики - Good Clinical Practice (GCP).

Існує достатньо велика кількість опитувачів для оцінки HRQL, що відрізняються залежно від мети. Добре відомі загальні анкети SF-36, шкала Карновського. Останнім часом широке використання в онкоурології для загального оцінювання фізичного і психічного рівня ЯЖ отримав опитувальник SF-36, котрий являє багатозильову коротку

форму медичного дослідження, яка включає в себе 36 питань. Ця форма складається з 8 профілів функціонального оцінювання здоров'я, а також психометричний аналіз на основі оцінки фізичного й психічного стану здоров'я. Ця загальна форма стандартної анкети опитування використовується в онкологічних хворих для порівняння відносного впливу перебігу хвороби на ефективність різних методів лікування, включаючи хірургічне. Проте загальні анкети неспецифічні для того чи іншого захворювання і дозволяють лише оцінити та порівняти вплив на якість життя різноманітних розладів. Специфічні опитувачі, такі як EORTC та FАКТ були розроблені для конкретних хвороб і пов'язаних з ними фізичних та психологічних проблем. В урології створено багато таких опитувачів, в тому числі канцер-специфічних [Фадєєв, 2004; Aaronson, 1989]. Стандартними анкетами для опитування, якими користуються в онкології, є: загальні (generic) та специфічні (cancer specific) (табл. 6).

Потрібно окреслити особливості оцінювання якості життя хворих на рак сечового міхура після цистектомії. Нагадаємо, що метою усієї системи медичної допомоги в онкології є відновлення і збереження ЯЖ. При вивченні літературних даних, які присвячено ЯЖ і раку сечового міхура, відстежується декілька суперечливих тенденцій. Нажаль, досить рідко в дослідженнях використовують вже відомі, перевірені опитувачі для оцінювання ЯЖ. Це стосується як загальних анкет по ЯЖ, так і канцер-специфічних. Хоча причина цього потребує пояснень. Справа в тому, що багато авторів вирішили створити свої інструменти для дослідження ЯЖ, які б дозволили найшвидше обумовити гарні і відмінні результати тих чи інших хірургічних втручань. Та хоча ці анкети створюють з великою увагою й турботою, але їх цінність дискусійна [Пирогов, 2009; Карпенко, 2001; Filzpatrick et al., 1998].

За недоліки загальних специфічних анкет для опитування можна вважати нехтування проблеми континентності у хворих з артіфіціальною деривацією сечі. Тому бажане використання загальноприйнятих та самостійно розроблених опитувачів. Групою EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative було розробле-

**Таблиця 5.** Методи визначення пов'язаної зі здоров'ям ЯЖ (HRQL).

| № п\п | Методи визначення  |
|-------|--|
| 1     | Самостійне заповнення анкет із запитаннями хворим                    |
| 2     | Усне інтерв'ю хворого з лікарем                                      |
| 3     | Заповнення медпрацівником анкети при опитуванні хворого за телефоном |
| 4     | Письмове анкетування хворих  |



Таблиця 6. Стандартні анкети для опитування в онкології.

| Загальні анкети (generic)                                      | Специфічні анкети(cancer specific)   |
|--|--|
| 1. Nottingham health profile (NHP)                             | 1. EORTC QLQ C-30 - Опитувальник Європейської організації досліджень в лікуванні раку (European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire / Core 30) |
| 2. Quality of wellbeing index (QWBI)                           | 2. FACT-G - функціональна оцінка протипухлинної терапії - загальна форма (Functional Assessment of Cancer Therapy-general form)  |
| 3. Karnosky performance status (KPS)                           | 3. FLIC - функціональний рівень життя (Functional Living Index)  |
| 4. "Medical Outcomes Study - Short Form" Short form 36 (SF-36) | 4. CARES - система оцінки післяракової реабілітації (Cancer Rehabilitation Evaluation System)  |
| 5. Sickness impact profile (SIP)                               | 5. CIPS - (Cancer Inventory Problem Scale) - шкала проблем, пов'язаних з раком   |

но специфічного для інвазивного раку сечового міхура модуля QLQ-BML30, в якому записані тридцять пунктів.

Він складається із окремих шкал, що дозволяють оцінювати проблеми уростом та необхідності використання катетеризацій. Цей модуль можна використовувати разом із EORTC-QLQ-C30, який призначений для оцінки ЯЖ хворих, яким було виконано радикальну цистектомію.

Оцінювання ЯЖ за системою EORCT представляє інтегративну схему оцінки ЯЖ в залежності від стану здоров'я (QoL) онкологічних хворих [Sogni, 2008].

Крім цього група FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) розробила специфічний опитувач хворих на рак сечового міхура FACT-B1, до змісту якого окрім загальних положень, узятих з FACT-G, присутня шкала для хворих на рак сечового міхура. Остання складається з питань стосовно сечових, кишкових і сексуальних проблем, та декілька питань до тих, хто має уростом. Способи відведення сечі, які направлені на збереження континентності після радикальної цистектомії з приводу інвазивного раку сечового міхура, включаючи створення артифіціального ілеального ортотопічного необладдера, зайняли достойне місце в ефективному лікуванні цієї вкрай складної патології. Відомо, що ЯЖ після нових, фізіологічно обумовлених реконструкцій, що базуються на сучасних знаннях анатомії і фізіології, в поєднанні з новітніми хірургічними техніками, буде поліпшено [Каприн, 1999; Studer, 1997; Steers, 2000; Studer, 2000; Hollenbeck et al., 2004; Tanaka et al., 2005]. Перешкоджала цьому недостатність розуміння, що повинно бути визначено, та як це потрібно виконати. В усіх дослідженнях ще й досі використовують різні опитувачі, що недоречно. Хоча за даними багатьох досліджень вже зрозуміло, що при оцінюванні ЯЖ схожих груп пацієнтів, потрібно використовувати одні й ті ж самі вузько специфічні анкети - опитування. При лікуванні раку, базуючись на виліковності і контролі злоякісності захворювання, потрібно забезпечити підтримку в соціальному, психологічному та сексуальному розумінні. Специфічні анкети для опитування, передбачені для оцінки ЯЖ хворих, яким було виконано операції відведення сечі, обов'язково

повинні включати перелік питань стосовно найголовніших проблем. Перш за все, це питання, пов'язані з відведенням сечі [Ситдыков, 2003; Атдуев и др., 2009].

Витікання, неутримання (нетримання) сечі, її запах, необхідність катетеризацій, ускладнення, пов'язані зі стомою, суттєво впливають на життя пацієнтів. ICS розроблені рекомендації стосовно експертизи функціональних характеристик кишкових резервуарів [Van Mastrigt, 2004.]. При створенні артифіціального ілеального необладдера це ноктурія [Steers, 2000], парадоксальна ішурія, пов'язані з накопиченням та випороженням сечі, та в ряді випадків - мацерація шкіри і підтікання сечі в наслідок слабкості сфінктерів сечового міхура. Дослідження показують, що через 12 місяців після операції приблизно 85% пацієнтів мають фізичні та емоційні проблеми, пов'язані з відведенням сечі, а приблизно - 65% через 5 років. Вплив хірургічного втручання на сексуальну функцію в цілому залежить від результату операції. Цистектомія найчастіше призводить до еректильної дисфункції, хоча, на жаль, відсутня інформація стосовно статевої функції перед операцією. Негаразди, що відбуваються в наслідок порушення статевої функції, визначаються при порівнянні психологічного, фізичного та сексуального аспектів ЯЖ пацієнтів. Сексуальна активність (лібідо, статевої акт) виявляється значно нижчою серед хворих, яким було створено ілеальний артифіціальний сечовий міхур. Еректильна дисфункція, дискомфорт, пов'язані з відведенням сечі, витікання та запах сечі - ускладнення, які можливі після радикальної цистектомії, можуть призвести до розірвання шлюбу, нівечення сім'ї.

Стосовно питання професійної, соціальної діяльності, праці вдома - літературні дані свідчать про те, що здатність повернутись до попередньої роботи залежить від віку пацієнта і виду професійної діяльності. Приблизно 60-70% хворих з ілеальним кондуїтом продовжили свою попередню професійну діяльність в повному обсязі або частково [Галеев, 1993; Bassi, 1999].

Більшість пацієнтів з ортотопічним сечовим міхуром, навіть в похилому віці змогли продовжити свою професійну діяльність або зберегти активний спосіб

життя. Проте слід зауважити, що неспроможність продовження професійної діяльності або виконання менш сплачуваної праці після операції позначається і на матеріальному положенні, і на емоційному стані пацієнтів. Дійсно, діагноз раку сечового міхура у поєднанні з перспективою хірургічного втручання на нижніх сечовивідних шляхах, що пов'язують з можливими проблемами накопичення та випорожнення сечі, сексуальною неміччю, може призвести до важкого психологічного стресу, пов'язаному з питаннями подальшого існування та зміною цінностей життя. При дослідженнях анкет SF-36 було продемонстровано, що емоційний стан майже однаково погіршується у пацієнтів з кондуїтом, нашірним континентним відведенням або артифіціальним необладдером. Стомлюваність та рівень депресії були однаковими. Більшість пацієнтів відмічали постійну втому, відсутність сенсу життя, небажання звертатись по допомогу, нервову збудженість.

Всі ускладнення, пов'язані з методом відведення сечі, впливають на рівень ЯЖ в післяопераційному періоді. Взаємозв'язок має зворотній характер: при більш виражених ускладненнях нижчий рівень ЯЖ та навпаки. Ось чому всі ускладнення деривації сечі повинні бути включені і оцінені при опитуванні якості життя.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Загальноприйнятим на сьогодні положенням можна вважати те, що кінцевим результатом лікування онкологічного хворого є зменшення страждання пацієнта і збільшення строку його життя. Ця мета тер-

мінологічно визначається покращенням ЯЖ. Проте поки що відсутнє загально прийняте визначення ЯЖ, і використовують різні поняття: ЯЖ в загальному розумінні цього слова, у вузькому медичному, а це ускладнює порівняння результатів окремих досліджень.

2. Для оптимізації вибору методу деривації сечі після радикальної цистектомії з формуванням ортотопічного артифіціального сечового міхура бажано проведення оцінки ЯЖ, пов'язаної зі станом здоров'я, яка визначається за допомогою письмового анкетування хворих лікуючим лікарем - онкологом. Стандартними анкетами для опитування в онкології є загальні анкети (generic), найбільш поширеною з яких є SF-36, та специфічні анкети (cancer specific) - EORTC QLQ C-30, рекомендована Європейською організацією досліджень в лікуванні раку (European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire / Core 30).

3. Проте існуючі способи оцінювання якості життя хворих на рак сечового міхура після радикальної цистектомії досить суперечливі і суб'єктивні, що потребує їхнього удосконалення за рахунок доповнення даними об'єктивних досліджень.

Оцінка ЯЖ після формування ортотопічного артифіціального сечового міхура ОАСМ повинна включати дані інструментальних досліджень функціонального стану кишечника, функції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів, оцінку стану нервової, включаючи вегетативну, системи. Але, попри все, слід пам'ятати, що саме хвора людина є найліпшим суддею свого життя, тому що його особиста оцінка завжди залишається вирішальною.

### Список літератури

- Возианов А.Ф. Особенности цистэктомии и замещения мочевого пузыря тонкой кишкой / А.Ф. Возианов, Э.А. Стаховский // 1-й съезд онкологов стран СНГ: тезисы докладов. - Москва, 1996. - 423 с.
- Галеев Р.Х. Функция артифициального кишечного моченого пузыря / Р.Х. Галеев, И.М. Гайнетдинов // Урол. и нефрол. - 1993. - № 2. - С. 35-37.
- Галкина Н.Г. Качество жизни после цистэктомии различными способами отведения мочи / Н.Г. Галкина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. - 2007. - № 4. - С. 77 - 84.
- Диагностика и лечение рака мочевого пузыря / Лопаткин Н.А., Даренков С.П., Чернышов И.В. [и др.] // Урология. - 2004. - № 1. С. 12-17.
- Ионова Т.Н. Понятие качества жизни больных онкологического профиля / Т.Н. Ионова, А.А. Новик, Ю.А. Сухонос // Онкология. 2000. - Т.2, № 1-2. - С. 25-27.
- Камышан И.С. Кишечная пластика мочевого пузыря / Камышан И.С. // Урология и нефрология. - 1998. - № 2. - С. 24-27.
- Каприн А.Д. Современные концепции лечения ракомочевого пузыря / Каприн А.Д. // Лечащий врач. - 1999. - № 4. - С.49-54.
- Кишечная пластика при ракомочевого пузыря / Шаплыгин Л.В., Ситников Л.В., Фурашов Д.В. [и др.] // Онкоурология. - 2006. - № 4. - С. 25-29.
- Коган М.И. Современная диагностика и лечение ракомочевого пузыря / М.И. Коган, В.А. Перепечай. - Ростов-на-Дону. - 2002. - 199с.
- Количество представлений "ответа на лечение" организма, систем обеспечения и качества жизни онкологических больных / [Лебедеко И.М., Тепляков В.В., Ковалевский Н.С., Малаева Н.С.] // Международный медицинский журнал. - 2001. - № 5. - С. 35-41.
- Континентная гетеротопическая деривация мочи в частино изолированный сегмент сигмовидной кишки после цистпростатэктомии / Бавильский В.Ф., Саатов М.Н., Плаксин О.Ф. [и др.] // Урология. - 2009. - № 3. - С. 48-51.
- Крупин В.Н. Нейроурология: руководство для врачей / В.Н. Крупин, А.Н. Белова. - М: Из-во Антидот. - 2005. - 289 с.
- Лопаткина Н.А. Руководство по урологии / Н.А. Лопаткина. - Из-во Москва: Медицина. - 1998. - Т. 2. - 250 с.
- Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря / Б.П. Матвеев, К.М. Фигурин, О.Б. Карякин. - Москва: Из-во Вердана. - 2002. - С. 613.
- Матвеев Б.П. Руководство по онкоурологии / Матвеев Б.П. - РОНЦ имени Н.Н. Блохина. Москва. - 2003. - 216 с.
- Методичні підходи до соціальної та трудової реабілітації хворих на рак сечового міхура / Сайдакова Н.О., Стаховський Е.О., Карпенко В.С. [та ін.]

- // Урология. - 2001. - № 1. - С. 7-11.
- Методы оценки качества жизни больных хроническими обструктивными болезнями легких. Пособие для врачей / Чучалин А.Г., Сенкевич Н.Ю., Белявский А.С. - Москва. - Медицина. - 1999. - 278 с.
- Новик А.А. Качество жизни - новый критерий эффективности лечения / Новик А.А. // Вестник Международного центра исследований качества жизни. - 2004. - № 3-4. - С. 4.
- Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. - Санкт-Петербург: Издательский дом "Нева". Москва: Олмапресс Звездный мир. - 2002. - 320 с.
- Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова - 2-е изд. - М.: ОЛМАмедиагрупп. - 2007. - 314 с.
- Особливості медико-соціальної реабілітації хворих на рак сечового міхура / Стаховський Е.О., Сайдакова Н.О., Карпенко В.С. [та ін.] // Урологія - 2002. - № 1. - С. 54-59.
- Оценка различных методов исследования качества жизни у кардиологических больных / Горбатов Е.А., Стеклов В.И., Харпунов В.Ф. [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2008. - Т.3. - С. 123.
- Патофизиологические аспекты илеального мочевого пузыря / Стаховский Э.А., Карпенко В.С., Вукалович П.С. [и др.] // Материалы 4-ой Всероссийской конференции с участием стран СНГ. - Москва: 2001. - С. 161.
- Переверзев А.С., Опухоли мочевого пузыря / А.С. Переверзев, С.Б. Петров. - Харьков. - Факт. - 2002. - 304 с.
- Пирогов В.А. Функциональное состояние нейрогенного мочевого пузыря у мужчин с гиперактивным мочевым пузырем / Пирогов В.А., Чабанов П.В. // Здоровье мужчины. - 2009. - № 3. - С. 104-106.
- Применение многофакторного корреляционно-регрессионного анализа в определении риска развития и в прогнозировании исхода рака мочевого пузыря / Ганцев Ш.Х., Зимичев А.А., Маклаков В.Н [и др.] // Мед. Вестник Башкортостана. - 2007. - Т. 36. - С.52-55.
- Профилактика и лечение поздних осложнений послекишечной пластики мочевого пузыря / Галимзянов В.З., Казихинов А.А., Кутляров Л.М. [и др.] // Урология. - 2009. - № 1. - С. 50-56.
- Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря / Аль-Шукри С.Х., Комяков Б.К., Горелов А.И. [и др.] // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний. - Матер. 2-й Всероссийской науч. конф. 21-22 ноября, Обнинск. - 1997. - С. 8-9.
- Радикальное лечение инвазивного рака мочевого пузыря / Лопаткин Н.А., Даренков С.П., Чернышев И.В. [и др.] // Урология. - 2003. - № 4. - С. 3-8.
- Резервуарная функция илеального сечового пузыря / Стаховский Е.О., Карпенко В.С., Пирогов В.О. [та ин.] // Урология. - 2000. - № 4. - С. 21-25.
- Результаты создания артифициального мочевого пузыря после радикальной цистэктомии у больных раком мочевого пузыря / Атдуев В.А., Строганов А.Б., Любарская Ю.О. [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2009. - Т. 5, № 4. - С. 615-619.
- Сидоров В.А. Инвазивный рак мочевого пузыря. Хирургическое лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27, 14.00.40 / В.А. Сидоров / Гос. ин-т усовершенствования врачей. - М., 2004. - 37 с.
- Сидоров В.А. О влиянии хирургического лечения рака мочевого пузыря на качество жизни пациентов. <http://www.uroman.ru> // Мужское здоровье и долголетие. - 2004. - Москва: Конференция и выставка. Режим доступа: [http://www.uroman.ru/print\\_science-articles/konferencia.html](http://www.uroman.ru/print_science-articles/konferencia.html)
- Ситдыков Э.Н. Выбор метода оперативного лечения новообразований мочевого пузыря / Э.Н. Ситдыков, М.Э. Ситдыкова, А.Ю. Зубков // Урология. - 2003. - № 6. - С. 3-6.
- Собственный опыт ортотопической интестинальной пластики у 91 больного раком мочевого пузыря / Мрачковский В.В., Кондратенко А.В., Яковлев П.Г., [и др.] // Урология. - 2009. - № 1. С.51-54.
- Строганов А.Б. Клинико-экспериментальное обоснование выбора метода деривации мочи и реконструкции мочевого резервуара / А.Б. Строганов: автореферат дис. на соискание научн. степени докт. мед. наук. - Саратов. - 2010. - 33 с.
- Фадеев В. А. Состояние уродинамики нижних мочевыводящих путей у больных раком мочевого пузыря при радикальной цистэктомии и ортотопической цистопластикой / В. А. Фадеев. дисс. докт. мед. наук. - Санкт-Петербург. - 2004. - 198 с.
- Чернышев И.В. Оценка качества жизни больных инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии / И.В. Чернышев, Ю.В. Самсонов // Экспериментальная и клиническая урология. - 2010. - № 1. - С. 32-35.
- Aaronson N.K. Quality of life assessment in clinical trials: methodological issues / N.K. Aaronson // Control Clin. Trials. - 1989. - Vol. 10. - P. 195-208.
- AbolEnein H. Continent urinary diversion: an overview / H. AbolEnein // Edited by Mansoura University (Mansoura Egypt). - 2003. - 84 p.
- AbolEnein H. Functional results of ortotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients / H. AbolEnein, M.A. Ghoneim // J. Urol. - 2001. - Vol. 165. - P. 1427-1432.
- Ashlok H.K. Role of robot-assisted surgery for bladder cancer / H.K. Ashlok // Curr Opin Urol. - 2009. - Vol. 19. - № 1. - P. 69-75.
- Assessing symptom distress in cancer patients / Cleeland C.S., Mendoza T., Wang S. [et al.] // Cancer. - 2000. - Vol. 89, № 7. - P. 1634 - 1646.
- Bellmunt J. Invasive bladder cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up / J. Bellmunt, S. Albiol, V. Kataja // Ann Oncol. - 2008. - Vol. 2, № 19. - P. 47-48.
- Bjerre B.D. Health-related quality of life after cystectomy: bladder substitution compared with ileal conduit diversion. A questionnaire survey / B.D. Bjerre, C. Johansen, K. Steven // Br J Urol. - 1995. - Vol. 75. - P. 200-205.
- Bladder cancer. Clinical guidelines in Oncology / Montie J.E., Abrahams N.A., Bahnson R.R. [et al.] // J Natl Compr Canc Netw. - 2006. - Vol. 4. - P. 984-1014.
- Bladder Replacement and Urinary Diversion / [Studer U.E., Stenzl A., Mansson W., Mills R.] // European Urology. - 2000. - Vol. 38, № 6 (curriculum in urology). - P. 1-11.
- Chemotherapy for bladder cancer: treatment guidelines for neoadjuvant chemotherapy, bladder preservation, adjuvant chemotherapy, and metastatic cancer. Urology / Sternberg C.N., Donat S.M., Bellmunt J. [et al.] // 2007. - Vol. 69. - P. 62-79.
- Comparison of clinical and urodynamic outcome in orthotopic ileocaecal and ileal neobladder / Beduk Ya., Turkolmez K., Baltaci S. [et al.] // European Urology. - 2003. - Vol. 43. - P. 258-262.
- Complications of the AdVance Transobturator

- Male Sling in the Treatment of Male Stress Urinary Incontinence / Bauer R., Mayer M.E., May F. [et al.] // *Urology*. - 2010. - Vol. 75. - № 6. - P. 1494-1498.
- Continenence and urodynamic parameters: comparison and long term orthotopic sigmoid and ileal neobladders / Baz A.G. El., Ismail M.A., Gansoury H.M. El. [et al.] // *Austral J Basic Applied sci.* - 2008. - Vol. 2, № 3. - P. 652-657.
- El-Bahnasawy M.S. Clinical and urodynamic efficacy of oxybutynin and verapamil in the treatment of nocturnal enuresis after formation of ortotopic ileal neobladders / M.S. El-Bahnasawy, H. Shaaban, M.A. Gomna // *Scandinavian J. Urol. Nephrol.* - 2008. - Vol. 42. - P. 344-351.
- Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials / Filzpatrick R., Davey C., Buxton M.J. [et al.] // *Health Technol Assess.* - 1998. - Vol. 2. - P. 14 - 16.
- Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence. / Abrams P., Andersson K.E., Bircder L. [et al.] // *4th International consultation on incontinence. Recommendations of the international scientific committee.* Paris. - 2008. - P. 1767-1798.
- Evaluation of direct versus non-refluxing technique and functional results in orthotopic Y-ileal neobladder after 12 years of follow up / Hassan A.A., Elgamal S.A., Sabaa S.A. [et al.] // *International Journal of Urology*. - 2007. - Vol. 14. - P. 300-304.
- Good urodynamic practice: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies / Schafer W., Abrams P., Liao L. [et al.] // *Neurourol. Urodynam.* - 2002. - Vol. 21. - P. 261 -274.
- Gore J.L. Quality of care in bladder cancer: trends in urinary diversion following radical cystectomy / J.L. Gore, M.S. Litwin // *World J Urol.* - 2009. - Vol. 27. - № 1. - P. 45 - 50.
- Gorodokin G. Quality of cancer care / G. Gorodokin, A. Novik // *Ann. Oncol.* - 2005. - Vol. 16. - № 6. - P. 991 -996.
- Gupta N.P. Natuonal survey on orthotopic neobladder / Gupta N.P., Ansari M.S., Nabi G. // *Int Urol Nephrol.* - 2007. - Vol. 39. - P. 143-148.
- Hammouda H.M. Functional evaluation of modified T pouch as ileal neobladder or thotopic reservoir / Hammouda H.M. // *J Egyptian Nat. Cancer Inst.* - 2004. - Vol. 16. - № 1. - P. 29 -33.
- Hara, I. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer: a comparison of ileal conduit and orthotopic bladder replacement / Hara, I., Miyake, H., Hara, S. [et al.] // *BJU International.* - 2002. - Vol. 89. - P. 10-13.
- Health related quality of life assessment after radical cystectomy: comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder / Dutta S.C., Chang S.C., Coffey C.S. [et al.] // *J Urol.* - 2002. - Vol. 168. - P. 164-167.
- Health-related quality of life with orthotopic neobladder versus ileal conduit according to the SF-36 survey / Fujisawa M., Isotani S., Gotoh A. [et al.] // *Urology*. - 2000. - Vol. 55. - P. 862-865.
- Karnofsky D.F. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in Cancer / D.F. Karnofsky, J.N. Burchenal // *Evaluation of chemotherapeutic agents* // Columbia University Press. - 1947. - P. 107 - 134.
- Long - term functional outcome and late complications of Studer's ileal neobladder / Tanaka T., Kitamura H., Takahashi A. [et al.] // *Jpn J Clin Oncol.* - 2005. - Vol. 35. - № 7. - P. 391-394.
- Long term results of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy / Kulkarni J.N., Pramesh C.S., Rathi S. [et al.] // *BGU International.* - Vol. 91. - P. 485-488.
- Long- term urodynamic and functional analysis of orthotopic "W" ileal neobladder following radical cystectomy / Marim G., Bal K., Balci U. [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* -2008. - Vol. 40. - № 1. - P. 629-636.
- Long-term voiding pattern of patients With ileal orthotopic bladder substitutes / [Madersbacher S., Mohrle K., Burkhard F., Studer U.E.] // *Journal of Urology.* - 2002. - Vol. 167. - P. 2052-2057
- Measuring health-related quality of life outcomes in bladder cancer patients using the Bladder Cancer Index (BCI) / Gilbert S.M., Wood D.P., Dunn R.L. [et al.] // *Cancer.* - 2007. - Vol. 109. - P. 1756-1762.
- Miyake H. An Evaluation of Quality of Life in Patients Who Underwent Orthotopic Bladder Replacement after Cystectomy: Comparison of Ileal Neobladder versus Colon Neobladder / H. Miyake, I. Nakamura // *Urol Int*-2002. - Vol. 69. - № 3. - P. 195-199.
- Morbidity and quality of life in elderly patients receiving ileal conduit or orthotopic neobladder after radical cystectomy for invasive bladder cancer / Sogni F., Brausi M., Frea B. [et al.] // *Urology*. - 2008. - Vol. 71, № 5. - P. 919 -923.
- Neobladder overactivity; an equivalent to spontaneous rectal contraction. / Sakakibara R., Awa Y., Naya Y. [et al.] // *International Journal of Urology.* - 2007. - Vol. 14. - P. 1054 -1056.
- Nesrallah L.G. Orthotopic ileal neobladder: the influence of reservoir volume and configuration on urinary continence and emptying properties / L.G. Nesrallah, M. Srougi, M.F. Dall'Oglio // *BJU International.* - 2004. - Vol. 63. - P. 375-378.
- Orthotopic ileal neobladder versus sigmoidal neobladder: a "quality of life" (QOL) survey / Arata R., Saika T., Tsushima T. [et al.] // *Acta Med Okayama.* - 2007. - Vol. 61. - № 4. - P. 229 - 234.
- Parekh D.J. Functional lower urinary tract voiding outcomes after cystectomy and orthotopic neobladder / D.J. Parekh, W.B. Gibert, Ja.Jr. Smith // *J. Urol.* - 2000. - Vol. 163. - P. 56-58.
- Porter M.P. Health related quality of life after radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer: a systematic review and critical analysis of the literature / M.P. Porter, D.F. Penson // *J Urol.* - 2005. - Vol. 173. - P. 1318-1322.
- Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort / Bassi P., Ferrante G.D., Piazza N. [et al.] // *J. Urol.* - 1999. - Vol. 161, № 5. - P. 1494 -1497.
- Quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in patients with an ileal conduit, cutaneous or urethral kock pouch / Hart S., Skinner E.C., Meyerowitz B.E. [et al.] // *J Urol.* - 1999. - Vol. 62. - P. 77-81.
- Quality of life in long-term survivors of bladder cancer / Allareddy V., Kennedy J., West M.M. [et al.] // *Cancer.* - 2006. - Vol. 106. - P. 2355-2362.
- Quality of life in patients having an ileal conduit, continent reservoir or orthotopic neobladder after cystectomy for bladder carcinoma / Kitamura H., Miyao N., Yanase M. [et al.] // *Int J Urol.* - 1999. - Vol. 6. - P. 393 -399.
- Regionalization of radical cystectomy. / Hollenbeck B.K., Taub D.A., Miller D.C. [et al.] // *J.Urol.* - 2004. - Vol. 171, № 36. - P. 137.
- Sand P.K. Analysis of the standardisation of terminology of lower urinary tract dysfunction: report from the standardization sub-committee of the international continence society / P.K.

- Sand, R.Dmochowski // *Neurourol. Urodynam.* - 2002. - Vol. 21. - P. 167-178.
- Standartisation of uretral pressure measurement: report from the standartisation sub-committee of the international continence society / Lose G., Griffiths D., Hosker G. [et al.] // *Neurourol. Urodynam.* - 2002. - Vol. 21. - P. 258-260.
- Steers W.D. Voiding dysfunction in the orthotopicneobladder / W.D. Steers // *World J Urology.* - 2000. - Vol. 18. - P. 330-335.
- Stein J.P. Commentary urinary diversion and bladder substitution in patients with Bladder cancer / J.P. Stein // *UrolOncol.* 2000. - Vol. 5. - P. 232-233.
- Studer U.E. Ilealorthotopic bladder substitutes. What we have learned from 12-years' experience with 200 patients / U.E. Studer, E.J. Zingg // *UrolClin North Am.* - 1997. - Vol. 24. - P. 781-786.
- The ilealneobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of follow-up / Hautmann R.E., De Petriconi R., Gottfried H.-W. [et al.] // *J. Urol.* - 1999. - Vol. 161.-№ 2. - P. 422-428.
- The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization sub-committee of the international continence society / Van Kerrebroeck P., Abrams P., Chaikin D. [et al.] // *Neurourol. Urodynam.* - 2002. - Vol. 21. - P. 179-183.
- The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the international continence society / Abrams P., Cardozo L., Fall M. [et al.] // *Neurourol. Urodynam.* - 2002. - Vol. 21. - P. 167-178.
- Urethral recurrence following neobladder in bladder cancer patients / Yamashita S., Hoshi S., Ohyama C. [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* - 2003. - Vol. 199. - P. 197-203.
- Urinary diversion / Hautmann R.E., Abol-Enein H., Hafez K. [et al.] // *Urology.* - 2007. - Vol. 69. - P. 17-24.
- Van Mastrigt R. ICS standard for digital exchange of urodynamic study data / R. Van Mastrigt, D.J. Griffiths // *NeuroUrodyn.* - 2004. - Vol. 23. - P. 280-281.
- Variations in reconstruction after radical cystectomy / Gore J.L., Saigal C.S., Hanley J.M. [et al.] // *Cancer.* - 2006. - Vol. 107. - P. 729-737.
- Wyndaele J.J.J.M. Methods for Urodynamic Investigation / J.J.J.M. Wyndaele // *European Urology.* - 1998. - Vol. 133. - № 1 (curriculum in urology). - P. 1-17.

**Яцына А.И.**

#### ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ОРТОТОПИЧЕСКИМ АРТИФИЦИАЛЬНЫМ МОЧЕВЫМ ПУЗЫРЕМ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Резюме.** Анализ литературы, посвященной оценке качества жизни больных, перенесших радикальную цистэктомию в связи с инвазивным раком мочевого пузыря, позволил определить основные современные тенденции выбора критериев, согласно которым осуществляют оценку качества жизни больных, включая физическое, психологическое, социальное благополучие пациента. Наиболее значимой является оценка качества жизни, связанная со здоровьем больных, основанная на описательных методах, включающих общие (SF-36) и канцерспецифические (EORTC QLQ C-30) анкеты. Сознательная оценка качества жизни в раннем и отсроченном послеоперационном периодах самим больным по предложенным врачом-онкологом методикам, учитывающим адаптационно-компенсаторные механизмы сформированного ортотопического мочевого резервуара, даст возможность оценить эффективность методики формирования данного резервуара. Такой подход позволит улучшить социальную адаптацию больных с артифициальным ортотопическим мочевым пузырем.

**Ключевые слова:** Качество жизни, социальная адаптация, инвазивный рак мочевого пузыря, артифициальный мочевой пузырь.

**Iatsyna O.I.**

#### RESEARCH QOL OF THE PATIENTS WITH ORTOTOPIC ARTIFICIAL NEOBLADDER (LITERATURE REVIEW)

**Summary.** Comparative analysis of the literature, sanctified to the estimation of quality of life of patients with the invasive bladder cancer, carrying a radical cystectomy, the preference of the use of iliac bowel shows as plastic material for forming of artificial neobladder. Determination of choice of optimal department of gastrointestinal tract, and methodologies of creation, from the distal part of iliac bowel of artificial bladder from positions of the realized estimation of quality of life in early and deferred postoperative periods to the patients on the offered by oncologist methodologies taking into account further adaptation mechanisms of neocyst, will give an opportunity to estimate efficiency of methodology of forming the orthotopic reservoir, improve quality life, positioned on the estimation of quality of health directly, that will allow to optimize also social adaptation of patients.

**Key words:** quality of life, social adaptation, invasive bladder cancer, neobladder.

Стаття надійшла до редакції 30.10.2012 р.

© Куляс С.М.

УДК: 616.995.42-08

**Куляс С.М.**

Вінницький національний медичний університет імені М. І Пирогова кафедра інфекційних хвороб (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

### СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОСОБЛИВОСТІ СПЕЦИФІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ

**Резюме.** В статті наведено огляд вітчизняної та зарубіжної літератури присвячений висвітленню сучасних поглядів на етіологію, епідеміологію, патогенез, клінічні прояви, особливості специфічної діагностики, лікування та профілактики Лайм-бореліозу (ЛБ).

**Ключові слова:** хвороба Лайма, борелії, кліщовий бореліоз, імуноблотинг, антибактеріальна терапія

## Вступ

Системний кліщовий бореліоз (хвороба Лайма, Лайм-бореліоз) - це природно-вогнищева трансмісивна інфекційна хвороба, яка характеризується поліморфізмом клінічних проявів, серед яких найбільш характерними є ураження шкіри, нервової системи, опорно-рухового апарату, серця, має схильність до хронічного перебігу.

В останнє десятиріччя захворюваність на Лайм-бореліоз (ЛБ) невпинно зростає як в європейському регіоні в цілому, так і в Україні зокрема, а тому ця ендемічна зоонозна хвороба стала предметом пильної уваги дослідників.

За рівнем захворюваності і поширеності, важкістю клінічних проявів, частим переходом до рецидивного і хронічного перебігу ЛБ є однією з найбільш актуальних проблем сучасної інфекційної патології Північної Америки, Азії і багатьох країн Європи.

Про перші випадки в Україні захворювання відомо ще з 1994 року, хоча офіційна реєстрація ведеться лише з 2000 року. Щорічно ми спостерігаємо зростання числа хворих, почастишали випадки ураження нервової системи, опорно-рухового апарату, серця, очей. Все це створює несприятливу епідемічну ситуацію в країні. За 2000-2004 роки в Україні було виявлено лише 562 випадки хвороби Лайма (ХЛ), в 2005р. офіційно зареєстровано 228 (0,48 на 100 тис. населення), в 2009 року кількість захворівших збільшилась до 979 (2,12 на 100 тис.), а в 2011 р. кількість зареєстрованих випадків ХЛ зросла в 5,8 рази і склала 1276 (2,76 на 100 тис. нас.). Це можна пояснити як поступовим покращенням діагностики, так інформованістю лікарів і населення щодо цієї інфекції [Наказ МОЗ України, 2005; Малий, Шепилева, 2012].

Етіологія. Збудник - *Borrelia burgdorferi*, відноситься до грамнегативних бактерій. За своєю структурою це рухливі спірохети, що нагадують штопороподібну звивисту спіраль довжиною від 15 до 25 мкм і товщиною від 0,2 до 0,3 мкм. [Ананьева, 2002, Свінціцький, 2007]. Їх антигенна структура досить нестабільна. Борелії мають групи антигенів: поверхневі (OspA, OspB, OspD, OspE и OspF), джгутиковий та цитоплазматичний [Лобзин и др., 2000]. Існують дані, які свідчать, що основні поверхневі антигенні білки OspA, OspB, OspC, які і визначають відмінність окремих штамів, можуть значно варіювати, обумовлюючи тим самим можливість тривалої (протягом багатьох років) персистенції збудників в організмі людини. Багато антигенних детермінант зовнішньої оболонки схожі з такими в борелій інших видів і навіть деяких бактерій, що пояснює можливість перехресних імунологічних реакцій [Лобзин и др., 2000; Лукашова и др., 2006].

Патогенними для людини в даний час вважають тільки три види борелій: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. Afzelii*, локалізовані в певних географічних областях. *B. burgdorferi sensu stricto*, що має артритогенні власти-

вості, головним чином поширена в Північній Америці, рідше зустрічається в Європі. *B. garinii* (асоціюються з ураженням нервової системи) і *B. afzelii* (пов'язані з ураженням шкіри) переважають у Європі, деяких регіонах Азії та відсутні в Північній Америці [Sharigo, 2008]. У європейській частині пострадянського простору в основному циркулюють генотипи *B. garinii* і *B. afzelii*. Роль інших видів *B. burgdorferi sensu lato*, що виділяються з кліщів, в патології людини невідома [Манзенюк, Манзенюк, 2005].

Епідеміологія: джерелом та резервуаром інфекції є гризуни, дикі та домашні тварини, деякі види птахів. Передача борелій до людини здійснюється через укуси іксодових кліщів. Одним з найважливіших критеріїв епідеміологічного значення переносника є його спонтанна інфікованість. В Україні спонтанна інфікованість кліщів складає від 7,0 до 25,0%, в середньому - 17,2% [Наказ МОЗ України, 2005].

Кліщі прикріплюються найчастіше в ділянках шиї, грудей, пахових впадин, пахових складок, тобто в місцях з тонкою шкірою і рясним кровопостачанням. Спочатку кліщ передає борелії, які знаходяться в слинних залозах. Якщо ж останні знаходяться тільки в кишківнику комахи, їх передача здійснюється в другій фазі харчування (через 1-2 дні після присмокування). Тому раннє видалення кліщів запобігає в ряді випадків інфікуванню людини. І цей факт потрібно враховувати при вирішенні питання про необхідність призначення профілактичного лікування.

Можлива передача збудника через фекалії кліща при потраплянні їх на шкіру і подальшого втирання в мікротріщини при розчухах. Не виключається випадки механічної передачі борелій при випадковому роздавлюванні кліщів під час їх зняття з тварин (собаки) і потрапляння вмісту кишківника в мікротравми шкіри або на кон'юнктиву очей. Не виключений, але і остаточно не доведений інший шлях зараження, наприклад, аліментарний (при вживанні в їжу сирого козячого молока чи молочних продуктів без термічної обробки). Можлива трансплацентарна передача борелій при вагітності від матері плоду.

Патогенез. Зі слиною кліща чи при його роздавлюванні борелії проникають в організм людини. У місці проникнення розвивається запально-алергічна реакція і формується первинний афект, що клінічно проявляється розвитком еритеми. Розширення зони гіперемії у місці вхідних воріт зумовлено відцентровим просуванням збудника. Лімфатичними судинами вони потрапляють у лімфатичні вузли, в результаті чого виникає лімфаденіт. Вищевказані зміни відповідають першій стадії хвороби.

У результаті гематогенної дисемінації борелії проникають у всі внутрішні органи і тканини, в тому числі в шкіру, серце, головний мозок, суглоби та інші з формуванням метастатичних вогнищ інфекції. Руйнування

бактерій супроводжується виділенням ендотоксину, який спричиняє каскад імунопатологічних реакцій, що супроводжується продукцією IgM (1-3-й тиждень), а потім - IgG (3-8-й тиждень).

Здатність *Borrelia burgdorferi* до внутрішньоклітинного паразитування забезпечує можливість хронічного перебігу хвороби з пізніми рецидивами й тривалою персистенцією збудника в організмі (понад 10 років) [Бабкин 1998; Лукашкова и др., 2006; Свінціцький, 2007].

Хронічна (пізня стадія) інфекції, при якій незворотно вражаються певні "органи-мішені" - шкіра (хронічний атрофічний акродерматит, анетодермія), суглоби (хронічний артрит або артрит пізньої стадії), нервова система (прогресуючий енцефаломієліт, енцефалопатія), очі (прогресуючий кератит) розвивається як результат тривалого патогенного впливу збудника на органи і системи з вираженим аутоімунним механізмом розвитку патологічного процесу. Ушкоджуючу дію проявляють ЦІК, аутоантитіла, інтерлейкіни. [Решетова, Шевцова, 2009; Ilioroulou, Huber, 2010].

Як і при інших спірохетозах, імунітет при ЛБ має нестерильний характер. Існує припущення, що у переохворілих може настати повторне інфікування через 2-7 років.

Класифікація:

Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду хвороба Лайма кодується таким чином:

A69.2. Лаймська хвороба.

M01.2. Артрит при Лаймській хворобі.

Перша клінічна класифікація була запропонована E. Asbrink в 1982 р. і суттєво доповнена A. Steere в 1989 і 1991 р. Виділяють період ранньої інфекції, в якому розрізняють: 1 стадію - локалізованої інфекції (1-3-й тиждень від початку захворювання) і 2 стадію - дисемінованої інфекції (через 1 міс); а також період пізньої інфекції (через 2-6 міс від початку захворювання).

Клінічна класифікація ХЛ на сьогоднішній день має такий вигляд [Лобзин и др., 2000; Свінціцький, 2012].

За формою: латентна; маніфестна.

За стадією: локалізована (стадія первинного ефекту); дисемінована (генералізована); персистуюча (хронічна); резидуальна (постлаймський синдром).

За варіантом переважного ураження: шкіри; нервової системи; суглобів; серця; змішаний.

За перебігом: гострий (до 3 місяців); підгострий (з 3 до 6 місяців); хронічний (більше 6 місяців), безперервний; рецидивуючий.

За тяжкістю перебігу: легкий; середньої тяжкості; тяжкий.

За ознакою інфікованості: серопозитивний, серонегативний.

За наявністю ускладнень.

Клінічні прояви. Інкубаційний період становить від 1 до 53 днів [Малий, Шепилева, 2012].

I стадія захворювання (рання локалізована) характеризується розвитком на місці проникнення збудника

первинного афекту у вигляді хронічної мігруючої еритеми (МЕ), що представляє собою округлу червону пляму, яка поступово відцентрово розширюється та досягає 15 - 20, а іноді і 70 см в діаметрі. У міру зростання еритеми центральна її частина піддається регресу, в її зоні може бути чітко видно слід (у вигляді червонуватої крапки) від укусу кліща. Найбільша яскравість відмічена по периферійній зоні ураження, краї її можуть бути припіднятими, утворюючи валик. Іноді навколо первинної плями з'являються вторинні кільцевидні елементи, доброякісна лімфоцитоза (болісне червонувате ущільнення на набряклій шкірі) Можлива поява регіонарного лімфаденіту (в 41% випадків), рідше - генералізована лімфаденопатія [Малий, Кратенко, 2006].

Крім того, для даного періоду характерні неспецифічні симптоми - лихоманка, підвищення температури тіла до 38°C, міалгія, артралгія, загальна слабкість, підвищена втомлюваність, іноді катаральні прояви.

Приблизно у 5-8% хворих уже в гострому періоді хвороби спостерігаються ураження м'яких оболонок мозку, печінки, серцево-судинної системи.

У 30 % випадків МЕ може бути відсутня. У таких хворих часто відзначається більш виражений синдром інтоксикації: головний біль, лихоманка, нудота, підвищення температури тіла від субфебрильної до 40 °С.

Як правило, 1 стадія триває від 3 до 30 днів і закінчується повним видужанням, вірогідність якого значно підвищується при проведенні адекватної антибактеріальної терапії. В іншому випадку навіть при нормалізації температури тіла та зникненні МЕ захворювання переходить у стадію дисемінованої інфекції.

II стадія захворювання (рання дисемінована) розпочинається через кілька тижнів або місяців після закінчення стадії ранньої локалізованої інфекції і характеризується дисемінацією збудника і ураженням різних органів і систем - шкіри, опорно-рухового апарату, нервової та серцево-судинної систем.

У цей період у хворих можуть виникати численні еритематозні висипання на шкірі, зазвичай менших розмірів, ніж перша. Водночас можуть з'являтися короткочаста поліморфна висипка (розеольозна, макульозна, уртикарна), лімфоцитоми.

Ураження нервової системи зазвичай проявляється розвитком невритів черепно-мозкових нервів (переважно лицьового), менінгіту, енцефаломієліту, радикулоневриту, лімфоцитарного менінгоградикуліту (синдрому Баннварта). Синдром Баннварта - один із варіантів нейробореліозу, для якого характерні млявий перебіг, виражений радикулярний біль, лімфоцитарний плеоцитоз у спинномозковій рідині.

Найбільш частими симптомами з боку серцево-судинної системи є порушення внутрішньошлуночкової провідності, міокардит з розвитком недостатності кровообігу, ендокардит, дилатаційна кардіоміопатія і т.д. [Лобзин и др., 2000].

Ураження опорно-рухового апарату проявляється

мігруючим болем у хребті та у великих суглобах (колінних, кульшових, плечових). Описані поодинокі випадки ураження респіраторної системи у вигляді фарингітів, бронхітів, а також урогенітального тракту (мікрогематурія або протеїнурія, орхіт). Рідше розвиваються ураження очей (кон'юнктивіт, ірит, ретиніт, кератит, панофтальміт).

III стадія (хронічна) характеризується стійкими змінами з боку різних органів і систем, ступінь вираженості яких визначає важкість перебігу захворювання.

На перший план виступають зміни з боку опорно-рухового апарату. Вони характеризуються обмеженням функцій суглобів та появою набряку та гіперемії в зоні ураження. У частини хворих розвивається хронічний артрит з ушкодженням хряща і кісткової тканини. Виділяють три варіанти ураження суглобів: артралгії, доброякісний рецидивуючий артрит, хронічний прогресуючий артрит (Лайм-артрит).

Можуть прогресувати зміни з боку шкіри з формуванням хронічного атрофічного акродерматиту з переважною локалізацією на розгинальних поверхнях кистів і стоп. Ураження мають, як правило, симетричний характер, розвиваються повільно, від 6 місяців до трьох і навіть п'яти-восьми років. Запальна (інфільтративна) фаза через декілька років переходить у склеротичну. Шкіра в цій стадії атрофується і нагадує зім'ятий цигарковий папір. Інший вид шкірного варіанту перебігу персистуючої стадії ЛБ - локалізовані склеродермоподібні зміни, які мають різні клінічні прояви (дисемінізована поверхнева бляшкова форма склеродермії, атрофодермія Пазіні-П'єрїні, анетодермія або плямиста атрофія шкіри) [Свінцицький, 2012].

Найбільш типовими проявами ураженнями нервової системи при хронічній стадії ЛБ можуть бути тривалий головний біль, порушення сну, підвищена втомлюваність, зниження пам'яті, що відповідає загальним ознакам астеновегетативного синдрому. З'являються симптоми прогресуючого енцефаломієліту, лімфоцитарного менінгіту, розсіяного склерозу, спастичного парапарезу, деякі розлади пам'яті, деменція, психічні порушення, епілептиформні напади тощо.

Ураження серця при хронічному перебігу розвиваються у вигляді міокардиту, панкардиту, міокардіодистрофії.

Діагностика. ЛБ діагностується з урахуванням епідеміологічного анамнезу (перебування в лісі в теплу пору року, вказівку на присмокування кліща), а також клінічної картини хвороби - наявність кільцеподібної МЕ, приєднання в наступному неврологічних, кардіальних і суглобових симптомів. При виявленні у хворого характерної МЕ діагноз кліщового бореліозу правомочний на підставі клінічних даних без лабораторного підтвердження. Слід урахувати, що деякі хворі могли не помітити або забувають про зняття зі шкіри кліща. У цих випадках особливого значення набуває оцінка лабораторних методів дослідження.

Лабораторна діагностика ЛБ ґрунтується як на вияв-

ленні самого збудника (бактеріоскопічний та бактеріологічний методи діагностики) чи його ДНК так і антитіл до нього.

Оскільки концентрація борелій у тканинах дуже низька, прямі мікроскопічні методи часто не дають змоги виявити їх у досліджуваному матеріалі навіть після центрифугування. Тому негативні результати мікроскопічного дослідження не виключають присутність збудника в організмі людини.

Щодо бактеріологічного методу діагностики, то борелії дуже вимогливі до умов культивування, а для виділення і ідентифікації необхідно не менше 3 тижнів.

Найбільш перспективним методом діагностики є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), яка дозволяє ідентифікувати збудника на 7-14 день від початку захворювання, таким чином реалізується можливість раннього підтвердження діагнозу.

До найбільш поширених методів належать імуноферментний метод (ІФА), реакція непрямой імунофлуоресценції (НРІФ), а також муноблотинг [Селиванов, 2012], направленні на визначення антитіл до збудника.

Антитіла класу IgM до *Borrelia burgdorferi* зазвичай з'являються в крові через 2-4 тижні після виникнення МЕ, пік припадає на 6-8 тиждень захворювання. Їх виявлення свідчить про гострий період ХЛ.

Необхідно пам'ятати про можливість хибнопозитивних результатів серологічних досліджень за рахунок спільних антигенів при інших бореліозах, лептоспірозі, сифілісі, туберкульозі, вірусних інфекціях, викликаних цитомегаловірусом, вірусом Епштейна-Барра, [Манзенюк, Манзенюк, 2005]. Крім того, хибнопозитивні результати можуть виявлятися у осіб з аутоімунними захворюваннями, розсіяним склерозом, неопластичними процесами. Невизначені (сумнівні) результати можливі при взаємодії білків борелій з білками *Y. enterocolitica* O3, *E. coli*, *S. jejuni*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, пневмококів, стафілококів, *M. tuberculosis* [Манзенюк, Манзенюк, 2005]. Якщо у пацієнта при неодноразових дослідженнях постійно виявляються IgM (без сероконверсії), то це також слід розцінювати як хибнопозитивний результат. Причина цього явища часто залишається нез'ясованою [Селиванов, 2012].

Тому для виключення можливих помилкових результатів першого етапу дослідження, застосовується метод імуноблоту, що дозволяє виявити специфічні антитіла до 10 різних антигенів борелій, включаючи специфічний антиген OspC p25, який є маркером ранньої інфекції. Джерело антигенів в даному тесті - білки з екстракту спеціально підбраного штаму *Borrelia afzelii* і рекомбінантний антиген VisE.

Відповідно до СДС критеріїв для підтвердження IgM антитіл рекомендовано визначати антитіла до 23-25 kDa (OspC), флагеліну (41 kDa), та 39 kDa [CDC. "Recommendations for test performance and interpretation from the second national conference on serologic diagnosis of Lyme disease", 1995].



Отже, виявлення IgM, а також IgG до флагеліну (p41 і його фракції p41i), OspC свідчать про відносно невеликий проміжок часу, що пройшов з моменту інфікування (рання стадія ЛБ) [Лобзин и др., 2000]. Виявлення IgM антитіл проти різних специфічних антигенів борелій, за відсутності антитіл до OspC, не вважається достатньою вказівкою на нещодавно виниклу інфекцію. Для встановлення діагнозу ранньої бореліозної інфекції отриманий позитивний результат по IgM-антитілам слід підтвердити через 4-6 тижнів позитивним результатом по антитілам класу IgG.

Необхідно враховувати, що на ранній стадії ХЛ серологічні дослідження можуть бути неінформативними у 50% випадків, оскільки захворювання може протікати без достатнього вироблення специфічних антитіл (серонегативний перебіг). Тому, при наявних клінічних підозрах на ЛБ через 3-4 тижні дослідження повторюють.

Антитіла класу IgG до *Borrelia burgdorferi* зазвичай з'являються в крові через 4-6 тижнів після виникнення МЕ, пік припадає на 4-6 місяць захворювання і можуть залишатися на високому рівні навіть на фоні успішного лікування. Однократне визначення антитіл IgG діагностичного значення не має, так як може свідчити про раніше перенесену інфекцію. Дослідження парних сироваток (гостра фаза та одужання), взятих з інтервалом 4-6 тижнів дозволяє діагностувати інфекцію. Виявлення широкого спектру антитіл до антигенів (p83/100, p75, Oms66/p66, OspA, VmpA/p39, p18, p21) дозволяє зробити висновок про досить тривалий період часу, що пройшов з моменту інфікування (навіть у випадках безсимптомного перебігу захворювання) [Лобзин и др., 2000].

Якщо перший етап лабораторних досліджень виявився негативним (ІФА, НРІФ), то немає необхідності проводити більш детальне дослідження за допомогою імуноблоту, так як результат, ймовірно, також буде негативним.

Отже лабораторне обстеження хворих на ЛБ проводиться в два етапи: перший етап - скринінг із застосуванням НРІФ або ІФА; другий етап - виключення хибнопозитивних результатів першого етапу досліджень і визначення специфічних антитіл до певних антигенів збудників методом імуноного блотингу, рідше - визначенням ДНК збудника методом ПЛР.

Лікування. Загальноприйнятої схеми лікування КБ до теперішнього часу не існує. Однак, для попередження несприятливих наслідків і хронізації великого значення набуває раннє адекватне протимікробне лікування.

Для етіотропної терапії ЛБ в основному використовуються антибіотики трьох фармакологічних груп: тетрацикліни, цефалоспори́ни та макроліди. Результати застосування макролідів носять суперечливий характер і на сьогоднішній день не має єдиної точки зору про ефективність цієї групи антибіотиків при ЛБ немає. З цієї причини макроліди не використовують для лікування

раннього періоду як препарати першого ряду.

Залежно від клінічної форми захворювання можуть використовуватися як пероральні, так і парентеральні препарати. Відповідно до офіційних рекомендацій [Лобзин, 2000; Wormser et al., 2006] хворим на ЛБ на стадії МЕ призначають доксициклін по 0,1 г двічі на добу, або амоксицилін по 500 мг три рази на добу, або амоксиклав 0,375 три рази на добу, або цефуроксим по 500 мг два рази на добу перорально, протягом двох тижнів. У випадку індивідуальних протипоказів до вищезгаданих препаратів рекомендують азитроміцин по 500 мг на добу 7-10 діб, або кларитроміцин по 500 мг два рази на добу 14 діб. Враховуючи те, що IgM антитіла з'являються на 3-му тижні захворювання і лише у 50% осіб при наявності МЕ рекомендовано призначати антибактеріальну терапію без попередніх серологічних досліджень [Зінчук, 2011]. При гострому і підгострому перебігу за наявності практично всіх проявів ЛБ високоефективним препаратом вибору є цефалоспори́ни III покоління - цефтріаксон, цефобід і цефоперазон. У випадках середньо- і важких форм захворювання, що протікають з високою лихоманкою, вираженою інтоксикацією, при менингеальних і менингоенцефалітичній формах, а також з іншими ознаками ураження нервової системи, серця, суглобів - препаратом вибору є цефтріаксон, який призначається 1 раз на день в добовій дозі 2,0 на протязі 14-20 днів [Зінчук, 2011].

Диспансерне спостереження за хворими проводиться впродовж 2 років, при цьому контрольні лікарські огляди й серологічні обстеження проводять через 3, 6, 12 місяців і 2 роки. Рекомендується визначення титру антитіл методом ІФА. Якщо через 12 місяців відбулось зниження титру антитіл, можна зробити висновок про повне одужання і елімінацію збудника. Збереження високих титрів антитіл свідчить про персистенцію інфекції і необхідно приймати рішення про доцільність призначення повторного курсу антибактеріальних препаратів.

Недотримання даних рекомендацій може призвести до хронічного перебігу хвороби і, як наслідок, до інвалідизації.

Реконвалесценти із залишковими явищами перебувають під спостереженням фахівців залежно від ураження тієї чи іншої системи (невропатолог, кардіолог, ревматолог, дерматолог).

Профілактика: При ЛБ специфічна профілактика в нашій країні не проводиться.

Превентивна хіміопротифілактика рекомендована після укусу кліща у разі виявлення борелій в переноснику, або у випадку множинних укусів кліщів на ендемічній за ЛБ території. З цією метою призначають доксициклін по 0,1 г 2 рази на добу (дітям старше 8 років) або амоксицилін/клавуланат по 0,375 г 4 рази на добу протягом перших 5 днів. Також з хорошим результатом використовують ретарпен (екстенцілін) в дозі 2,4 млн ОД внутрішньом'язово одноразово, азитроміцин 1 г у

перший день і по 0,5 г у наступні 4 дні. Ефективність різних антибактеріальних препаратів приблизно однакова і складає 97-98% при призначенні в перші 5 днів [Малий, Кратенко, 2006].

В подальшому рекомендується динамічне спостереження за хворим протягом 21 дня з контрольним серологічним обстеженням (через 3 місяці) [Алипова і др., 2002]. Через 5 днів після укусу кліща антибіотикопрофілактика недоцільна.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. В Україні з протягом останніх 10 років спостерігається ріст захворюваності на ХЛ.

2. Основним переносником збудників ХЛ є кліщі *Ixodes ricinus*. Спонтанна інфікованість кліщів складає від 7,0 до 25,0%, в середньому - 17,2%.

3. Захворювання характеризується поліморфізмом клінічних проявів, серед яких найбільш характерними є ураження шкіри, нервової системи, опорно-рухового апарату, серця, має схильність до хронічного перебігу, що вимагає своєчасної діагностики та лікування інфекціоністами, терапевтами, неврологами, кардіологами та ревматологами.

4. В разі укусу кліща на ендемічній території рекомендовано проведення превентивної профілактики антибактеріальними препаратами.

З метою покращення своєчасного виявлення хворих з ЛБ нами планується систематизація та впровадження в клінічну практику, особливо сімейних лікарів, ступінчатого підходу до діагностики ХЛ. Розробка детальних схем антибактеріальної для лікування та профілактики даного захворювання дозволить значно знизити відсоток пацієнтів з хронічними формами ЛБ.

### Список літератури

- Алыпova И.И. Клинические проявления хронических форм иксодовых клещевых боррелиозов жителей Пермской области / И.И. Алыпova, Э.И. Коренберг, Н.Н. Воробьева // Эпидемиол. и инфекц. бол. - 2002. - № 2. - С. 25-28.
- Ананьева Л.П. Лайм-боррелиоз, или иксодовые клещевые боррелиозы. Часть 1. Этиология, клиника, диагностика / Л.П. Ананьева // Инфекции и антимикробная терапия. - 2002. - Т. 4, № 2. - С. 42-45.
- Бабкин А.В. Клинико-иммунологическая характеристика поздних кожных проявлений иксодовых клещевых боррелиозов в Северо-Западном регионе России / А.В. Бабкин: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. - 1998. - 24 с.
- Зінчук О. М. Особливості протимікробного лікування Лайм-борреліозу / О. М. Зінчук // Запорожский медицинский журнал. - 2011. - Т. 13, № 5. - С. 109-111.
- Иксодовые клещевые боррелиозы / Лукашкова Л.В., Карпова М.Р., Лепехин А.В. [и др.] Системный клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) / В.П. Малий, И.С. Кратенко // Учебное пособие. - 2006. - 127 с.
- Лобзин Ю. В. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы) / Ю. В. Лобзин, А. Н. Усков, С. С. Козлов. - 2000. - 160 с.
- Малий В. П. Алгоритм прогнозування ефективності етіотропної терапії / В.П. Малий, Н. В. Шепілева // Вісник ХНУ імені В. Н. Каразіна. - 2012. - № 998. - С. 57-64.
- Манзенюк И.Н. Клещевые боррелиозы (болезнь Лайма) / И.Н. Манзенюк, О.Ю. Манзенюк // Пособие для врачей. - Кольцово, 2005. - 85 с.
- Наказ МОЗ України від 16.05.2005 № 218. Методичні рекомендації з епідеміології, діагностики та профілактики іксодового кліщового борреліозу (хвороби Лайма) в Україні.
- Решетова Г.Г. Современный взгляд на патогенетические механизмы поражения суставов у больных иксодовым клещевым боррелиозом / Г.Г. Решетова, О.В. Шевцова // Бюллетень Сибирской медицины. - 2009. - Т. 8, № 4. - С. 98-104.
- Свінціцький А.С. Лаймська хвороба як актуальна інтегрована проблема сучасної внутрішньої медицини / А.С. Свінціцький // Здоров'я України - 2012. - № 5. - С. 84-87
- Свінціцький А.С. Лаймська хвороба як актуальна проблема сучасної внутрішньої медицини / А.С. Свінціцький // Внутрішня медицина. - 2007. - № 5. - С. 35-42.
- Селиванов Е.В. Иксодовый клещевой боррелиоз / Е.В. Селиванов // Вестник "Лаборатории ДНК-диагностики". - 2012. - № 1. - С. 18-25.
- CDC. "Recommendations for test performance and interpretation from the second national conference on serologic diagnosis of Lyme disease." - MMWR. - 44. - 1995. - P. 590-591.
- Iliopoulou V.P. Infectious arthritis and immune dysregulation: lessons from Lyme disease / V.P. Iliopoulou, B.T. Huber // Curr. Opin. Rheumatol. - 2010. - Vol. 22. - P. 451-455.
- Shapiro E.D. Lyme disease / E.D. Shapiro // Adv. Exp. Med. Biol. - 2008. - Vol. 609. - P. 185-195.
- The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America / [Wormser G.P., Dattwyler R.J., Shapiro E.D. et al.] // Clin. Infect. Dis. - 2006. - Vol. 43. - P. 1089-1134.

**Куляс С.Н.**

### СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ОСОБЕННОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЛАЙМ-БОРЕЛИОЗА

**Резюме.** В статье приведен обзор отечественной и зарубежной литературы посвященный освещению современных взглядов на этиологию, эпидемиологию, патогенез, клинические проявления, особенности специфической диагностики, лечения и профилактики ЛБ.

**Ключевые слова:** болезнь Лайма, боррелии, клещевой боррелиоз, иммуноблотинг, антибактериальная терапия.

**Kulias S.M.**

### CURRENT OPINION ON PECULIARITIES OF SPECIFIC DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PREVENTION OF LYME BORRELIOSIS

**Summary.** The review of modern foreign and domestic sources of literature about Current opinion on etiology, epidemiology,

*pathogenesis clinical manifestation, peculiarities of specific diagnostics, treatment and prevention of Lyme borreliosis.*

**Key words:** *lyme disease, Borrelia, tick-borne borreliosis, immune blotting, antibacterial therapy*

Стаття надійшла до редакції 6.11.2012 р.

© Шпонька І.С., Мніхович М.В., Кириленко В.А., Харковенко Р.В.

УДК: 616.36-002.2:611-053

**Шпонька І.С., Мніхович М.В.\*, Кириленко В.А.\*\*, Харковенко Р.В.\*\***

ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України" (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, 49044, Україна); \* ФГБУ "Науково-дослідний інститут морфології людини РАМН" (вул. Цюрупі, 3, м. Москва, 117418, РФ); \*\* Вінницький медичний університет імені М.І.Пирогова (вул.Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## ПАТОГЕНЕЗ УШКОДЖЕНЬ ПЕЧІНКИ ПРИ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТАХ В ТА С

**Резюме.** Хронічні захворювання печінки залишаються актуальною проблемою сучасної клінічної медицини як в Україні, так і в світі завдяки їх широкій поширеності та прогресивному перебігу з розвитком важких ускладнень. Заданими МОЗ в Україні має місце епідемія парентеральних вірусних гепатитів і дані статистики не відображають її реальних обсягів, оскільки в Україні офіційна реєстрація хронічних гепатитів В і С розпочалася лише з червня 2009 року. Патогенез ГС недостатньо вивчений. Формування хронічних форм ГС зумовлене "вислизанням" вірусу від імунного контролю. Механізм цього явища остаточно не з'ясований. З HCV-інфекцією пов'язують 40% цирозу печінки в термінальній стадії і 60% випадків гепатоцелюлярної карциноми.

**Ключові слова:** *цироз печінки, хронічний вірусний гепатит, гепатоцелюлярна карцинома, рецептори HCV.*

### Вступ

Гепатит С займає центральне місце в проблемі вірусних гепатитів понад 20 років. В Росії, на думку багатьох вчених, гепатит вже створив загрозу національній безпеці. Відмінною рисою ХГС є латентний та малосимптомний перебіг, що вкрай ускладнює своєчасну діагностику.

На думку більшості фахівців, нині у світі кількість хронічних носіїв HCV становить у межах від 170 млн. до 1 млрд. Щороку захворюваність на ГГС становить 3-4 млн. випадків. Дослідження проведені Гуралем А.Л. показали, що Україна належить до регіонів із масовим поширенням HCV серед населення [Гураль, 2002]. Вірусний гепатит В є поширеною хворобою серед населення Земної кулі. Більш як 2 млрд. осіб із 6,5 млрд., які проживають на Землі, впродовж життя перенесли в тій чи іншій формі ГВ, а близько 350-400 млн. лишилися хронічно інфікованими HBV.

В організм людини HCV попадає парентеральним шляхом. Проте, ця перша ланка патогенезу - взаємодія вірусу ГС з клітиною, а відповідно і механізм чутливості HCV до різних органів і тканин, залишається остаточно не з'ясованими. Чисельні роботи зарубіжних дослідників за останні роки дають певну відповідь на механізми взаємодії HCV з клітиною. Установлена значна кількість рецепторів, що експресуються багатьма клітинами організму.

Зараження клітини вірусом гепатиту С відбувається шляхом приєднання вірусної частки до поверхні клітини завдяки взаємодії білків оболонки вірусу (E1 і E2) з відповідними молекулами, розташованими на поверхні оболонки клітини. Це - рецептори HCV. Одним із головних рецепторів є CD81, який експресується багатьма клітинами. Дослідження останніх років показують, що наявність лише одного CD81 замало для проникнення

HCV в клітину. Виявлені клітини, що не експресують CD81, проте інфікуються HCV. Виділяють декілька провідних ланцюгів у патогенезу гепатиту В. Серед них: проникнення вірусу в організм людини з подальшим інфікуванням гепатоцитів, розмноження і вихід новоутворених віріонів на поверхню гепатоцитів і в кров, залучення імунологічних реакцій, націлених на нейтралізацію і виведення віріонів із організму, ураження інших органів і систем, формування імунітету, звільнення від збудника і видужання.

**Мета** дослідження - на основі літературних даних виявити основні патогенез ушкоджень печінки при хронічних вірусних гепатитах В та С.

Зараження клітини вірусом гепатиту С відбувається шляхом приєднання вірусної частки до поверхні клітини завдяки взаємодії білків оболонки вірусу (E1 і E2) з відповідними молекулами, розташованими на поверхні оболонки клітини. Це - рецептори HCV. Одним із головних рецепторів є CD81, який експресується багатьма клітинами. Дослідження останніх років показують, що наявність лише одного CD81 замало для проникнення HCV в клітину. Виявлені клітини, що не експресують CD81, проте інфікуються HCV.

Доведено, що для проникнення в клітину вірус взаємодіє з декількома різними молекулами, що знаходяться на клітинній мембрані і в руслі крові. Функція цих молекул (корцепторів) полягає у концентрації та утриманні віріонів біля основного рецептора (яким, на думку більшості дослідників, є CD81) і подальшому проникненні їх у клітину. Так, вірусні частки можуть зв'язуватися з ліпопротеїнами низької (ЛНГ) і дуже низької густини (ЛДНГ). У руслі крові ЛНГ виконують транспортну роль холестерину і фосфоліпідів, а ЛДНГ - нейтральних ліпідів. ЛНГ і ЛДНГ проникають у гепатоцити шля-

хом специфічної взаємодії з відповідними рецепторами, розташованими на клітинній мембрані. Зв'язуючись з HCV, ліпопротеїди здатні транспортувати їх в клітинні мішені. Вірусним часткам, зв'язаним з ЛНГ і ЛДНГ, притаманна висока інфекційність, на відміну від віріонів з високою плавучою густиною ( $1,17\text{г/см}^3$ ). Останні не здатні інфікувати клітини, мабуть тому, що вони являють собою комплекс HCV з антитілами. Крім ліпопротеїдів існує ще цілий ряд корецепторів HCV. Одним із них є скевенджер - рецептор (рецептор-сміттяр) класу В типу 1 (SR-B1). Цей рецептор мають не лише гепатоцити, а й макрофаги і інші клітини. За допомогою SR-B1 із руслу крові видаляються ліпіди високої густини (ЛВГ) [Серов, Лапшин, 1999].

Провідне місце у довготривалій персистенції HCV в організмі належить високій генетичній мінливості вірусу, що і забезпечує йому уникнення негативного впливу імунної системи організму. Як зазначалося, нині відомо 11 генотипів HCV і велика кількість субгенотипів.

Останнім часом все більшу увагу фахівців привертає нове явище - апоптоз - це регульована або запрограмована смерть клітин, що виникає під дією внутрішніх або зовнішніх чинників і проявляється глибоким порушенням енергетики клітини, руйнуванням ДНК і втратою клітиною частини генетичного матеріалу. Апоптоз урівноважує дію клітинної проліферації, регулює видалення уражених, старих та інфікованих клітин. Апоптоз є фундаментальним процесом регулювання імунної системи.

Таким чином, апоптоз - це універсальний біологічний механізм пошкодження клітин печінкового і кістково-мозкового походження при гепатиті С і В та іншого етіологічного ґенезу [Абдурахманов, Коган, Демура і др. 2005].

Існує взаємозв'язок певних лейкоцитарних антигенів HLA-системи з розвитком фіброгенезу у печінці хворих на ХГС. Найбільший ризик розвитку цирозу печінки пов'язаний з наявністю у HLA-фенотипі антигенів В7, В27 і Сw1. Наявність у HLA-фенотипі антигенів В12, Сw5 і Сw6 також варто розглядати як вагомий чинник схильності до HCV-інфекції. Серед хворих на ХГС із мінімальними проявами фіброзу найчастіше зустрічаються особи з HLA-антигеном А2 і з HLA-антигенами А28, В35, В40, Сw3 і Сw4. Мабуть, належний контроль за специфічну імунну відповідь і її силу здійснюють не окремі алелі, а цілий комплекс генів. Автори вважають, що виявлені зв'язки HLA-антигенів з різним ступенем фіброзу печінки можуть бути прогностичними мітками клінічного перебігу ХГС.

У значної частини хворих на ХГС розвивається гепатоцелюлярна карцинома. Причина цього явища залишається не з'ясованою. На відміну від HBV, вірус ГС не інтегрується в геном інфікованої клітини, що виключає один із головних

Виділяють декілька провідних ланцюгів у патогенезі ГВ. Серед них: проникнення вірусу в організм людини з

подальшим інфікуванням гепатоцитів, розмноження і вихід новоутворених віріонів на поверхню гепатоцитів і в кров, залучення імунологічних реакцій, націлених на нейтралізацію і виведення віріонів із організму, ураження інших органів і систем, формування імунітету, звільнення від збудника і видужання [Ikura et al., 2004].

Milich D.R., Jones J.E. et al. (1990) вважають, що наявність HBeAg у вільному стані в крові пригнічує як клітинний, так і гуморальний імунітет. Блокуючи утворення гамма-інтерферону, він тим самим гальмує пізнання Т-клітинами вірусних антигенів і утворення специфічних антитіл В-лімфоцитами. Як зазначалося, звільнення гепатоциту від вірусу відбувається внаслідок його руйнування. З появою специфічних антитіл утворюються імунні комплекси, що захоплюються макрофагами і в подальшому виводяться із організму за допомогою нирок. Внаслідок накопичення імунних комплексів в організмі виникають різноманітні патологічні симптоми: висипи на шкірі, артеріїти, артралгії, гломерулонефрити, поліоміозити, нейропатії та ін.

Соринсон С.Н. (1998), Учайкин В.Ф. (1999) вважають, що в механізмі ураження печінки задіяні як вірусні, так і клітинні чинники. Головний пусковий механізм руйнування гепатоциту - активацію процесів перекисного окислення ліпідів і гідролаз лізосом. Стартовим моментом можуть бути лімфотоксини, що звільняються з ефektorних клітин при контакті з гепатоцитами. Не можна виключати і того факту, що ініціатором процесів пероксидації може бути сам вірус. Таким чином, унаслідок активації прооксидантних і пригнічення антиоксидантних систем клітини, виникає порушення регуляції, що, в свою чергу, спричиняє накопичення вільних радикалів. Наявність вільних радикалів і активація перекисного окислення ліпідів є причиною підвищення проникності всіх гепатоцелюлярних мембран (виникає синдром цитолізу). Відбувається перерозподіл біологічно активних речовин за градієнтом концентрації: втрата різноманітних клітинних ферментів, йонів калію і, навпаки, накопичення в клітинах йонів кальцію, натрію та інших, призводить до зсуву рН у бік внутрішньоклітинного ацидозу. Внаслідок ацидозу знижується біоенергетичний потенціал клітини, порушується синтез білків, вітамінів і в тому числі чинників зсідання крові. Погіршуються процеси засвоєння глюкози, переамінування та дезамінування амінокислот, перетворення холестерину в складний ефір, видалення сполук білірубину. Розпад гепатоцитів і звільнення печінкових антигенів стимулює Т- і В- системи імунітету, що призводить до утворення аутоантитіл і сенсibiliзованих Т-лімфоцитів до печінкового ліпопротеїду [Parola, Pinzani, 2009].

На думку Соринсона С.Н. (1998), прогресивний розвиток цитолізу гепатоцитів відбувається у дві стадії: біохімічну (доморфологічну) і морфологічну. При біохімічній стадії порушується функція метаболізму печінки і, як наслідок, відбувається збільшення вмісту індикаторних сироваткових ферментів, таких як АлАТ,

що є показником високої проникності клітинних мембран. При цьому в печінці поки що немає будь-яких морфологічних змін [Бабак и др., 2009].

При морфологічній стадії цитолізу спостерігається "балонна" дистрофія печінкових клітин із подальшим розвитком некробіозу. Смерть клітини за механізмом некрозу супроводжується набряканням клітини і її органел із подальшим руйнуванням цитоплазматичної мембрани і виходом вмісту клітини в міжклітинний простір, що спричиняє запальний процес.

Тяжкість клінічного перебігу ГВ значною мірою залежить від вираженого цитолізу гепатоцитів і величини некрозу печінки. Некроз може охоплювати як окремі гепатоцити, так і всю паренхіму. Дистрофія і некроз гепатоцитів супроводжуються проліферацією мезенхімальних клітинних елементів. Зони некрозу оточені інфільтратом запалення, що складаються із лімфоцитів, плазматичних клітин, ендомієлоцитів і макрофагів. Зруйновані гепатоцити і їх продукти розпаду захоплюються макрофагами. Скупчення макрофагів у центрі печінкової часточки - характерна морфологічна ознака ГВ. У ділянках некрозу відбувається розростання сполучної тканини, що призводить до зморщування (фіброзу), а це, в свою чергу, спричиняє застій жовчі і набряк печінки. Таким чином, при вірусному ГВ у патогенезі синдрому цитолізу провідна роль належить чинникам гуморального і клітинного імунітету, а не прямій цитопатичній дії HBV [Myers et al., 2008].

Некроз при вірусних гепатитах тривалий час розглядався дослідниками як основна форма загибелі гепатоцитів. І хоч усі механізми пошкодження печінкової тканини ще до кінця не з'ясовані, проте, відкриття явища апоптозу (програмованої смерті клітини) наштовнуло вчених різних країн на перегляд усталених поглядів смерті печінкової тканини. Апоптозу має надзвичайно важливе значення у регуляції фізіологічних і патологічних процесів.

Розглядається два механізми пошкодження гепатоцитів. Перший з них - це пряма віропатична дія вірусу на гепатоцит, що відбувається в процесі його репродукції. Так, при ГВ віропатична дія вірусу проявляється морфологічно у вигляді "пісочно-ядерних" гепатоцитів, що вказує на наявність у них HBsAg, і "матово-склоподібних" гепатоцитів, що є показником надлишку HBsAg унаслідок його неефективної секреції.

Останнім часом відкриті нові протизапальні властивості HBsAg. Рекombінантний HBsAg у культурі моноцитів людини здатний пригнічувати експресію циклооксигенази (COX2) і синтез інтерлейкіна - 18, спричинених ЛПС (бактерійним ліпополісахаридом). В обох випадках ця дія була зумовлена блокадою активації ядерного чинника транскрипції NF- $\kappa$ B. Наслідком такої дії може бути знижене утворення медіатора запалення - простагландину E2 і протизапальних цитокінів IL-18 і IL-12. Така дія HBsAg дає підстави думати, що HBV може регулювати синтез головного медіатора клітинної імун-

ної відповіді, а саме IFN- $\gamma$ , при цьому пригнічуючи утворення макрофагами IL-12 та IL-18 [Bataller, 2000].

Варто навести думку Lee W.M. (1997) про механізм імунної відповіді організму при ГВ і ХГВ. Автор вважає, що в процесі інфекції відбувається перш за все активація і проліферація цитотоксичних CD8+CTL і CD4+Th-лімфоцитів. Гепатоцит, на поверхні якого розміщений комплекс фрагментів H BcAg (18-27) з антигенами H LA-A2 класу I, стає мішенню для атаки CD8+CTL, унаслідок чого відбувається руйнування інфікованого гепатоциту. Аналогічна доля чекає й на інші клітини печінки, на поверхні яких містяться HBsAg.

З іншого боку відбувається взаємодія віріонів HBV з активованими макрофагами, внаслідок чого на їх поверхні експонуються вірусні антигени в комплексі з антигенами HLA класу II. З цим комплексом вступають у взаємодію CD4+Th-лімфоцити, починається їх активація і посилена продукція цитокінів, що, в свою чергу, збільшує презентацію антигенів HLA класу I на гепатоцитах і підсилює активацію макрофагів. Активовані Th2-лімфоцити взаємодіють із B-лімфоцитами, що після своєї активізації та диференціації в цитоплазматичні клітини починають активно виробляти вірусспецифічні імунoglobуліни.

Проте, на думку багатьох зарубіжних фахівців, найважливіший механізм руйнування інфікованих гепатоцитів - апоптоз, опосередкований ЦТЛ. ЦТЛ спричиняють апоптоз інфікованих клітин та порушують реплікацію HBV і експресію вірусних білків у інфікованих гепатоцитах та інших клітинах, завдяки секреції цитокінів: гамма-інтерферону і чинника некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ) [Jiao et al., 2009; Gentilini et al., 2000].

На думку авторів, апоптоз відіграє подвійну роль. З одного боку, він виконує захисну функцію і блокує поширення інфекції, з другого - індукція апоптозу значної кількості паренхіматозних клітин призводить до непоправимих втрат їх популяції, руйнуванню і порушенню функціональної активності печінки і, як наслідок, розвиток цирозу [Покровский и др., 2003].

Характерними ознаками апоптозу гепатоциту є зменшення об'єму клітини, деградація ДНК і руйнація білків цитоскелета, фрагментація клітини на мембранні везикули, що називаються апоптозними тільцями.

Таким чином, неадекватне підсилення апоптозу і його пригнічення спричиняє розвиток патологічних змін у печінці.

Виявлення антигенів pre-S1 і pre-S2 HBsAg у сироватці крові хворих на ГВ указує на активне розмноження вірусу в організмі і високу заразність крові. У гострий період ГВ виявляються анти-pre-S1 антитіла, тоді як анти-pre-S2 антитіла виявляються в сироватці крові на стадії реконвалесценції ГВ і є маркером видужання. При ХГВ HBsAg постійно виявляється в крові хворих.

Серцевинний HBsAg, як зазначалося, у вільному стані, подібно до HBsAg і HBeAg, не буває, тому його

можна виявити в ядрах і цитоплазмі інфікованих гепатоцитів. За даними Smilovici W. et al. (1984) ядерно-цитоплазматичне місцеперебування HBcAg у гепатоцитах спостерігається при хронічному перебігу ГВ. Розміщення HBcAg у цитоплазмі інфікованих клітин найчастіше спостерігається при хронічному активному гепатиті. На думку авторів, місцеперебування HBcAg у цитоплазмі гепатоцитів є ознакою активної реплікації HBV, що призводить до формування хронічного гепатиту. Переважна наявність HBsAg у цитоплазмі гепатоциту - ознака доброякісного перебігу інфекційного процесу. HBcAg притаманна висока імуногенність, внаслідок чого в крові дуже швидко до нього з'являються антитіла (анти-HBcIgM, анти-HBcIgG) [Inagaki, Okazaki, 2007].

Соринсон С.М. (1998) вважає, що руйнівна дія HBV на печінку імуноопосередкована, де вірус виступає як пусковий механізм цілого каскаду послідовних імунопатологічних реакцій.

Проте, останніми роками встановлено, що головним механізмом загибелі гепатоцитів при хронічному вірусному гепатиті є апоптоз, а провідну роль у розвитку персистуючого запалення з подальшим апоптозом і некрозом цих клітин виконують цитокіни ІЛ-2, TNF- $\alpha$ , Fas-L. Galle P.R., Krammer P.H. (1998), Peter M. E., Krammer P.H. (1998) довели, що цитокін Fas-L, який синтезується клітинами імунної системи, разом із відповідним рецептором Fas-R, що міститься на гепатоцитах, має велике значення у регуляції апоптозу гепатоцитів. Розвиток фіброзу печінки стимулює персистуюче імунне запалення, а ключовою ланкою фіброгенезу є цитокін TGF $\beta$  1. Головна мішень для TGF $\beta$  1 - зірчасті клітини Іто, активація яких спричинює до стимуляцію надлишкового синтезу колагену та інших складових екстрацелюлярного матриксу, що відкладаються в простір Діссе, внаслідок чого порушуються процеси обміну між паренхімою і кров'ю. Ураження печінки при ХГВ відбувається у декілька стадій: інфікування гепатоцитів HBV  $\rightarrow$  розвиток персистентного імунного запалення  $\rightarrow$  фіброз  $\rightarrow$  цироз  $\rightarrow$  дисплазія гепатоцитів  $\rightarrow$  рак печінки. І на кожній з цих стадій провідний вплив мають вказані цитокіни [Schreuder et al., 2008].

Потреба у великій кількості цитокінів, якою оснащений клітинний імунітет, виникла внаслідок еволюційного розвитку імунної системи господаря в умовах постійної агресії з боку внутрішньоклітинних паразитів-вірусів.

Диференціація Th0 у Th2 відбувається за сприяння ІЛ-4. Медіаторами гуморального імунітету є: ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-9, ІЛ-10, ІЛ-13, ІЛ-25. Установлено, що ІЛ-4 пригнічує продукцію ІЛ-12, а це призводить до порушення балансу між Th1 і Th2, з преваленцією Th2 і його цитокінів з подальшим розвитком гуморальних чинників імунітету. Пригнічення Th1 спричиняє пониження активності клітинного імунітету як головної ланки противірусного захисту організму [Непомнящих и др., 2006].

Видалення циркулюючих віріонів HBV із організму

відбувається за допомогою антитіл, що зв'язується з білками оболонки віріону. Одночасно CD8+ Т-лімфоцити розпізнають вірусні антигени на поверхні інфікованих гепатоцитів (за допомогою молекул HLA I класу А, В, С) і лізують їх, зупиняючи, таким чином, подальшу репродукцію віріонів.

При порушенні балансу імунологічної відповіді, коли спостерігається нестача ІЛ-2, але переважають цитокіни гуморальної ланки (Th2) - ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10, подальший клінічний перебіг хвороби стає тяжчим і набуває в подальшому хронічної форми з відповідними тяжкими наслідками.

Заслугує на увагу повідомлення Wu J. et al. (2008) про значну роль вродженої системи захисту печінки, що має місце при гепатитах В і С. Експериментально доведена активна захисна функція непаренхіматозних, синусоїдних і Купферівських клітин. Стимуляція цих клітин призводять до утворення інтерферону і пригніченню репродукції HBV і HCV. Автори висловлюють думку, що ці наукові знахідки дають перспективу на розробку нових підходів до лікування цих недугів.

Неефективність імунологічної відповіді, націленої проти інфікованих HBV гепатоцитів, може залежати від недостатнього функціонування імунної системи, внаслідок формування вторинного Th 1-імунодефіциту під дією HBV або від самого HBV, що в процесі мутаційних змін набуває здатності уникати імунологічної атаки. HBV-варіанти, що утворилися внаслідок мутації в пре-S/S ділянці генома, здатного уникати взаємодії з антитілами. Крім того, точкові мутації, віддалені від відомих антигенних детермінант, здатні спричинити конфірмаційні зміни специфічних епітопів, що у неможливають їх пізнання антитілами.

Специфічні мутації Т-хелперних епітопів, що виникають в ядерному білку HBV призводять до порушення, а інколи і до повного призупинення Т-клітинної активації. Таким самим, мутації антагоніста Т-клітинного рецептора ЦТЛ-епітопів - одиниць чинників формування тривалого переживання HBV в організмі. Мутації, що виникають у пре-C/C ділянці генома, спричиняють виникнення HBeAg-негативного HBV. Інфіковані цим варіантом HBV гепатоцити не мають на своїй поверхні HBeAg і тому не є для ЦТЛ клітинами-мішенями. Крім того, ДНК HBV може інтегруватися в геном гепатоциту і стає недосяжною для атаки імунної системи. Усі ці і багато інших засобів маскування HBV від негативної дії імунної системи в науковій літературі мають назву імунологічна втеча.

При HBV-інфекції велике значення мають особливості імунореактивності організму людини, що відповідають за різні клінічні форми ГВ. У свою чергу головний комплекс гістосумісності людини (HLA-система) здійснює генетичний контроль за імунною відповіддю. Так, HLA-фенотип формує імунофункціональні особливості макроорганізму і відіграє головну роль у визначенні подальшого прогнозу ГВ. Установлено, що антигени HLA-B35,

Cw5, DR1 є маркерами повільнопрогресивного перебігу Х ГВ, у той час як антигени HLA-B8, Cw3 - маркер швидкоплинних клінічних форм. Китайські дослідники Yang Guitao et al. (2006) вивчали значення генотипу HLA-DR B1 на клінічний перебіг ГВ серед народностей Хан.

Слід зазначити, що в ході аналізу результатів відомого дослідження REVEA1 - Risk Evaluation of Viral load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-Hepatitis B Virus було доведено, що вірусне навантаження є незалежним чинником прогресування патологічного процесу в печінці у хворих з HBV-інфекцією і є чинником ризику розвитку як цирозу печінки, так і гепатокарциноми [Bolarin, Azinge, 2007].

Постійно зростає тенденція до поширення серед населення Земної кулі мікст-інфекції HBV і HCV. Так, від 10 до 15% хворих на Х ГВ інфіковані HCV. Серед інфікованих HBV і HCV переважають особи, які практикують внутрішньовенне введення наркотиків. Відомо, що гостра коінфекція може скорочувати період носій-

ства HBsAg і зменшувати активність сироваткових трансаміназ порівняно з моноінфекцією HBV. При змішаних формах гепатитів HBV може зменшувати реплікативну активність HCV, проте, коінфекція HBV і HCV та суперінфекція HCV призводять до більш тяжкого клінічного перебігу хвороби, включаючи розвиток блискавичної форми і збільшення ризику розвитку у майбутньому цирозу печінки і первинної гепатокарциноми порівняно з пацієнтами, інфікованими одним із цих вірусів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

Досі не вирішене питання про механізми руйнування гепатоцитів при HCV. Одні дослідники вважають, що HCV спричиняє цитопатичну дію гепатоциту, інші пов'язують руйнування гепатоцитів із специфічною і неспецифічною імунною відповіддю організму, що потребує подальших наукових досліджень.

### Список літератури

- Абдурахманов Т.Д., Коган Е.Н., Демура С.М. и др. Роль апоптоза гепатоцитов и клеточных факторов его регулирования в прогрессировании хронического гепатита В // РЖГГК. - 2005: т. XV; № 2, с. 42-46.
- Апросина З.Г., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита В // Арх. патол. - 2001: № 2, с. 58-62
- Бабак О.Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. - 2009. - №2(46). - С. 5-17.
- Непомнящих Д.Л. Биопсия печени: Патоморфогенез хронического гепатита и цирроза / Д.Л. Непомнящих, С.В. Айдагулова, Г.И. Непомнящих // М.: Изд-во РАМН, 2006. - 368 с.
- Покровский В.И. Хронический гепатит С: современные представления о пато- и морфогенезе. Концепция антивирусной стратегии гепатоцитов / В.И. Покровский, Г.И. Непомнящих, Н.П. Толоконская // Бюл. экпер. биол. - 2003. - Т. 135, № 4. - С. 364-376.
- Серов В.В. Морфологическая диагностика заболеваний печени / В.В. Серов, К. Лапиш // М.: Медицина, 1999. - 336 с.
- Bataller R. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells / R. Bataller, P. Gines, J. M. Nicolas [et al.] // Gastroenterology. - 2000. - Vol. 118 (6). - P. 1149-1156.
- Bolarin D. M. Biochemical markers, extracellular components in liver fibrosis and cirrhosis / D. M. Bolarin, E. C. Azinge // Nig Q J Hosp Med. - 2007. - Vol. 17 (1). - P. 42-52
- Gentilini A. Phosphatidylinositol-3 kinase and extracellular signal-regulated kinase mediate the chemotactic and mitogenic effects of insulin-like growth factor-I in human hepatic stellate cells / A. Gentilini, F. Marra, P. Gentilini [et al.] // Hepatol. - 2000. - № 32. - P. 227-234.
- Ikura Y. Expression of the hepatic endothelin system in human cirrhotic livers / Y. Ikura, M. Ohsawa, T. Naruko [et al.] // J Pathol. - 2004. - Vol. 204 (3). - P. 304-310.
- Inagaki Y. Emerging insights into Transforming growth factor beta Smad signal in hepatic fibrogenesis / Y. Inagaki, I. Okazaki // Gut - 2007. - Vol. 56 (2). - P. 284-292.
- Jiao J. Hepatic fibrosis / J Jiao, S. L. Friedman, C. Aloman // Curr Opin Gastroenterol. - 2009. - Vol. 25 (3). - P. 223-229.
- Myers R. P. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies / R. P. Myers, A. Fong, A. A. Shaheen // Liver Int. - 2008. - Vol. 28 (5). - P. 705-712.
- Parola M. Hepatic wound repair / M. Parola, M. Pinzani // Fibrogenesis Tissue Repair. - 2009. - № 25;2 (1). - P. 4-11.
- Schreuder T.C. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment / T. C. Schreuder, B. J. Verwer, C. M. van Nieuwkerk [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2008. - Vol. 14 (16). - P. 2474-286.

**Шпонька І.С., Мнихович М.В., Кириленко В.А., Харковенко Р.В.**

### ПАТОГЕНЕЗ ПОВРЕЖДЕНІЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНІЧЕСКИХ ВИРУСНИХ ГЕПАТИТАХ В І С

**Резюме.** Хронические заболевания печени остаются актуальной проблемой современной клинической медицины как в Украине, так и в мире благодаря их широкой распространенности и прогрессирующему течению с развитием тяжелых осложнений. По данным Минздрава в Украине имеет место эпидемия парентеральных вирусных гепатитов и данные статистики не отражают его реальных объемов, поскольку в Украине официальная регистрация хронических гепатитов В и С началась только с июня 2009 года. Патогенез ГС недостаточно изучен. Формирование хронических форм ГС обусловлено "ускользанием" вируса от иммунного контроля. Механизм этого явления до конца не выяснен. С HCV-инфекцией связывают 40% цирроза печени в терминальной стадии и 60% случаев гепатоцеллюлярной карциномы.

**Ключевые слова:** цирроз печени, хронический вирусный гепатит, гепатоцеллюлярная карцинома, рецепторы HCV.

**Shpon'ka I.S., Mnihovsch M.V., Kirilenko V.A., Kharkovenko R.V.**

### THE PATHOGENESIS OF LIVER DAMAGE IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C

**Summary.** Chronic liver disease remains an urgent problem of modern clinical medicine both in Ukraine and in the world due to their

*high prevalence and progressive course with the development of severe complications. According to the Ministry of Health of Ukraine has an epidemic of parenteral viral hepatitis and the statistics do not reflect its actual volume, as in Ukraine, the official registration of chronic hepatitis B and C only started since June 2009 roku. Patogenez GS poorly understood. Formation of chronic heavy due to "escape" of the virus from immune control. The mechanism is not completely understood. Infection with HCV-associated liver cirrhosis 40% of the terminal stage, and 60% of hepatocellular carcinoma.*

**Key words:** liver cirrhosis, chronic viral hepatitis, hepatocellular carcinoma, receptors HCV.

*Стаття надійшла до редакції 6.11.2012р.*

---



© Гунько П. М., Гайдуков В. А., Мартынова З. С., Фоменко Л. И.

УДК: 616 - 091.7:616 (47) (092)

*Гунько П. М., Гайдуков В. А., Мартынова З. С., Фоменко Л. И.*

Національний музей-садиба М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 155, м. Вінниця, 21008, Україна)

## **ДЛИТЕЛЬНОЕ СОХРАНЕНИЕ БАЛЬЗАМИРОВАННОГО ТЕЛА Н.И.**

### **ПИРОГОВА - УНИКАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ**

Свыше 130 лет прошло со дня смерти Н. И. Пирогова, но имя его было и остается одним из самых славных в истории отечественной и мировой науки. Н. В. Склифосовский, известный ученый, писал: "Пирогов принадлежал науке до последних дней своей жизни, а великая душа его сохранила ту чуткую восприимчивость, под влиянием которой он горячо откликался на всякий вопрос жизни. Не было общественного горя в России, которое не трогало бы Пирогова, не было нужды, на которую бы он не откликнулся... Имя Пирогова принадлежит отныне истории, и во всех концах мира, где допущена наука и признано ее существование в обществе, имя это будет поставлено высоко, наряду с именами лучших деятелей, наряду с именами друзей человечества..." [Кованов, 1952].

В мае 1881 года вся научная, медицинская и педагогическая общественность России собиралась чествовать Н. И. Пирогова в связи с его выдающейся 50-летней научно-практической деятельностью. Трудно было предположить, что юбилейный год станет последним в жизни великого хирурга. О возможности рокового исхода не хотели думать даже люди, близко знавшие Н. И. Пирогова. Историю последней болезни Николая Ивановича подробно описал его лечащий врач Сергей Сергеевич Шкляревский - хирург Киевского военного госпиталя. Он наблюдал больного с весны 1881 года и не оставил своего пациента до последних дней.

Сергей Сергеевич Шкляревский (род. в 1848 г.) - талантливый опытный хирург, коллежский советник. В 1871 году с отличием окончил Санкт-Петербургскую Медико-хирургическую академию и на три года был оставлен при академии для подготовки к профессорскому званию. После защиты докторской диссертации он был зачислен в штат Клинического военного госпиталя Медико-хирургической академии, где прошел хирургическую подготовку. Известен своими научными работами: "О больших операциях, произведенных в хирургическом клиническом отделении Киевского военного госпиталя", "Употребление газов в терапии, акушерстве и хирургии", "Ушиб затылочной части головы с кровоизлиянием в части мозга, лежащие в основании черепной полости", "Йодоформ в хирургии" и др.

С. С. Шкляревский сблизился с Н. И. Пироговым, к которому был прикомандирован, во время Русско-турецкой войны 1877-1878 гг. Ученый тепло отзывался о нем: "... я много обязан прикомандированному ко мне доктору Шкляревскому, оказавшему мне самую существенную помощь во время экспедиции как лично, так и в составлении самого отчета, статистическая часть

которого разработана им преимущественно весьма тщательно и со знанием дела" [Бойчак, 2006]. За свою деятельность во время войны С. С. Шкляревский награжден орденом Св. Владимира 4-й степени с мечами.

В 1879 году он возглавил хирургическое отделение Киевского военного госпиталя.

Летом 1880 года у Н. И. Пирогова выпал коренной зуб верхней челюсти справа. Общее состояние здоровья для его преклонных лет было удовлетворительное. Однако в начале 1881 года он заметил, что все соленое, кислое производило при жевании некоторую боль и раздражение. Н. И. Пирогов немедленно перешел на молочную диету. Тем временем небольшая язвочка, с резко очерченными краями, медленно расширялась. Вскоре в усадьбу Вишня приехал Н. В. Склифосовский - профессор Московского университета, для приглашения Николая Ивановича Пирогова на юбилейные торжества. По просьбе Николая Ивановича он внимательно осмотрел его, не сделав окончательного заключения. Успокоив больного и его жену Александру Антоновну в том, что эта неизлечимая фистула не злокачественная, он вернулся в Москву, а вслед за ним вскоре приехал и Николай Иванович с супругой и доктором С. С. Шкляревским.

Чествование великого ученого состоялось в Московском университете 24 мая 1881 года и превратилось в подлинный праздник отечественной медицины. Это была последняя встреча великого ученого со своими коллегами, учениками.

Здесь же, в Москве, известные хирурги Н. В. Склифосовский, Э. К. Валь, В. Ф. Грубе и Э. Э. Эйхвальд осмотрели Н. И. Пирогова и приняли единодушное решение - язва злокачественная, необходима срочная операция.

Решение было сообщено Николаю Ивановичу. Ученый хотел повременить с операцией, но все же согласился на нее. Однако жена и сын настояли на поездке в Вену (Австрия) к Т. Бильроту (рис. 1) - хирургу с мировым именем.

Теодор Кристиан Альберт Бильрот (1829-1894) - знаменитый австрийский хирург и клиницист. Медицинское образование получил в Грейфсвальде, Геттингене и Вене. В 1855 году назначен ассистентом Лангенбека при хирургической университетской клинике в Берлине и в следующем году был допущен к чтению лекций. Через несколько лет его пригласили в Цюрих профессором хирургии и директором хирургической клиники, а в 1867 году Т. Бильрот возглавил кафедру хирургии Венского университета. Он считался самым выдающимся

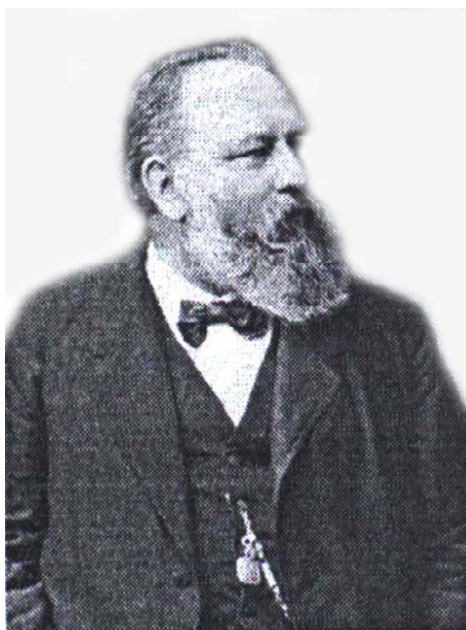


Рис. 1. Т. Бильрот.

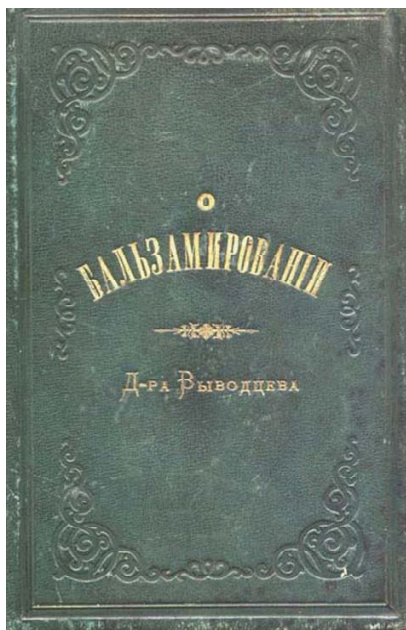


Рис. 2. Книга о бальзамировании, изданная Д.И. Выводцевым в 1881 г.

ся хирургом того времени, а в области гистологии, общей патологии, военной хирургии, особенно в госпитальном деле пользовался заслуженной известностью. Им был разработан ряд новых, вошедших в хирургическую практику, операций: резекций пищевода и желудка, удаления гортани, предстательной железы и операций по поводу зоба. Ученый опубликовал 160 научных работ по хирургии, среди которых много блестящих статей, ряд руководств и отдельных монографий.

После тщательного осмотра Т. Бильрот признал диагноз правильным, но, учитывая клинические проявления заболевания и возраст пациента, успокоил его, советуя не делать операцию.

Здоровье Н. И. Пирогова резко ухудшалось. Свои размышления о постигшей болезни он выразил в особой записке, написанной твердой и опытной рукой, но при ослабевшем уже зрении: "Ни Склифосовский, Валь и Грубе, ни Бильрот не узнали у меня *ut ulcus oris met mus sangrosus serpiginosus* (ползучей раковой язвы): - иначе, первые три не посоветовали операции, а второй не признал бы болезнь за доброкачественную. 1881 г. окт. 27. Пирогов" [Шкляревский, 1882].

В период болезни ученого произошли значительные изменения его внешнего вида, вызванные тяжелыми страданиями, недостаточностью питания и возрастной перестройкой организма.

Предвидя наступающую кончину, за месяц до смерти Николая Ивановича Александра Антоновна написала письмо в Петербург доктору Д. И. Выводцеву (рис. 2) с просьбой набальзамировать тело Н. И. Пирогова, которое, как писала она, - "я бы желала сохранить в нетленном виде".

В другом письме А. А. Пирогова выразила желание

"сохранить это дорогое тело для потомства и иметь возможность в скорбные минуты повидать его. Прошу Вас дать мне по возможности ответ откровенный, достигнете ли Вы совершенного сохранения его теперешнего вида и на сколько времени. ...Вы поймете, как мне трудно будет подвергать тело бальзамированию без надежды на долгое сохранение черт лица дорогого человека" [Военно..., ОФ. - 20357].

Выводцев Давид Ильич (1830-1896) - известный российский хирург и анатом, доктор медицины. Известен своими исследованиями по анатомии лимфатической системы, разработкой методики бальзамирования трупов, а также проектированием для этого необходимого инструментария, за что в 1876 году был удостоен золотой

медали и отмечен особым дипломом на Филадельфийской международной выставке [Протоколы..., 1887]. Он - автор ряда научных трудов в области топографической анатомии и хирургии. В 1881 году издал книгу "Бальзамирование и способы сохранения анатомических препаратов и трупов животных", которая была прислана Н. И. Пирогову в подарок и являлась практически единственной в России книгой по бальзамированию. Автор описал найденный им способ бальзамирования жидкостью, в состав которой в определенных пропорциях входил спирт, тимол, глицерин и дистиллированная вода. Этот состав заглушал микробную сферу и сохранял объемы тела.

Д. И. Выводцев, получив письмо из Вишни, тут же ответил согласием, обратив при этом внимание Александры Антоновны на необходимость получения соответствующего разрешения от церковных властей. Через местного священника пишется прошение на имя "Его Преосвященства епископа Подольского и Браиловского" ...Тот в свою очередь, обращается за высочайшим разрешением в Святейший Синод в Петербурге. Случай в истории христианства уникальный - иерархи православной церкви, учтя заслуги Н. И. Пирогова как примерного христианина и всемирно известного ученого, разрешили не предавать тело земле, а оставить его нетленным, "дабы ученики и продолжатели благородных и богоугодных дел Н. И. Пирогова могли лицезреть его светлый облик" [Шевченко, Козовенко, 2005].

Через четыре дня после кончины Николая Ивановича (23 ноября / 5 декабря 1881 г.) доктор Д. И. Выводцев в присутствии двух врачей и двух фельдшеров в течение 4-х часов набальзамировал тело знаменито-



Рис. 3. Н.П. Ивановский.



Рис. 4. И.И. Греков.



Рис. 5. Г.М. Гуревич.

го хирурга.

После завершения этих работ кусочек из области язвенного поражения твердого неба был иссечен для микроскопического исследования, которое проводилось вначале в Киеве профессором В. Б. Томса и доктором Д. И. Выводцевым, а затем в Петербурге в лаборатории академика Н. П. Ивановского (рис. 3), где и было получено подтверждение о том, что это плоскоклеточный эпителиальный рак.

Томса В. Б. (1831-1895) - физиолог. Родился в Праге, учился в Пражском университете, где и получил степень доктора медицины. С 1859 по 1865 гг. работал прозектором физиологии у профессора Людвиг в Вене. В 1865 году был приглашен в Киевский университет Св. Владимира профессором физиологии [Брокгауз Ф. А., Ефрон И. А., 1901].

Ивановский Николай Петрович (1843-1912) - доктор медицины (1871 г.), ординарный профессор кафедры патологической анатомии (1881 г.), заслуженный ординарный профессор кафедры судебной медицины с токсикологией Императорской Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге (1897 г.), академик Императорской Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге (1892 г.). Автор 34 научных работ. Среди его публикаций учебник "Патологическая анатомия" выдержал целый ряд изданий [Брокгауз, Ефрон, 1891].

Через год (18 декабря 1882 г.) на заседании Русского хирургического общества Пирогова Д. И. Выводцев сделал сообщение о способе бальзамирования тела Н. И. Пирогова, а также о результатах патологоанатомического исследования фрагмента злокачественной опухоли, ставшей причиной смерти великого ученого. В заключение он передал председателю правления общества Эрасту Васильевичу Каде остав-

шийся фрагмент того же новообразования, а также несколько его микроскопических препаратов, изготовленных в Киеве и Санкт-Петербурге "под условием, что уникальные препараты займут достойное место в будущем "Пироговском музее", который со временем будет устроен в Санкт-Петербурге подобно Дюпюитреновскому музею в Париже" [Шевченко, Козовенко, 2005].

Если проследить историю, характер и течение заболевания Н. И. Пирогова, то нужно отдать должное профессорам отечественной школы, особенно блестящему хирургу, диагносту, последователю Н. И. Пирогова профессору Н. В. Склифосовскому, который своевременно поставил диагноз своему учителю, настоятельно доказывая необходимость срочного хирургического вмешательства, в благоприятном исходе которого он был уверен.

Тело Н. И. Пирогова было помещено в усыпальнице, через три года над ней была построена церковь, проектную документацию которой разработал и руководил строительством известный киевский архитектор В. И. Сычугов [Зодчі..., 1999].

Прошли годы... Умерла Александра Антоновна, умер священник Е. И. Левандовский, который следил за порядком в церкви, родственники уехали за границу. Таким образом, в течение долгого времени тело Н. И. Пирогова, церковь-некрополь и усадьба ученого, очевидно, не имели никакого ухода и подверглись запустению. Громадный ущерб им был причинен в годы иностранной интервенции и гражданской войны.

Впервые вопрос о принятии мер по сохранению тела Н. И. Пирогова и превращении его дома в музей был поставлен в начале 20-х годов Винницким научным обществом врачей во главе с доктором медицинских



Рис. 6. Р.Д. Синельников.



Рис. 7. М.К. Даль.

наук Н. Н. Болярским.

Болярский Николай Николаевич (1878-1939) - талантливый хирург-клиницист. Учился на медицинском факультете Юрьевского университета, а затем перевелся в Военно-медицинскую академию в Санкт-Петербурге и закончил ее с отличием в 1905 году. После окончания академии сначала работал земским врачом, а потом в Обуховской больнице Санкт-Петербурга. В 1910 году защитил докторскую диссертацию. В 1918 году переехал на Винниччину. Он был одним из строителей здравоохранения на Подолии. В течение почти 22-х лет состоял главным врачом и заведующим хирургическим отделением Винницкой Пироговской больницы. Имя Н. Н. Болярского тесно связано с Винницким медицинским институтом. Он являлся одним из его инициаторов и организаторов, а также был первым заведующим научно-учебной частью института и заведующим кафедрой факультетской хирургии. Свою огромную практическую, педагогическую и научную работу блестяще сочетал с активной общественной деятельностью.

Умер Н.Н. Болярский 19 октября 1939 года от приступа стенокардии [Новый..., 1958].

Н. Н. Болярский неоднократно поднимал вопрос перед врачами Пироговского общества в Москве и Ленинграде о крайне неудовлетворительном состоянии бальзамированного тела Н. И. Пирогова и усыпальницы, где оно покоилось, и просил найти возможность принять меры к их дальнейшему сохранению. Внимание медицинской общественности к этому священному месту было привлечено только в 1926 году при посещении Вишни известным хирургом И. И. Грековым (рис. 4).

Греков Иван Иванович (1867-1934) - отечественный

хирург, заслуженный деятель науки. Окончил Юрьевский университет и до конца жизни работал в Обуховской больнице в Петербурге, на базе которой в 1932 году был организован медицинский институт. Его труды посвящены хирургии сердца, легких, крупных сосудов, конечностей, брюшной хирургии и др. Он являлся Почетным председателем Пироговского общества. В 1922 году возобновил выпуск журнала "Вестник хирургии и пограничных областей" (в настоящее время - "Вестник хирургии им. И. И. Грекова") [БМЭ, 1977].

Посещение усадьбы и усыпальницы Н. И. Пирогова

вызвало у него чувство ответственности за судьбу того места, где жил и творил два десятилетия гениальный ученый, а также за судьбу его бальзамированного тела. Профессор И. И. Греков совместно с Винницким научным обществом врачей (рис. 4) представил заявление в президиум 1-го Всеукраинского съезда хирургов (1926 г.), где было сказано: "Н. И. Пирогов принадлежит всему нашему обширному Союзу, но на долю Украины выпала честь хранить у себя его останки... Настало время прийти на помощь Обществу Винницких врачей и принять энергичные меры, чтобы предотвратить дальнейшее разрушение тела Н. И. Пирогова и сохранить для будущих поколений дорогие реликвии отца русской хирургии" [Труды..., 1927].

В связи с этим в Вишню была командирована специальная комиссия в составе профессоров Н. К. Лысенкова, Н. Н. Болярского и М. Я. Зильберберга для осмотра набальзамированного тела Н. И. Пирогова и условий, в каких оно сохраняется.

Лысенков Николай Константинович (1865-1941) - известный анатом и хирург, доктор медицины, с 1902 года профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Новороссийского университета в Одессе. В 1917 году перешел на кафедру нормальной анатомии, а с 1923 года заведовал кафедрой морфологии и физиологии в том же университете. Опубликовал 50 научных работ. Разработал новый способ консервирования анатомических препаратов. Усовершенствовал методы лечения мозговых грыж, оперативной хирургии полости черепа, тройничного нерва и др. [БМЭ, 1980].

Результаты тщательного обследования тела Н. И. Пирогова были опубликованы в одном из медицинских журналов: "Останки Н. И. Пирогова мумифициро-

вались и сохранились довольно хорошо... Несмотря на дурное освещение, черты лица все еще напоминают известные портреты Пирогова в последние годы его жизни. Своды склепа дали трещину в разных местах, штукатурка кое-где обвалилась, стены внизу отсырели...

Подводя итоги всему виденному, следует сказать, что драгоценным останкам незабвенного Н. И. Пирогова, благодаря всеуничтожающему действию времени и полной беспризорности, грозит несомненное разрушение, если существующие условия будут продолжаться" [Лысенков, 1927]. Видимо с этого времени и возникла идея организации в усадьбе и церкви-усыпальнице Н. И. Пирогова мемориального музея.

По случаю 125-летия со дня рождения Н. И. Пирогова (1935 г.) профессора Винницкого медицинского института Н. Н. Болярский и Г. М. Гуревич (рис. 5) опять ходатайствовали о создании в Вишне музея Николая Ивановича Пирогова.

Гуревич Григорий Маркович (1898-1967) - известный украинский хирург, заслуженный деятель науки. Закончил Киевскую медицинскую академию. Активно занимался научно-исследовательской работой, результатом которой стала докторская диссертация о заболеваниях щитовидной железы. С 1934 по 1939 гг. - заведовал кафедрой хирургии Винницкого медицинского института. В 1950-69 гг. - работал в Харьковском стоматологическом институте. Он автор 70 научных трудов, посвященных актуальным проблемам хирургии [УРЕ, 1979].

В 1939-1940 гг. в связи с празднованием 130-летия со дня рождения ученого Украинское отделение Пироговского общества врачей вновь возбудило вопрос о создании в усадьбе мемориального комплекса и предложило комиссии, руководимой профессором Р. Д. Синельниковым, провести работы по восстановлению тела Н. И. Пирогова.

Бальзамирование трупов встречается в самой глубокой древности. Наибольшего совершенства в искусстве бальзамирования достигли древние египтяне, которые из религиозных побуждений не предавали тела умерших погребению. А доказательством того, что их искусство действительно имело успех, служат сохранившиеся мумии, которым более 2000 лет.

В XIX веке было предложено большое количество способов бальзамирования, основанных на химических, физических и биологических свойствах вновь открытых веществ. Применение формалина и тимола (конец XIX в.) позволило разработать новые и эффективные способы сохранения биологических объектов.

В XX веке известные отечественные ученые академики В. П. Воробьев и Б. И. Збарский (1924 г.) разработали новый метод бальзамирования умерших с целью длительного сохранения их в условиях, доступных для обозрения. Так, в 1924 году под руководством Б. И. Збарского было набальзамировано тело В. И. Лени-

на, а в 1949 году - Г. М. Димитрова, государственного деятеля Болгарии, скончавшегося в Москве и захороненного в Софии. В 1969 году набальзамированы тела Хо Ши Мина - Президента Демократической республики Вьетнам и деятеля освободительного движения Анголы Агостиньо Нето.

После смерти Б. И. Збарского лабораторию при Мавзолее Ленина возглавляли академик С. Р. Мардашев, позже, используя и развивая опыт, накопленный за многие годы, академик С. С. Дебов. В настоящее время лаборатория переименована в Научно-исследовательский и учебно-методический центр биомедицинских технологий (НИЦ БМТ) и входит в состав Всероссийского института лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР) под руководством академика РАМН В. А. Быкова. Ученые Центра продолжают проводить научные исследования и практические работы по сохранению тел В. И. Ленина (Россия), Хо Ши Мина (Вьетнам), Ким Ир Сена (Корея) и Н. И. Пирогова (Украина).

Впервые вскрытие гроба с телом Н. И. Пирогова было произведено в 1940 году, в результате чего обнаружено, что обозреваемые части тела ученого и его одежда во многих местах покрыты плесенью. Как утверждали специалисты, за период с 1881 года по 1940 год произошли глубокие изменения тканей, которые в конечном счете, привели к мумификации останков Н. И. Пирогова. Причинами этого было отсутствие какого-либо контроля за режимом сохранения; недостатки самого способа бальзамирования, не обеспечившего надлежащей фиксации тканей, слабая бактерицидность раствора, которая не препятствовала развитию грибковой флоры на поверхности тела, постепенно развившиеся коррозия и дефекты гроба, в результате чего длительное время осуществлялся прямой контакт с внешней средой.

На первых этапах восстановительных работ члены комиссии механическим способом удалили плесень с открытых и доступных участков лица и кистей рук. Тело из гроба не извлекали.

Специалисты приняли решение о необходимости срочных мер по сохранению и восстановлению тела Н. И. Пирогова. Основные мероприятия были ориентированы на лето 1941 года, но начавшаяся Великая Отечественная война прервала запланированные работы.

После освобождения Украины от немецко-фашистских захватчиков началась подготовка к созданию мемориального музея Н. И. Пирогова на территории бывшей усадьбы великого хирурга, в которой протекали последние годы его жизни и деятельности. В правительственном распоряжении, принятом 27 октября 1944 года, указано: "В целях увековечения памяти основоположника военно-полевой хирургии Н. И. Пирогова обязать:

1. Совнарком Украинской ССР передать Главвоенсанупру Красной Армии в селе Шереметка Винницкой области усадьбу Н. И. Пирогова со всеми постройками

и земельным участком.

2. Главвоенсанупру Красной Армии организовать в усадьбе Н. И. Пирогова музей его имени и принять меры к сохранению останков Н. И. Пирогова, находящихся в склепе церкви села Шереметка".

18 ноября 1944 года специальная комиссия, прибывшая в усадьбу Вишня, обнаружила, что гроб с телом Н. И. Пирогова находится на грани разрушения.

Огромная заслуга в создании музея и восстановлении тела выдающегося ученого принадлежит начальнику Главвоенсанупра Красной Армии академику АМН СССР генерал-полковнику Е. И. Смирнову. Вот что писал он администрации музея 3 августа 1973 года: "Н. И. Пирогов своим наследием немало сделал в медицинском обеспечении боевых действий войск во время Великой Отечественной войны. Я много писал о Пирогове, еще больше говорил о нем в своих многочисленных выступлениях. Мое представление в Совнарком об организации музея-усадьбы Н. И. Пирогова говорит само за себя. Мое преклонение перед его подвигом в области военной медицины не ослабевает, а возрастает, поскольку возрастает практическое значение его основных положений" [Национальный..., экспонат № 2194].

Смирнов Ефим Иванович (1904-1989) - генерал-полковник медицинской службы, академик АМН СССР (1948 г.). Окончил Военно-медицинскую академию (1932 г.) и Военную академию им. М.В. Фрунзе. В 1942 г. защитил докторскую диссертацию. Во время Великой Отечественной войны 1941-1945 гг. - начальник Главного военно-санитарного управления Красной Армии, в 1946-1947 гг. - начальник Главного военно-медицинского управления вооруженных сил СССР. С 1947 года по 1953 год - Министр здравоохранения СССР и до 1987 года занимал руководящие должности в ВС СССР. Е. И. Смирнов - признанный авторитет в области военного и гражданского здравоохранения, изучения научного наследия Н. И. Пирогова. Автор более 50 научных работ, которые посвящены организации и тактике военно-медицинской службы, истории военной медицины [Военно..., 1984].

В мае 1945 года в Вишню приехала еще одна комиссия, назначенная Е. И. Смирновым. В ее составе были ученые Ленинграда, Киева, Харькова, Винницы - профессора А. Н. Максименков (начальник Военно-медицинского музея), Р. Д. Синельников (научный руководитель) (рис. 6), М. К. Даль (рис. 7), М. С. Спириков, Г. Л. Дерман, директор музея-усадьбы Н. И. Пирогова полковник медицинской службы В. И. Герасименко.

Максименков Алексей Николаевич (1906-1968) - известный топографоанатом, член-корреспондент АМН, заслуженный деятель науки, лауреат Государственной премии СССР (1943 г.), генерал-майор медицинской службы. Окончил Военно-медицинскую академию в 1931 году. После защиты докторской диссертации в 1938 году работал профессором кафедры

оперативной хирургии в Военно-морской медицинской академии, а в 1948 году - начальником кафедры оперативной хирургии ВМА. А. Н. Максименков опубликовал 100 научных работ, в том числе 3 монографии, 2 руководства и учебник. Его перу принадлежало большое число работ о Н. И. Пирогове. Он был активным общественным деятелем, членом правления Всесоюзного общества анатомов, гистологов и эмбриологов, членом правления Хирургического общества им. Н. И. Пирогова, членом Международного общества хирургов и др. [Профессора..., 2008].

Синельников Рафаил Давыдович (1896-1981) - отечественный анатом, профессор Харьковского медицинского университета. Ученик академика В. П. Воробьева. В 1931-1937 гг. - доцент анатомии 1-го Харьковского медицинского института и одновременно заведующий кафедрой анатомии во 2-ом Харьковском медицинском институте. С 1937 по 1971 гг., после смерти В. П. Воробьева, Р. Д. Синельников - заведующий кафедрой анатомии 1-го Харьковского медицинского института. С 1924 года по ноябрь 1945 года Р. Д. Синельников был научным сотрудником лаборатории при мавзолее В. И. Ленина. В период Великой Отечественной войны он вместе с Б. И. Збарским сохранял тело В. И. Ленина. С 1945 года был научным руководителем комиссии по реставрации и сохранению тела Н. И. Пирогова. Автор более 75 научных работ, пятитомного "Атласа анатомии человека" (вместе с академиком В. П. Воробьевым), ставшего одним из популярнейших учебников для высших медицинских учебных заведений [БМЭ, 1984].

Даль Михаил Константинович (1901-1984) - заслуженный деятель Украины, доктор медицинских наук, профессор. В 1926 году окончил медицинский факультет Казанского университета, работал на кафедре патологической анатомии Кубанского медицинского института, а затем исполнял обязанности заведующего кафедрой патологической анатомии Ленинградского института усовершенствования врачей. После защиты докторской диссертации в 1938 году ему присвоено ученое звание профессора, и он возглавил кафедру патологической анатомии Киевского института усовершенствования врачей. Автор 158 научных работ, в том числе 4 монографий [Архив..., 1971].

Спириков Михаил Сергеевич (1892-1973) - известный украинский анатом, заслуженный деятель науки Украины. Окончил медицинский факультет Московского университета. Работал в высших учебных медицинских учреждениях Киева и Ленинграда. С 1930 года - профессор, заведующий кафедрой анатомии Киевского медицинского института. Научное творчество его обширно, он автор 45 работ, которые посвящены исследованию лимфатической системы, изучению строения центральной нервной системы, методике преподавания и истории анатомии и др. Исследователь и популяризатор научного наследия Н. И. Пирогова. Мно-



Рис. 8. Гроб с телом Н.И. Пирогова в склепе.



Рис. 9. Гроб с телом Н.И. Пирогова после ребальзамирования. 1956 г.

гочисленны работы его учеников. Под руководством С. М. Спирина выполнено и защищено 4 докторских и 22 кандидатских диссертаций. Он являлся председателем Киевского областного научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов, членом правления Украинского республиканского и Всесоюзного НОАГЭ [Архив..., 1963].

Дерман Григорий Львович (1890-?) - один из видных отечественных патологоанатомов. Окончил в 1914 году медицинский факультет Харьковского университета. Доктор медицинских наук с 1926 года. С 1926 по 1928 гг. работал у известных анатомов в Германии. В 1930 году избран заведующим кафедрой патологической анатомии Харьковского института усовершенствования врачей и одновременно с 1932 года заведовал кафедрой 2-го Харьковского медицинского института. У него более 130 научных работ, а круг его научных изысканий необычайно широк. Под руководством Г. Л. Дермана защищено много кандидатских и докторских диссертаций [Архив..., 1975].

Медицинской комиссии предстояло провести уникальные работы по восстановлению тела Н. И. Пирогова. Перед учеными стояли очень важные и ответственные задачи.

Во-первых, не только предупредить дальнейшее разрушение тела Н. И. Пирогова, но и произвести частичную его реставрацию. Сложность решения данной задачи усугублялась возникавшими обстоятельствами. Главным из них явилось изучение того состо-

яния, "в каком оказались останки Н. И. Пирогова, пролежавшие после бальзамирования в течение 64-х лет без всякого ухода и наблюдения" [Привес, 1956].

Во-вторых, надо было установить, каким способом набальзамировано тело Н. И. Пирогова, какие ингредиенты применялись для бальзамирующей жидкости и их рецептура.

В-третьих, необходимо учесть результаты предварительно поставленных опытов стеклями, аналогичными и близкими по своему состоянию к тканям останков Н. И. Пирогова. Для этих опытов был ис-

пользован трупный материал, имеющийся на кафедре нормальной анатомии Харьковского медицинского института.

Наконец, большое значение имели индивидуальные особенности останков Н. И. Пирогова. Одновременно было высказано мнение, что если учеными даже частично будут разрешены эти задачи, то и тогда полученные результаты явятся определенным вкладом в науку о сохранении и реставрации тканей бальзамированного тела.

Первое ребальзамирование останков Н. И. Пирогова проводилось с 8 мая по 4 сентября 1945 года специалистами под руководством профессора Р. Д. Синельникова в специально оборудованном помещении музея. После обсуждения данных внешнего осмотра и исследования тела ученые пришли к заключению, что, в связи с состоянием диффузного, далеко зашедшего жировоска, оно не может быть полностью реставрировано.

Однако в результате проведенной уникальной работы, которая длилась 115 дней, ученым удалось восстановить облик Н. И. Пирогова, значительно замедлить процесс распада тканей.

Специалисты утверждают, что это единственный в мировой науке случай, когда тело, находившееся в неблагоприятных условиях без должного присмотра столь продолжительное время после смерти, было восстановлено.

Останки Н. И. Пирогова в течение 9-ти месяцев



**Рис. 10.** Осмотр учеными тела Н.И. Пирогова перед отправкой в Москву. 1978 г.



**Рис. 12.** Гермосаркофаг над гробом Н.И. Пирогова.

после окончания работ, т. е. до июня 1946 года находились в усадьбе, в специально оборудованном помещении, в опечатанном гробу, так как в усыпальнице ученого проводился ремонт.

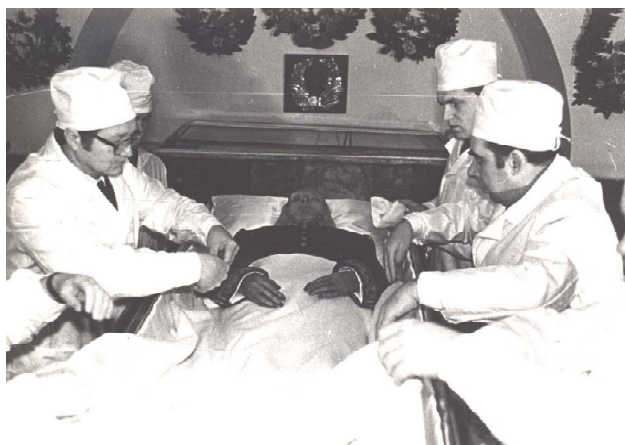
В июне 1946 года гроб с телом Н. И. Пирогова был установлен в усыпальнице (рис. 8). В последующие годы (1947-1955 гг.) специальной комиссией велось визуальное наблюдение за телом ученого, без вскрытия стеклянной крышки гроба.

В связи с приближающимся 75-летием со дня смерти Н. И. Пирогова и 10-летием со дня проведения первой ребалязамации его тела, комиссией в составе профессоров М. К. Даля, Р. Д. Синельникова, С. С. Спирина, к. м. н. Я. Р. Синельникова и начальника музея полковника медицинской службы А. К. Руденко с 12 июля по 29 июля 1956 года были проведены очередные работы по сохранению останков ученого (рис. 9).

После окончания этих работ комиссия сделала следующее заключение: "Со времени первых работ над телом Н. И. Пирогова в 1945 году, т. е. через 11 лет, отмечается некоторое усыхание тканей, явлений же разложения и распада не устанавливается, нет и заметного... увеличения количества жировоска в них.

Состояние кистей рук по-прежнему плохое и придать им должный вид не удалось" [Акт..., 1956].

В 1956 году Министром здравоохранения СССР был



**Рис. 11.** Подготовка тела Н.И. Пирогова к экспонированию после очередного ребалязамирования. 1979 г.



**Рис. 13.** Московские ученые и профессора Винницкого медицинского института им. Н.И. Пирогова. 1982 г.

издан приказ о передаче музея-усадьбы Н. И. Пирогова в ведение Министерства здравоохранения УССР. Директором музея был назначен ассистент кафедры здравоохранения и истории медицины Винницкого медицинского института - Кланца Павел Авксентиевич. В связи с этим, с 1957 по 1967 год визуальное наблюдение за телом ученого осуществлялось Пироговской комиссией МЗ УССР в составе: председателя - профессора М. К. Даля, членов комиссии - профессоров Р. Д. Синельникова, Я. Р. Синельникова, доцента Н. Н. Козырь, к. м. н. С. Н. Старченко и директора музея П. А. Кланца. В актах комиссии подтверждалось, что останки ученого в хорошем состоянии и реставрации не требуют.

В сентябре 1968 года, согласно приказа Министерства здравоохранения УССР, директором музея была назначена Собчук Галина Семеновна.

В это время впервые за последние годы встал вопрос об очередном ребалязамировании тела Н. И. Пирогова, которое было проведено лишь в 1973 году. Это было третье ребалязамирование останков великого ученого. Как отмечали специалисты, несмотря на осуществление большого объема работ по их сохранению, процессы деструкции тканей продолжали развиваться. Это выражалось в изменении объема мягких тканей, потемнением кожного покрова, что приводило





**Рис. 14.** Члены Пироговской комиссии МЗ Украины, ученые НИЦ БМТ (г. Москва) и сотрудники музея. 2011 г.

к необходимости повторного отбеливания кожи. Волосяной покров на голове исчез. Поднимался вопрос о возможности захоронения останков ученого.

Прогрессирующее ухудшение состояния тела Н. И. Пирогова, отсутствие научно разработанной методики ухода и наблюдения, систематического морфологического и химического контроля послужили основанием для обращения Министерства здравоохранения УССР к Министру здравоохранения СССР академику Б. В. Петровскому с просьбой об оказании помощи в сохранении останков Н. И. Пирогова.

Согласно приказа МЗ СССР от 03.10.1978 г. № 923 была создана Межведомственная комиссия под руководством академика АМН СССР В. В. Куприянова, членов - академиков АМН СССР А. П. Авцина, С. С. Дебова, члена-корреспондента АМН СССР М. Р. Сапина, профессоров Ю. И. Денисова-Никольского, К. И. Кульчицкого, которая за период с 13 по 17 ноября 1978 года осуществила детальный осмотр, описание состояния тела Н. И. Пирогова и приняла решение направить его в кратчайшие сроки в Москву для осуществления мероприятий по реставрации и ребалязамированию (рис. 10).

В результате анализа исторических материалов о бальзамировании и сохранении останков Н. И. Пирогова, проведения детального биологического и биохимического изучения микрообразцов различных тканей тела, учеными научно-исследовательского Центра биомедицинских технологий ВИЛАР под руководством академика С. С. Дебова была разработана новая схема бальзамирования, основанная на современном опыте науки о консервации длительно сохраняемых объектов.

Мероприятия по реставрации тела Н. И. Пирогова проводились в Москве с 25 января по 13 июня 1979 года. Это было четвертое ребалязамирование тела ученого.

С целью восстановления портретного сходства лица и кистей рук, в указанные периоды осуществлены работы, направленные на исправление дефектов обо-



**Рис. 15.** Профессора, студенты Винницкого национального медицинского университета им. Н. И. Пирогова и сотрудники музея. 2011 г.

зреваемых частей тела. При помощи методов, разработанных в лаборатории, восстановлен рельеф глазничных, височных областей и области рта.

Осуществлена рентгенография тела для оценки сохранности костей скелета, проведено морфологическое и биохимическое изучение тканей.

По масштабам, новизне и достигнутым результатам эта работа явилась уникальной. Ученым Центра удалось достичь максимального сходства облика Н. И. Пирогова с его портретным изображением. После ребалязамирования тела ученого отмечено, что состояние обозреваемых его участков значительно улучшилось. Цвет кожного покрова на голове стал более светлым, увеличился объем мягких тканей, черты лица стали мягче (рис. 11).

Московские ученые предложили также ряд мероприятий по созданию оптимальных условий для длительного сохранения бальзамированного тела Н. И. Пирогова в естественных условиях, улучшению его экспонирования.

С этой целью специалисты Научно-исследовательского института технического стекла, завода им. А. И. Микояна совместно со Всесоюзным научно-исследовательским светотехническим институтом в 1981-1982 гг. выполнили большой объем работ по проектированию, созданию, монтажу и пуску в эксплуатацию нового гермосаркофага и специальной системы освещения (рис. 12).

С 1982 по 1987 гг. члены Межведомственной комиссии и ученые Винницкого медицинского института им. Н. И. Пирогова систематически проводили осмотры и профилактические работы по сохранению останков Н. И. Пирогова (рис. 13).

В 1988 году тело ученого в специальном контейнере было транспортировано в Москву для проведения очередных работ по его реставрации и ребалязамированию, которые осуществлены ведущими специалистами НИЦ БМТ ВИЛАР. Детальный осмотр после завер-

шения этих мероприятий показал, что состояние тела Н. И. Пирогова улучшилось.

Начиная с 1994 года и в последующие годы (2000, 2005), плановые научные работы по ребалязамированию останков великого ученого начали проводиться в Виннице, в специально оборудованной лаборатории Национального музея-усадьбы Н. И. Пирогова.

Согласно рекомендаций специалистов НИЦ БМТ ВИЛАР учеными Винницкого национального медицинского университета им. Н. И. Пирогова и научными сотрудниками музея-усадьбы систематически проводятся плановые научно-профилактические работы по сохранению тела Николая Ивановича.

Девятое ребалязамирование было проведено в 2011 году и совпало со знаменательными датами: 200-летием со дня рождения ученого и 130-летием со дня его смерти.

Комплекс медицинских и профилактических мероприятий осуществили специалисты НИЦ БМТ ВИЛАР под руководством академика РАМН профессора Ю. И. Денисова-Никольского (г. Москва).

Активное участие в организации и проведении этих уникальных работ принимал зам. председателя Пироговской комиссии, начальник отдела науки Управления

науки и просвещения МЗ Украины Кочет Александр Михайлович (рис. 14).

Огромную помощь и содействие в осуществлении реставрационных и профилактических работ оказали: ректор Винницкого национального медицинского университета им. Н. И. Пирогова академик НАМН, доктор медицинских наук профессор Мороз Василий Максимович; профессора - зав. кафедрой нормальной анатомии университета Гуминский Юрий Иосифович, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Костюк Григорий Яковлевич; доценты - Цигалко Валерий Федорович, Гриценко Сергей Иванович, а также студенты университета, которые приняли участие в транспортировке тела Н. И. Пирогова из усыпальницы в научную лабораторию музея (рис. 15).

При содействии нашего земляка, винничанина Бевза Валерия Ананиевича, музею были выделены необходимые средства для проведения научных работ по сохранению тела Н. И. Пирогова.

Ученые и сотрудники музея делают все необходимое, чтобы сохранить бальзамированное тело Н. И. Пирогова потомкам, для которых он навсегда останется выдающимся отечественным хирургом и анатомом, ученым, врачом, педагогом, гражданином.

### Список литературы

- Акт комиссии от 29.07.1956 г.  
 Алексанян И. В., Кнопов М. Ш. Руководители медицинской службы фронтов и флотов в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг. - М., 1992. - С. 120-124.  
 Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1963. - № 1. - С. 126-127.  
 Архив патологии. - 1971. - № 6. - С. 94-95.  
 Архив патологии. - 1975. - № 7. - С. 91.  
 БМЭ. - Изд. 3-е. - М., 1977. - Т. 6. - С. 414-415.  
 БМЭ. - Изд. 3-е. - М., 1980. - Т. 13. - С. 322.  
 БМЭ. - Изд. 3-е. - М., 1984. - Т. 23. - С. 271.  
 Бойчак М. П. История Киевского военного госпиталя. Кн. 1. - К., 2006. - С. 436-437.  
 Военно-медицинский журнал. - 1984. - №9. - С. 75-77.  
 Военно-медицинский музей Министерства обороны России. - ОФ. - 20357. - Л. 1-3.  
 Военно-медицинский музей Министерства обороны России. - ОФ. - 20359. - Л. 1-2.  
 Зодчі України кінця XVIII початку XX століть: Біографічний довідник. - К., 1999. - С. 341-342.  
 Кованов В. В. Н. В. Склифосовский: (1836-1904). - М., 1952. - С. 60.  
 Лысенков Н. К. Поездка на могилу Н. И. Пирогова: (К предстоящему 2-му Всеукраинскому Съезду Хирургов) // Новый хирургический архив. - 1927. - Т. 13. - Кн. 2 - С. 163-166.  
 Национальный музей-усадьба Н. И. Пирогова. - Экспонат № 2194.  
 Новый хирургический архив. - 1958. - № 3. - С. 122.  
 Привес М. Г. Методы консервации анатомических препаратов. - М., 1956. - С. 99.  
 Протоколы и труды Русского хирургического общества Пирогова за 1886 и 1887 гг. - СПб., 1887. - С. 216-217.  
 Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии. - Изд. 2-е. - С.-Петербург, 2008. - С. 67.  
 Труды 1-го Всеукраинского Съезда хирургов. Одесса, 15/IX-19/IX-1926 г. - Днепропетровск, 1927. - С. 282-283.  
 УРЕ. - Вид. 2-е. - К., 1979. - Т. 3. - С. 215.  
 Шкляревский С. С. История болезни Н. И. Пирогова // Врач. - 1882. - № 10. - С. 161.  
 Шевченко Ю. Л., Козовенко М. Н. Музей Н. И. Пирогова. - СПб., 2005. - С. 12, 24.  
 Энциклопедический словарь / Изд.: Ф. А. Брокгауз, И. А. Ефрон. - СПб., 1891. - Т. 24. - С. 759.  
 Энциклопедический словарь / Изд.: Ф. А. Брокгауз, И. А. Ефрон. - СПб., 1901. - Т. 66. - С. 481.

Стаття надійшла до редакції 30.10.2012 р.