

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім. М. ГОРЬКОГО

**УНІВЕРСИТЕТСЬКА КЛІНІКА**

**УНИВЕРСИТЕТСКАЯ КЛИНИКА**

**UNIVERSITY CLINIC**

Науково-практичний журнал

Заснований у 2005 році

**Том 10, №1, 2014 р.**

Редакційно-видавничий відділ  
Донецького національного медичного університету ім. М. Горького

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

**Головні редактори:** Ю.В. ДУМАНСЬКИЙ, В.М. КАЗАКОВ

Е.Ф. БАРИНОВ (*заступник головного редактора*), М.Т. ВАТУТІН, В.К. ГРІНЬ,  
Н.Б. ГУБЕРГРІЦ, В.В. ІВАШЕНКО (*заступник головного редактора*), Г.А. ІГНАТЕНКО,  
В.Г. КЛІМОВИЦЬКИЙ, П.Г. КОНДРАТЕНКО, А.В. МАЛЬЦЕВ, Н.В. НАГОРНА,  
Л.В. НАТРУС (*відповідальний секретар*), К.П. ПАВЛЮЧЕНКО, Т.В. ПРОЦЕНКО,  
І.Є. СЕДАКОВ, О.В. СИНЯЧЕНКО, О.М. ТАЛАЛАЄНКО, В.К. ЧАЙКА, В.І. ЧЕРНІЙ,  
С.П. ЯРОВА

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

О.М. БІЛОВОЛ (Харків), Г.В. БОНДАР (Донецьк), А.В. БОРИСЕНКО (Київ),  
О.П. ВОЛОСОВЕЦЬ (Київ), В.К. ГАВРИСЮК (Київ), Г.В. ДЗЯК (Дніпропетровськ),  
В.Н. ЄФІМЕНКО (Донецьк), В.М. КОВАЛЕНКО (Київ), Г.І. ЛИСЕНКО (Київ),  
С.Ю. МОГЛЕВСЬКИЙ (Донецьк), Н.В. МОМОТ (Донецьк), В.З. НЕТЯЖЕНКО (Київ),  
О.С. НИКОНЕНКО (Запоріжжя), Т.В. ОЛЕЙНИК (Донецьк), Т.О. ПЕТРУШАНКО  
(Полтава), С.М. ПОЛИВОДА (Запоріжжя), О.С. ПРИЛУЦЬКИЙ (Донецьк), Г.П. РУЗІН  
(Харків), К.Г. СЕЛЕЗНЬОВ (Донецьк), С.М. ШАМРАЄВ (Донецьк), М.І. ШВЕД (Тер-  
нопіль)

*Відповідальний за випуск* Л.В. НАТРУС  
*Літературний редактор* А.О. МУСТАФІНА  
*Технічний редактор* Ю.С. НАТРУС

Рекомендовано до видання Вченою радою Донецького державного медичного  
університету ім. М. Горького 28 квітня 2005 року, протокол № 3  
Свідоцтво про реєстрацію: серія КВ № 9237 від 7 жовтня 2004 р.  
Атестовано президією ВАК України: постановою президії ВАК України №1-05/1  
від 10.02.2010р. (бюлетень ВАК № 3, 2010 р.)

ЗАСНОВНИК ЖУРНАЛУ:  
ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім.М.ГОРЬКОГО  
Адреса: 83003, м.Донецьк, пр. Ілліча 16

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ: 83003, м. Донецьк, пр. Дзержинського 43-а  
Тел. 050-178-0-777  
E-mail: Inatrus@mail.ru

© Університетська клініка (ISSN 1819-0464)

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ***К.П. Павлюченко, Е.В. Сорокина***ОБЩЕЕ И МЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТАУРИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ  
МЕМБРАННЫХ СТРУКТУР СЕТЧАТКИ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ ДИАБЕТЕ***Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина*

**Реферат.** Изучено действие таурина при местном и общем применении на функциональное состояние мембранных структур сетчатой оболочки при стрептозотоциновом диабете. Исследования проводили на 2 группах животных. 1 - (основная) получали в корме и в виде инстилляций препараты содержащие таурин и 2 - (контрольная) с обычным рационом питания. Изучали активность свободной формы лизосомального фермента - кислой фосфатазы и энзиматических систем митохондрий (активность сукцинатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, пируват-дегидрогеназы, б-кетодегидрогеназы, НАДН-оксидазы, цитохромоксидазы, АТФ-азы, глутаматдегидрогеназы) через 2 и 6 месяцев. Применение препаратов таурина при стрептозотоциновом диабете существенно повышает лабильность лизосомальных мембран сетчатки. Об этом свидетельствует 15%-е снижение маркерного лизосомального фермента - свободной кислой фосфатазы в цитозоле. Степень нарушения окислительно-восстановительных и транспортных процессов в митохондриях сетчатки при экспериментальном диабете в заметной мере снижена под влиянием таурина.

**Ключевые слова:** экспериментальный диабет, мембранные структуры сетчатой оболочки, таурин.

Проблема сахарного диабета в последнее время становится все более и более значимой.

В Европе более 10 % от общего числа населения болеют сахарным диабетом. Не лучшая картина отмечается и среди населения Украины. Только по зарегистрированным случаям заболеваемости сахарного диабета этот показатель на период 2012 года составил 4,4% от общего населения нашей страны [5,7].

Одним из наиболее частых и прогностически неблагоприятных проявлений сахарного диабета в настоящее время остается диабетическая ретинопатия, которая нередко приводит к значительному снижению зрения, слепоте и инвалидности. Следует отметить, что распространенность диабетической ретинопатии прогрессивно увеличивается от нескольких процентов в группе больных с длительностью течения сахарного диабета менее 2 лет до 98% - при длительности заболевания 15 лет и более. Это обусловлено, в значительной мере тем, что выявление этой патологии на ранней стадии заболевания представляет определенные трудности. Особенно важным фактором является то обстоятельство, что не выяснен окончательно патогенез заболевания при различных формах сахарного диабета и стадиях диабетической ретинопатии, в связи с этим задерживается разработка достаточно эффективных патогенетически обусловленных способов лечения данной патологии [1,4].

Анализ современных достижений в области изучения патогенеза диабетической ретинопатии позволяет выделить наиболее существенные звенья патогенеза этого заболевания. Это, прежде всего процессы гликозилирования белковых, липидных, нуклеопротеидных структур, протекающих в несколько этапов с образованием так называемых конечных продуктов гликозилирования и приводящих к резкому оксидативному стрессу. Вследствие всего этого нарушается регуляция жизненно важных процессов в нейросенсорной и сосудистой системах сетчатки. Нам ранее сообщалось о нарушении окислительно-восстановительных процессов в сетчатке животных при экспериментальном диабете [2,3,9,10].

Исходя из этого, ведется интенсивный поиск средств и способов, замедляющих или ослабляющих, как процессы гликозилирования, так и снижающих степень оксидативного стресса. Наряду с этим разрабатываются пути коррекции регуляторных нарушений метаболических, биофизических и иммунологических процессов, спектр которых при сахарном диабете весьма многообразен [6,8].

В этом аспекте весьма перспективными представляются препараты таурина. Таурин - относительно незаменимая аминокислота, является важным компонентом сетчатки, особенно фоторецепторных клеток и клеток Мюллера. Дефицит этой аминокислоты выявлен при ретинальных дегенерациях [14].

Известно, что таурин способствует улучшению энергетических процессов в хрусталике и других тканях глаза, является важным звеном регуляции электролитного баланса, участвует в метаболических процессах нервной ткани зрительного анализатора. Все это обеспечивает положительный эффект применения средств на основе таурина при возрастных дистрофических процессах в сетчатке, а также травматических повреждениях глазного яблока. В настоящее время в офтальмологии таурин применяется при дистрофических поражениях сетчатки, в том числе наследственных тапето-ретиальных абнотропий, дистрофических заболеваний роговицы, катаракте (старческой, диабетической, травматической, лучевой), а также при травмах роговицы (в качестве стимулятора репаративных процессов) [12].

Имеются экспериментальные данные о воз-

можно благоприятном действии таурина при гипертензии, о влиянии таурина при диабете [11,15].

В этом направлении представляет интерес изучение действие таурина (при местном и общем применении) на сетчатку животных с экспериментальным диабетом

Цель работы — изучить действие таурина на функциональное состояние мембранных структур сетчатки при стрептозотоциновом диабете.

#### М а т е р и а л и м е т о д ы

Исследования проводились на белых крысах линии Вистар весом 190 — 210 г.

При проведении эксперимента были соблюдены рекомендации относительно исследований на животных, принятые международным сообществом при изучении зрения и офтальмологических изысканий.

Диабет вызывали путем инъекции стрептозотоцина (55 мг на 1 кг веса тела, интраперитонеально), уровень сахара в крови колебался от 20 — 25 мМ.

Одна из групп животных опытной группы получала таурин в виде инстилляций препарата «Тауфон» по 1-2 капли пятикратно в оба глаза, начиная с 3 недели развития стрептозотоцинового диабет. В эти же сроки экспериментальные животные получали корм, содержащий 1% таурина [12,14].

По истечению 2-х месяцев развития диабета часть животных, находящиеся в различных условиях эксперимента, а также нормальных крыс (контроль) выводили из опыта путем декапитации с предшествующей анестезией тиопенталом натрия (50 мг препарата на кг веса). Глаза энуклеировали на льду при температуре 0 — 5°C.

Сетчатку немедленно выделяли и помещали в свежеприготовленную охлажденную среду. Сетчатки с двух глаз каждого животного объединяли и суспендировали в буфере, содержащем 20 мМ НЕРЕС-КОН (рН=7,5), 1,5 М MgCl<sub>2</sub>, 0,5 мМ EGTA и 250 мМ сахарозы, а также поливинилпирролидон, обеспечивающий изоонкотичность.

Сетчатки аккуратно гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе с тефлоновым пестиком. Полученный гомогенат центрифугировали при 750g в течение 10 минут при 4 °С для удаления ядер и неразрушенных клеток. Супернатант затем был центрифугирован при 10 000g в течение 15 минут. Полученный осадок субклеточных структур был ресуспендирован и использовался для биохимических анализов: определения белка и активности митохондриальных ферментов. Активность различных форм маркерного лизосомального фермента — кислой фосфатазы в сетчатке определяли с помощью методов спектрофотометрического анализа.

По истечению 6-ти месяцев развития диабета оставшаяся часть животных, все еще находящаяся в различных условиях эксперимента, также выводили из опыта в соответствии с правилами работы с экспериментальными животными. Удаленную сетчатку животных сразу же подвергали вышеописанным экспериментальным действиям.

Принцип метода определения активности кислой фосфатазы основан на определении концентрации свободного органического компонента субстрата — паранитрофенилфосфата, образующегося в результате действия фермента.

Для определения активности кислой фосфатазы в пробирках последовательно смешивали 0,1 мл плазмы крови или экстракта ткани и 1,0 мл субстратно-буферного раствора (0,127 % раствор паранитрофенилфосфата в ацетатном буфере, рН 5,0). Пробирки с реакционным раствором инкубировали точно 30 мин при (37,0 ± 0,5) °С. Реакцию останавливали добавлением 1,0 мл охлажденного до 0 °С 1 Н раствора гидроксида натрия. Измерения оптической плотности исследуемых растворов проводили на спектрофотометре «Specol — 210» в 1- см кювете и длине волны 410 нм. Рассчитывали активность кислой фосфатазы с использованием молярного коэффициента экстинкции, найденного путем экстраполяции по предварительно построенному калибровочному графику и выражали в нкат/г ткани. Коэффициент вариации — 7,8 % [13].

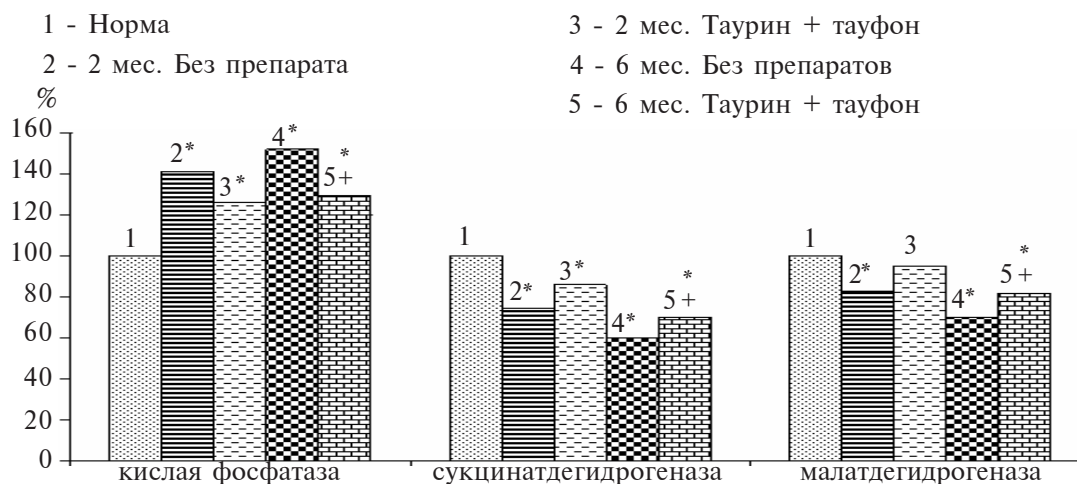
Активность сукцинатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, пируват-дегидрогеназы, б-кетодегидрогеназы, НАДН-оксидазы, цитохромоксидазы, АТФ-азы, глутаматдегидрогеназы определялась с помощью методов спектрофотометрического анализа [13].

Оценку количественных данных проводили путем расчета значения среднего арифметического (X) оцениваемого параметра и ошибки среднего (m). При проведении оценки качественных признаков определяли значение показателя относительной частоты проявления признака (Р %) и его стандартную ошибку (m %). При изучении динамики изменения средних значений в исследуемых группах использовали t-критерий Стьюдента (при нормального закона распределения) или Т-критерий Вилкоксона (в случае закона распределения отличного от нормального) для двух зависимых (связанных) выборок.

#### Р е з у л ь т а т ы и о б с у ж д е н и я

Данные об активности свободной кислой фосфатазы и энзиматических систем митохондриальной сетчатки белых крыс при моделировании стрептозотоцинового диабета и пероральном применении таурина и инстилляций тауфона представлены на рис. 1-3.

Как видно из представленных данных, через 2 месяца развития диабета, активность свободной формы кислой фосфатазы была повышена до (148,8±7,4) нкат/г, что составило 140,9% по сравнению с нормой (105,6±5,2) нкат/г. При применении таурина и тауфона, активность изучаемого фермента составила — (133,1±6,5) нкат/г, 126% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» - 89,4%. Через 6 месяцев эксперимента, активность свободной формы кислой фосфатазы была повышена до (160,5±7,8) нкат/г, что составило 152% по сравнению с нормой. В условиях применения таурина и тауфона, активность фермента составила — (136,7±6,9) нкат/г, 129,5% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» - 85,2% (p<0,05).



**Рис. 1.** Относительные изменения активности кислой фосфатазы (свободная форма), сукцинатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы в сетчатке белых крыс при моделировании стрептозотоцинового диабета и пероральном применении таурина и инстиляции тауфона (в % относительно контрольной группы). \* - уровень значимости  $p < 0,05$  по отношению к контрольной группе; + - уровень значимости  $p < 0,05$  по отношению к группе «Без препарата»

Активность сукцинатдегидрогеназы через 2 месяца развития экспериментального диабета понизилась до  $(67,2 \pm 3,5)$  нкат/г, что составило 74,3% по сравнению с нормой  $(90,5 \pm 4,2)$  нкат/г. В группе животных с применением таурина и тауфона, активность фермента составила  $77,9 \pm 3,8$ , 86,1% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» — 115,9%. Через 6 месяцев, активность сукцинатдегидрогеназы была снижена до  $54,4 \pm 3,3$ , что составило 60,1% по сравнению с нормой. В условиях применения таурина и тауфона, активность сукцинатдегидрогеназы составила  $63,5 \pm 2,3$ , 70,2% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» — 116,7% ( $p < 0,05$ ).

Изучая активность малатдегидрогеназы, можно отметить, что ее активность через 2 месяца развития диабета была снижена до  $(149,6 \pm 6,4)$  нкат/г, что составило 83% по сравнению с нормой  $(180,2 \pm 7,3)$  нкат/г. При применении таурина и тауфона, активность фермента составила  $(171,2 \pm 7,5)$  нкат/г, 95% по сравнению с нормой, по сравнению с группой «без препарата» — 114,4%. Через 6 месяцев эксперимента, активность малатдегидрогеназы была снижена до  $(126,2 \pm 5,4)$  нкат/г, что составило — 70% по отношению к норме. В условиях применения таурина и тауфона, активность фермента составила  $(147,7 \pm 6,3)$  нкат/г, 82% по отношению к норме, а по отношению к группе «без препарата» — 117% ( $p < 0,05$ ).

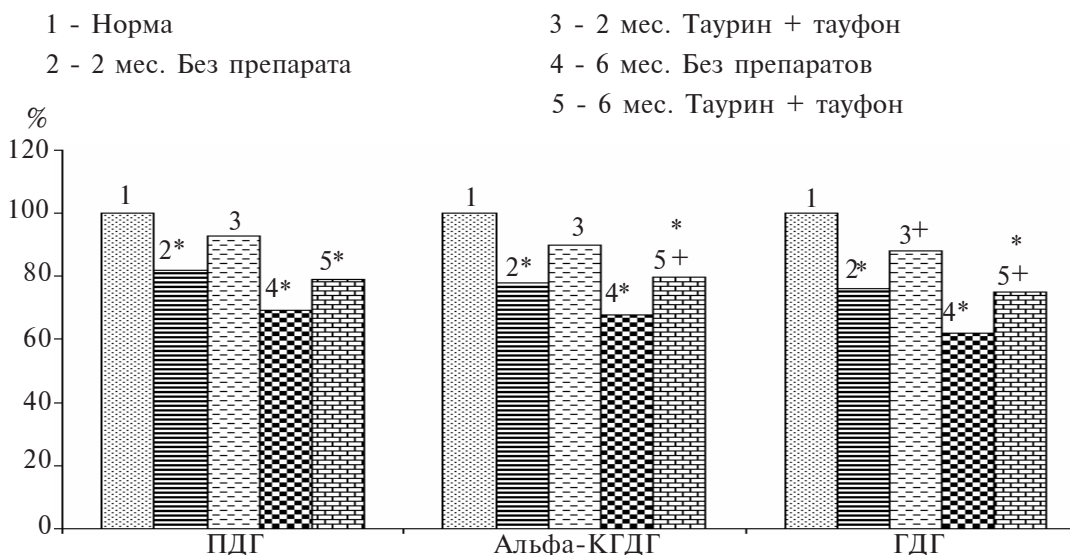
Активность пируватдегидрогеназы через 2 месяца развития экспериментального диабета понизилась до  $(35,7 \pm 1,8)$  мккат/г, что составило — 81,9% по сравнению с нормой  $(43,6 \pm 2,7)$  мккат/г. При применении таурина и тауфона, активность изучаемого фермента составила  $(40,5 \pm 2,2)$  мккат/г, т. е. 92,9% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» — 113,4%. Через 6 месяцев развития диабета, активность пируватдегидрогеназы снизилась до  $(30,2 \pm 2,0)$  мккат/г, что составило — 69,3% по сравнению с нормой. В условиях применения

таурина и тауфона, активность фермента составила —  $(34,4 \pm 2,1)$  мккат/г, т. е. 78,9% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» — 113,9%.

Через 2 месяца эксперимента, активность б-кетоглутаратдегидрогеназы была понижена до  $(23,6 \pm 1,6)$  нкат/г, что составило — 78,1% по сравнению с нормой  $(30,2 \pm 1,5)$  нкат/г. При применении таурина и тауфона, активность фермента составила  $(27,2 \pm 0,9)$  нкат/г, т. е. 90,1% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» — 115,3%. Через 6 месяцев развития диабета у животных, активность б-кетоглутаратдегидрогеназы снизилась до  $(20,5 \pm 1,3)$  нкат/г, что составило — 67,9%. В условиях применения таурина и тауфона, активность изучаемого фермента составила  $(24,2 \pm 1,0)$  нкат/г, т. е. 80,1% по отношению к норме, а по отношению к группе «без препарата» — 118% ( $p < 0,05$ ).

Через 2 месяца развития экспериментального диабета, активность глутаматдегидрогеназы была понижена до  $(38,6 \pm 1,8)$  нкат/г, что составило — 76% по сравнению с нормой  $(50,8 \pm 2,9)$  нкат/г. При применении таурина и тауфона, активность фермента составила  $(44,7 \pm 2,1)$  нкат/г, т. е. 88% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» — 115,8% ( $p < 0,05$ ). Через 6 месяцев развития диабета у животных, активность глутаматдегидрогеназы снизилась до  $(31,5 \pm 1,5)$  нкат/г, что составило — 62%. В условиях применения таурина и тауфона, активность изучаемого фермента составила  $(38,2 \pm 1,4)$  нкат/г, т. е. 75,2% по отношению к норме, а по отношению к группе «без препарата» — 121,3% ( $p < 0,01$ ).

Через 2 месяца развития диабета, активность НАДН-оксидазы была понижена до  $(57,9 \pm 2,2)$  нкат/г, что составило 68% по сравнению с нормой  $(85,2 \pm 4,2)$  нкат/г. При применении таурина и тауфона, активность изучаемого фермента составила  $(73,4 \pm 3,8)$  нкат/г, 86,2% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препара-



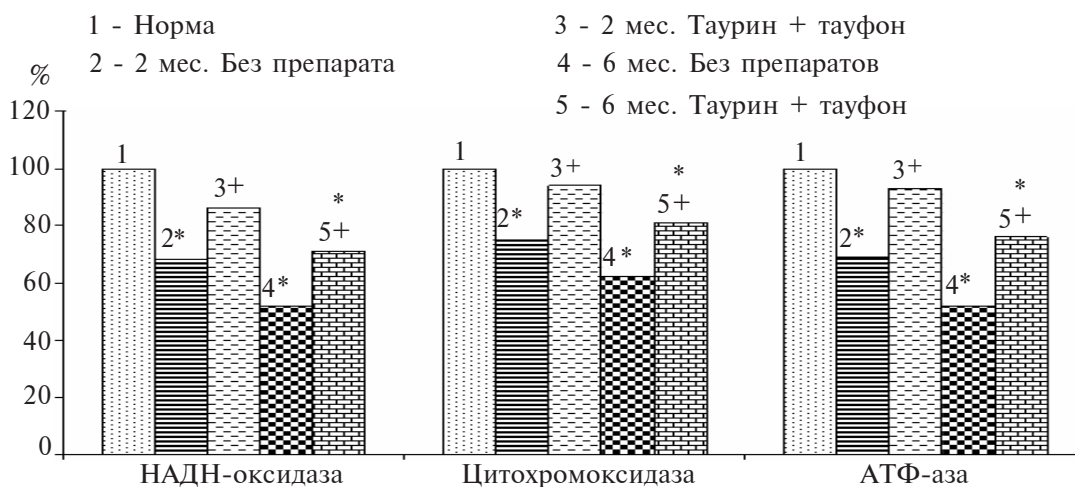
**Рис. 2.** Относительные изменения активности пируватдегидрогеназы (ПДГ), альфа-кетоглутаратдегидрогеназы (альфа-КГДГ) и глутаматдегидрогеназы (ГДГ) в сетчатке белых крыс при моделировании стрептозотоцинового диабета и пероральном применении таурина и инстилляции тауфона (в % относительно контрольной группы). \* - уровень значимости  $p < 0,05$  по отношению к контрольной группе; + - уровень значимости  $p < 0,05$  по отношению к группе «Без препарата».

та» –  $126,8\%$  ( $p < 0,01$ ). Через 6 месяцев эксперимента, активность НАДН-оксидазы была снижена до ( $44,3 \pm 2,3$ ) нкат/г, что составило 52% по сравнению с нормой. В условиях применения таурина и тауфона, активность фермента составила – ( $60,5 \pm 3,4$ ) нкат/г, 71% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» –  $136,6\%$  ( $p < 0,01$ ).

Активность цитохромоксидазы через 2 месяца развития экспериментального диабета понизилась до ( $308,1 \pm 15,2$ ) нкат/г, что составило 75% по сравнению с нормой ( $410,8 \pm 20,4$ ) нкат/г. В группе животных с применением таурина и тауфона, активность фермента составила – ( $386,2 \pm 17,2$ ) нкат/г, 94% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» –  $125,3\%$  ( $p < 0,01$ ). Через 6 месяцев, активность цитохромоксидазы

была снижена до ( $255,6 \pm 12,5$ ) нкат/г, что составило 62,2% по сравнению с нормой. В условиях применения таурина и тауфона, активность цитохромоксидазы составила – ( $332,7 \pm 16,7$ ) нкат/г, 81% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» –  $130,2\%$  ( $p < 0,01$ ). Изучая активность АТФ-азы, можно отметить, что ее активность через 2 месяца развития диабета была снижена до ( $19,6 \pm 1,2$ ) мккат/г, что составило 69% по сравнению с нормой ( $28,4 \pm 1,8$ ) мккат/г. При применении таурина и тауфона, активность фермента составила – ( $26,4 \pm 1,5$ ) мккат/г, 93% по сравнению с нормой, а по сравнению с группой «без препарата» –  $134,7\%$  ( $p < 0,01$ ).

Через 6 месяцев эксперимента, активность АТФ-азы была снижена до ( $14,7 \pm 0,9$ ) мккат/г, что составило –  $51,8\%$  по отношению к норме. В



**Рис. 3.** Относительные изменения активности НАДН-оксидазы, цитохромоксидазы и АТФ-азы в сетчатке белых крыс при моделировании стрептозотоцинового диабета и пероральном применении таурина и инстилляции тауфона (в % относительно контрольной группы). \* - уровень значимости  $p < 0,05$  по отношению к контрольной группе; + - уровень значимости  $p < 0,05$  по отношению к группе «Без препарата».

условиях применения таурина и тауфона, активность фермента составила –  $(21,6 \pm 1,3)$  мккат/г, 76,1% по отношению к норме, а по отношению к группе «без препарата» – 146,9% ( $p < 0,001$ ).

Обобщая результаты проведенного исследования, необходимо отметить ряд важных моментов в специфике действия таурина на мембранные структуры сетчатки при экспериментальном сахарном диабете.

Применение таурина в наших условиях в значительной мере повышало стабильность лизосомальных мембран как через 2 мес, так и через 6 мес развития стрептозотоцинового диабета.

Особенно важным элементом в действии таурина представляется его защитное действие на ферментные системы митохондрий при диабете. Степень инактивации окислительно-восстановительных ферментов и энергетического обмена (АТФазы) в сетчатке животных, получавших таурин нарушается в значительно меньшей степени по сравнению с группой диабетических животных не получавших таурин.

Таким образом, проведенные исследования четко доказали положительное мембраностабилизирующее и метаболическое влияние таурина на сетчатку при сахарном диабете.

Таким образом, применение препаратов таурина при стрептозотоциновом диабете существенно повышает лабильность лизосомальных мембран сетчатки. Об этом свидетельствует 15%-е снижение маркерного лизосомального фермента – свободной кислой фосфатазы в цитозоле. Степень нарушения окислительно-восстановительных и транспортных процессов в митохондриях сетчатки при экспериментальном диабете в заметной мере снижена под влиянием таурина.

К.Р. Pavlyuchenko, E.V. Sorokina

### **General and local action of taurine on functional state of the membrane structures of the retina in streptozotocin-induced diabetes**

The effect of taurine in the local and general application on the functional state of the membrane structures in the retina in streptozotocin diabetes was investigated. Studies were carried out on two groups of animals 1 - (main) received preparations containing taurine in the feed and in the form of instillation, and 2 - (control) had the usual diet. The activity of the freeform of lysosomal enzyme - alkaline phosphatase enzyme systems and mitochondria (activity of succinate dehydrogenase, malate dehydrogenase, pyruvate dehydrogenase,  $\beta$ -ketodehydrogenase, NADH oxidase, cytochrome oxidase, ATPases, glutamate) was studied in 2 and 6 months. The application of taurine preparations in streptozotocin diabetes significantly increases the lability of the lysosomal membrane of the retina. 15% in marker reduction of lysosomal enzyme - free acid phosphatase in the cytosol confirms it. The degree of disruption of redox and transport processes in the mitochondria of the retina in experimental diabetes is greatly reduced under the influence of taurine (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 3-8).

**Key words:** experimental diabetes, the membrane structures of the retina, taurine.

К.П. Павлюченко, О.В. Сорокина

### **Загальна і місцева дія таурину на функціональний стан мембранних структур сітківки при стрептозотоциновому діабеті**

Вивчено дію таурину при місцевому та загальному застосуванні на функціональний стан мембранних структур сітчастої оболонки при стрептозотоциновому діабеті. Дослідження проводили на 2 групах тварин-1 - (основна) отримували в кормі і у вигляді інстиляцій препарати які містять таурин і 2 - (контрольна) із звичайним раціоном харчування. Вивчали активність вільної форми лизосомального ферменту - кислої фосфатази і ензиматичних систем митохондрій (активність сукцинатдегідрогенази, малатдегідрогенази, піруват-дегідрогенази,  $\beta$ -кетодегідрогенази, НАДН-оксидази, цитохромоксидази, АТФ-ази, глутамат-дегідрогенази) через 2 і 6 місяців. Застосування препаратів таурину при стрептозотоциновому діабету істотно підвищує лабільність лизосомальних мембран сітківки. Про це свідчить 15%-е зниження маркерного лизосомального ферменту - вільної кислої фосфатази в цитозолі. Ступінь порушення окислювально-відновних і транспортних процесів в митохондріях сітківки при експериментальному діабеті помітно мірою знижено під впливом таурину (Університетська клініка. — 2014. — Т.10, №1. — С. 3-8).

**Ключові слова:** експериментальний діабет, мембранні структури сітчастої оболонки, таурин.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. *Веселовська З.Ф.* Діагностика доклінічної стадії та прогнозування прогресування діабетичної ретинопатії / З.Ф. Веселовська, Т.В. Кіндій // Офтальмол. журн. — 2001. — №1. — С. 13-16.
2. *Гладуш Т.И.* Исследование нарушений функционального состояния митохондриальных структур сетчатки при экспериментальном диабете и возможности их коррекции / Т.И. Гладуш, Е.И. Байдан // Офтальмол. журн. - 2009. - №2. - С. 92-97.
3. *Гладуш Т.И.* Исследование стабильности лизосомальных мембран сетчатки белых крыс со стрептозотоциновым диабетом в условиях медикаментозного воздействия (ацетилцистеином, флавоноидом и таурином) / Т.И. Гладуш, Е.И. Байдан // Офтальмол. Журн. - 2010. - № 4. - С. 60-64.
4. *Гогіна .Ф.* Діабетичні ангіо-, ретіно-, нейропатії: патогенез, клініка, лікування / І.Ф. Гогіна, Л.В. Андрію, О.Є. Огранович // - Львів: Ліга пресс. — 2000. — 186 с.
5. *Дедов И.И.* Сахарный диабет, ретинопатия, нефропатия. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Т.М. Миленккая / / - М.: Медицина, 2001. — 175 с.
6. *Евграфов В.Ю.* Диабетическая ретинопатия: патогенез, диагностика, лечение. / Евграфов В.Ю. // автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1996. — 47 с.
7. *Крыжановская Т.В.* Патогенетические аспекты реабилитации больных диабетической ретинопатией / Т.В. Крыжановская // Матер. 2-ой Межд. Конф. «Современные аспекты сосудисто-эндокринных заболеваний органа зрения». — К., 2005. — С. 73-74.
8. *Леус Н.Ф.* Метаболические механизмы развития и перспективы медикаментозного лечения диабетической ретинопатии / Н.Ф. Леус // Офтальмол. журн. — 2003. - № 5. — с. 75-80.
9. *Мальцев Е.В.* Диабетическая ретинопатия, механизмы развития / Е.В. Мальцев, С.С. Родин, С.Н. Черняева / / Офтальмол. журн. — 2003. — № 2. — С. 82-88.
10. *Павлюченко К.П.* Состояние мембранных структур сетчатки при экспериментальном стрептозотоциновом

- диабете /К.П. Павлюченко, Е.В. Сорокина // Ювілейна науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів 20-21 листопада 2013 року : збірник праць.- Київ, 2013 С.238-239.
11. *Arany E.* Taurine supplements in early life altered islet morphology, decreased insulinitis and delayed the onset of diabetes in non-obese diabetic rats/ E. Arany, B. Strutt, P. Romanus // *Diabetologia.*-2004.-Vol.47.-P.1831-1837.
  12. *Balkan J.*, Improving effect of dietary taurine supplementation on the oxidative stress and lipid levels in the plasma, liver and aorta of rabbit fed on a high-cholesterol diet / J. Balkan, O. Kanbagli, A. Hatipoglu // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2002. – Vol. 66. - № 8. – P. 1755-1758.
  13. *Bergmeyer H.U.* Methoden der enzymatischen Analyse / H.U. Bergmeyer // – Herausgegeben von H. U. Bergmeyer. – Berlin. – 1986. – S. 2198 – 2203.
  14. *Birdsall T.C.* Therapeutic applications of taurine /T.C. Birdsall // *Altern. Med. Rev.* - 1998. - Vol. 3. - №2. - P. 128-136.
  15. *Di Leo M.A.S.* Long-term taurine supplementation reduces mortality rate in streptozotocin-induced diabetic rats / M.A.S. Di Leo, S.A. Santini, N. Gentiloni Silveri // *Amino Acids.* – 2004. – Vol. 27. – P. 187-191.

Надійшла до редакції: 12.01.2014



А.К. Бортникова, Т.И. Панова

## ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ГЛИКЕМИИ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ УТИЛИЗАЦИИ ГЛЮКОЗЫ ТКАНЯМИ МОЗГА У АЛКОГОЛЬЗАВИСИМЫХ КРЫС

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина

**Реферат.** С целью выяснения способности тканей алкоголизованных крыс утилизировать глюкозу в условиях гликемии разной степени выраженности определяли артериовенозную разницу по глюкозе для мозга (*arteria carotis communis – confluens sinuum*) и для всего организма в целом (*arteria carotis communis – vena femoralis*) натощак и через 30 минут после глюкозной нагрузки (0,33 мл 20 % глюкозы, внутривенно) у 30 алкоголизованных и 20 контрольных крыс. С целью выяснения возможности обратимости нарушений углеводного метаболизма 10 алкоголизованных и 10 контрольных крыс получали принудительное усиленное углеводное питание (1 мл 40 % крахмального киселя, *per os*, 3 раза в день, 30 дней). Натощак у контрольных крыс ( $n = 10$ ) артериовенозная разница по глюкозе составила: для мозга –  $0,7 \pm 0,1$  ммоль/л, для всего организма –  $0,5 \pm 0,1$  ммоль/л; а у алкоголизованных животных ( $n = 10$ ):  $0,2 \pm 0,1$  ммоль/л и  $0,4 \pm 0,1$  ммоль/л, соответственно. После глюкозной нагрузки артериовенозная разница была у контрольных крыс: для мозга –  $0,8 \pm 0,1$  ммоль/л, для всего организма –  $0,9 \pm 0,1$  ммоль/л; а у алкоголизованных животных:  $0,2 \pm 0,1$  ммоль/л и  $0,7 \pm 0,1$  ммоль/л, соответственно. Метаболическая коррекция уровня гликемии путём усиленного питания приводила к увеличению утилизации глюкозы не всегда. У здоровых крыс ( $n = 10$ ) повышалась артериовенозная разница только для всего организма ( $0,9 \pm 0,1$  ммоль/л), но не для мозга ( $0,7 \pm 0,1$  ммоль/л), что свидетельствует о жёстком гомеостазе мозга. А у алкогользависимых животных ( $n = 10$ ) артериовенозная разница повышалась и для мозга ( $0,6 \pm 0,1$  ммоль/л), и для всего организма ( $0,5 \pm 0,1$  ммоль/л). Делается вывод о снижении при алкоголизме способности тканей, особенно нервной, утилизировать глюкозу. Выдвигается предположение, что причина этого – в снижении активности ферментов гликолиза. Вероятно, «нарушения углеводного метаболизма при алкоголизме носят обратимый характер. Усиленная углеводная диета способствует восстановлению нормогликемии и усвоению глюкозы из крови».

**Ключевые слова:** артериовенозная разница по глюкозе для мозга и всего организма, метаболическая коррекция гликемии, алкогользависимые крысы

В серии экспериментов на алкогользависимых крысах мы накопили ряд сведений, уточняющих и дополняющих существующие представления о нарушениях углеводного метаболизма при алкоголизме. А именно: ткани, особенно нервная, снижают потребление глюкозы не только в условиях гипогликемии, но даже и в условиях искусственной краткосрочной гипергликемии (определено по уменьшению артериовенозной разницы по глюкозе) [3]; мозг начинает потреблять глюкозы даже меньше, чем другие ткани (определено по артериовенозной разнице по глюкозе) [3]; глюкоза теряет свои гедонические свойства (определено по отказу крыс от глюкозы в пище в условиях свободного выбора) [2]; потребление алкоголя обратно пропорционально потреблению глюкозы (определено по предпочтению разных видов питья в условиях

свободного выбора) [2]; степень выраженности кетоза прямо пропорциональна продолжительности алкоголизации [9]. Также мы в течение 30 дней корректировали уровень гликемии у алкогользависимых крыс путём ежедневного, трижды в сутки, принудительного перорального введения по 1 мл 40 % киселя из крахмала. Обнаружили, что это способствовало снижению кетонурии, снижению добровольного потребления раствора этанола и повышению потребления воды и раствора глюкозы в условиях свободного выбора, по сравнению с контрольными животными [9].

Эти наблюдения позволили нам сформулировать две рабочие гипотезы. Первая: в условиях длительной алкогольной гипогликемии мозг не просто переходит на питание кетоновыми телами, но он утрачивает способность утилизировать глюкозу. Более того, мозг становится зависим от кетоновых тел, поэтому фактически алкогольная зависимость, по своей сути – это метаболическая зависимость от кетоновых тел. Вторая гипотеза: наблюдаемые метаболические изменения при алкоголизме носят обратимый характер.

Цель работы: выяснить возможность восстановления нарушенной способности тканей алкогользависимого организма утилизировать глюкозу.

Для этого мы определяли артериовенозную разницу по глюкозе в условиях моделирования разных уровней гликемии длительно и кратковременно.

Поскольку изначально перестройка углеводного метаболизма в алкогользависимом организме провоцируется длительной гипогликемией [1], то дизайн нашего эксперимента базируется на идее от обратного: мы моделировали нормогликемию в течение продолжительного времени. Достигали этого с помощью усиленного принудительного питания крыс. Кратковременную гипергликемию моделировали с помощью внутривенного введения глюкозы.

### Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 50 самцах белых крыс массой 200 - 250 г в условиях вивария с принудительной вентиляцией и поддерживаемой температурой 17 - 22°C.

20 крыс составили контрольную группу и 30 – экспериментальную.

Животные экспериментальной группы предварительно в течение 16 недель подвергались принудительной алкоголизации 10 % этанолом.

Контрольные животные всё это время содержались на обычном питьевом и пищевом рационе

для грызунов при свободном доступе к кормушкам и поилкам.

После окончания принудительной 16-недельной алкоголизации все животные (и контрольные, и экспериментальные) находились в условиях свободного выбора пищи и питья. При этом обе группы были разделены на подгруппы, по 10 особей в каждой.

Животные первых подгрупп послужили контролем в своих группах. Их сразу вывели из эксперимента, предварительно исследовав кровь на содержание глюкозы.

Животным вторых подгрупп в течение 30 дней ежедневно три раза в день с интервалом 5 часов с помощью шприца без иглы вводили *per os* 1 мл заваренного киселя из 40 % крахмала (в пересчёте на глюкозу – это 2,0 г/кг веса животного). Выбор крахмала обусловлен тем, что этот сложный полисахарид с разветвлённой цепью в желудочно-кишечном тракте крысы расщепляется достаточно долго, образовавшаяся глюкоза всасывается постепенно, что обеспечивает поддержание стабильного уровня глюкозы в крови длительное время и не провоцирует перенапряжение инсулярного аппарата. Фактически пероральное введение густого киселя из крахмала можно приравнять к усиленному питанию углеводами (усиленной углеводной диете). Алкоголизированным животным третьей подгруппы в течение 30 дней после окончания принудительной алкоголизации гипогликемию не корректировали, они также служили контролем для второй подгруппы алкоголизированных животных.

Для выяснения степени утилизации глюкозы мозгом определяли концентрацию этой молекулы в артериальной крови, взятой из общей сонной артерии (*a. carotis communis*), и в венозной крови, взятой из слияния синусов мозга (*confluens sinuum*). Для оценки утилизации глюкозы организмом в целом выясняли артериовенозную разницу между артериальной кровью из *a. carotis communis* и венозной кровью из бедренной вены (*v. femoralis*). Пользовались анатомическим атласом крысы [8].

Из каждого сосуда взятие крови осуществляли дважды: утром натощак и через 30 минут после моделирования краткосрочной гипергликемии. Краткосрочную гипергликемию моделировали путём введения в *v. femoralis* 0,33 мл 20 % глюкозы (из расчёта 1,65 мл на 100 г веса животного) со скоростью 0,5 мл/мин. Такое количество глюкозы (0,33 г/кг) соответствует внутривенному тесту для определения толерантности организма к глюкозе.

Чтобы животные были в состоянии натощак, накануне вечером из клеток убирали кормушки.

Взятие крови осуществляли в остром эксперименте, под тиопенталовым наркозом, 90 мг/кг.

Были соблюдены требования Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются в исследовательских и других научных целях, и постановления Первого национального конгресса по биоэтике [4].

Уровень глюкозы в цельной крови определяли с помощью глюкометра и тест-полосок

(Longevita, Великобритания). Чувствительность метода 0,1 ммоль/л. Предварительно провели калибровочное исследование, определяя уровень глюкозы в одних и тех же образцах крови ( $n = 20$ ) с помощью глюкометра и глюкозооксидантным методом с использованием стандартных наборов (Lachema) в биохимической лаборатории Университетской клиники ДонНМУ. Расхождений в результатах, с точностью до 0,1 ммоль/л, выявлено не было.

Авторы выражают благодарность проф., д.мед.н. Натрус Л.В. и коллективу биохимической лаборатории Университетской клиники ДонНМУ за оказанное содействие в проведении калибровочных экспериментов.

При обработке результатов использовали пакет MedStat [6].

Так как распределение значений уровня глюкозы в крови не отличалось от нормального, то были применены параметрические методы статистического анализа. Для представления данных в работе приводится среднее значение уровня глюкозы в крови  $\bar{X}$  (ммоль/л) и стандартное отклонение  $s$ , с указанием доверительных интервалов (ДИ).

В ходе дисперсионного анализа были проведены парные сравнения средних в выборках, с использованием критерия Стьюдента, и сравнения с контрольной группой, с использованием критерия Даннета.

#### Результаты и обсуждения

Для удобства рассмотрим полученные результаты содержания глюкозы в крови: 1) отдельно в каждой подгруппе; 2) отдельно натощак и после внутривенной глюкозной нагрузки.

1 подгруппа контрольной группы здоровых крыс

У здоровых животных контрольной группы содержание глюкозы натощак в артериальной крови колебалось в пределах от 6,5 до 8,3 ммоль/л, составляя в среднем  $7,5 \pm 0,6$  ммоль/л. В венозной крови уровень глюкозы был ниже: в *confluens sinuum*  $6,8 \pm 0,6$  ммоль/л, а в *v. femoralis*  $7,0 \pm 0,6$  ммоль/л. Таким образом, артериовенозная разница по глюкозе для мозга лежала в пределах 0,5-0,8 ммоль/л, а для всего организма в целом – в пределах 0,3-0,6 ммоль/л (табл.1).

Для сравнения, другие исследователи получили следующие показатели потребления глюкозы мозгом: 4,5-5,3 мг/100 г ткани в минуту [5]; 9% (0,5 ммоль/л) [5]; 13,1 мг/100 мл крови [10]; 0,054 мг/1г мозга/мин [10]; 0,30 мкмоль/г/мин [10];  $0,508 \pm 0,063$  ммоль/г в минуту [13]; 0,8 ммоль/л [7]. Все эти величины выражены в разных единицах измерения, но если их пересчитать на ммоль/л, то они близки или совпадают с нашими данными.

При сравнении значений артериовенозной разницы по глюкозе для мозга и для всего организма были выявлены статистически значимые различия,  $p < 0,001$ . В нашем эксперименте для каждого отдельно взятого животного разница в утилизации глюкозы мозгом и организмом в целом составляла 0,1-0,3 ммоль/л. Из этого можно сделать вывод, что мозг потребляет глюкозу активнее, чем другие ткани.

**Таблица.** Влияние 30-дневного усиленного питания крахмалом на усвоение глюкозы мозгом и организмом в целом у интактных и алкогользависимых крыс.

Группа	Подгруппа	Условия взятия крови	Концентрация глюкозы в крови разных сосудов, ммоль/л			Артериовенозная разница, ммоль/л	
			Arteria carotis communis	Confluens sinuum	Vena femoralis	Мозга	Общая
Интактные	Изначально, n = 10	Натошак	7,5±0,6	6,8±0,6	7,0±0,6	0,7±0,1	0,5±0,1
		Глюкозная нагрузка	9,1 ±0,8 <sup>#</sup>	8,3±0,8 <sup>#</sup>	8,2±1,4 <sup>#</sup>	0,8±0,1 <sup>#</sup>	0,9±0,1 <sup>#</sup>
	Через 30 дней усиленного питания крахмалом, n = 10	Натошак	7,6±0,3	6,9±0,5	7,1±0,4	0,7±0,2	0,7±0,3 <sup>*</sup>
		Глюкозная нагрузка	9,8±0,4 <sup>#</sup>	9,0±0,6 <sup>#</sup>	8,9±0,3 <sup>#</sup>	0,8±0,1 <sup>#</sup>	0,9±0,3 <sup>#</sup>
	Через 16 недель алкоголизации, n = 10	Натошак	3,4±0,3 <sup>*</sup>	3,2±0,3 <sup>*</sup>	3,0±0,4 <sup>*</sup>	0,2±0,1 <sup>*</sup>	0,4±0,1 <sup>*</sup>
		Глюкозная нагрузка	5,0±0,4 <sup>**</sup>	4,8±0,4 <sup>**</sup>	4,3±0,3 <sup>**</sup>	0,2±0,1 <sup>*</sup>	0,7±0,1 <sup>**</sup>
Алкоголи- зированные	Через 30 дней после отмены алкоголя и начала питания крахмалом, n = 10	Натошак	6,4±0,6 <sup>*!</sup>	5,8±0,6 <sup>*!</sup>	5,8±0,5 <sup>*!</sup>	0,6±0,2 <sup>*!</sup>	0,5±0,1 <sup>!</sup>
		Глюкозная нагрузка	8,4±0,4 <sup>*!</sup>	7,7±0,5 <sup>*!</sup>	7,5±0,3 <sup>*!</sup>	0,7±0,3 <sup>*!</sup>	0,9±0,2 <sup>*!</sup>
	Через 30 дней после отмены алкоголя, но без питания крахмалом, n = 10	Натошак	4,8±0,5 <sup>*!</sup>	4,6±0,4 <sup>*!</sup>	4,4±0,4 <sup>*!</sup>	0,2±0,1 <sup>*</sup>	0,4±0,2 <sup>*</sup>
		Глюкозная нагрузка	6,8±0,6 <sup>**!</sup>	6,6±0,3 <sup>**!</sup>	6,1±0,5 <sup>**!</sup>	0,2±0,2 <sup>*</sup>	0,7±0,1 <sup>**</sup>

*Примечание:* \* – статистически значимые различия, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (здоровых крыс); <sup>#</sup> – статистически значимые различия показателей до и после глюкозной нагрузки внутри одной группы; <sup>!</sup> – статистически значимые различия, по сравнению с аналогичными показателями крыс экспериментальной группы, 1 подгруппы (через 16 недель алкоголизации).

Введение глюкозы приводило к повышению концентрации глюкозы в артериальной крови до 9,1±0,8 ммоль/л. Соответственно, и в венозной крови также наблюдалось повышение: в *confluens sinuum* до 8,3±0,8 ммоль/л, а в *v. femoralis* до 8,2±0,8 ммоль/л. Таким образом, после глюкозной нагрузки у здоровых животных контрольной группы артериовенозная разница для мозга статистически значимо ( $p < 0,001$ ) возросла, в среднем на 0,1 ммоль/л, по сравнению с пробами натошак, и составила 0,8±0,1 ммоль/л. Увеличение артериовенозной разницы по глюкозе для мозга в условиях гипергликемии наблюдали и другие авторы [16].

Усвоение глюкозы организмом в целом в результате глюкозной нагрузки осуществилось в большей степени: артериовенозная разница возросла ( $p < 0,001$ ), по сравнению с пробами натошак, с 0,5±0,1 ммоль/л до 0,9±0,1 ммоль/л, т.е. в среднем показатели увеличились на 0,4 ммоль/л и

находились в пределах 0,8-1,0 ммоль/л. Иными словами, теперь мозг потреблял глюкозу даже в меньшей мере, чем организм в целом, что является парадоксальным.

Моделирование кратковременной гипергликемии дало нам возможность оценить способность мозга и других тканей утилизировать избыток энергетического субстрата – глюкозы и переходить на иной, более высокий, уровень функционирования.

Очевидно, что более полная утилизация глюкозы организмом в целом происходила под действием выброса инсулина, спровоцированного глюкозной нагрузкой. Известно, что инсулин в 20 раз повышает транспорт молекулы глюкозы через мембрану внутрь клеток благодаря активации переносчиков для глюкозы – глюкокиназы и гексокиназы [1]. Но инсулин оказывает своё действие только на клетки, на мембранах которых есть инсулиновые рецепторы: это мышцы,

печень и жировая ткань (в этих тканях глюкоза либо депонируется в виде гликогена, либо трансформируется в жирные кислоты); и совершенно не влияет на клетки мозга, поскольку у них нет рецепторов к инсулину. Вероятно, поэтому артериовенозная разница для мозга увеличилась в меньшей степени: всего на  $0,1$  ммоль/л; а причина этого увеличения – простое увеличение градиента концентрации глюкозы между кровью и мозгом.

2 подгруппа контрольной группы интактных крыс – после 30-дневного введения крахмала

Длительное, на протяжении 30 дней, усиленное питание густым киселем из крахмала у здоровых крыс не привело к статистически значимому изменению гликемии натошак: в *a. carotis communis* она оставалась на уровне  $7,6 \pm 0,3$  ммоль/л,  $p=0,126$ ; в *confluens sinuum*  $6,9 \pm 0,5$  ммоль/л,  $p=0,454$ , а в *v. femoralis*  $7,1 \pm 0,4$  ммоль/л,  $p=0,233$ . Артериовенозная разница по глюкозе для мозга тоже не изменилась, сохраняя значения  $0,7 \pm 0,2$  ммоль/л,  $p=0,766$ . Но артериовенозная разница для целого организма выросла в среднем на  $0,2$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) и достигла такого же значения, как аналогичный показатель для мозга:  $0,7 \pm 0,3$  ммоль/л. Характер таких изменений указывает на напряжение инсулярного аппарата и усиленную секрецию инсулина, что обеспечивает, во-первых, увеличение поглощения глюкозы мышцами и печенью, но не мозгом, и, во-вторых, сохранение нормогликемии, несмотря на углеводную нагрузку. Сохранение артериовенозной разницы для мозга на прежнем уровне, характерном для обычного режима питания, лишний раз свидетельствует о жёстком гомеостазе этого органа и о мощных регуляторных механизмах, обеспечивающих этот гомеостаз. Причём эти механизмы не контролируются инсулином.

Внутривенная глюкозная нагрузка у этих животных, как и следовало ожидать, провоцировала гипергликемию: в *a. carotis communis* – до  $9,8 \pm 0,4$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ; в *confluens sinuum* – до  $9,0 \pm 0,6$  ммоль/л,  $p < 0,001$ , а в *v. femoralis*  $8,9 \pm 0,3$  ммоль/л,  $p < 0,001$ . Любопытно, что степень утилизации глюкозы тканями, хотя и повысилась по сравнению с показателями натошак, но не превысила аналогичные показатели при глюкозной нагрузке у обычных здоровых животных, не подвергавшихся дополнительному усиленному питанию. А именно: по сравнению с показателями натошак, артериовенозная разница для мозга повысилась в среднем на  $0,1$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) и составляла  $0,8 \pm 0,1$  ммоль/л, а для целого организма – на  $0,2$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) и составляла  $0,9 \pm 0,3$  ммоль/л.

Видимо, для мозга величину глюкозы  $0,8 \pm 0,1$  ммоль/л следует считать той максимальной, которую мозг способен усвоить (даже в экстремальных ситуациях). Аналогично, для всех остальных тканей величину  $0,9 \pm 0,2$  ммоль/л следует считать той предельной, усвоение которой может обеспечить максимально функционирующий инсулярный аппарат. Под экстремальной ситуацией мы понимаем глюкозную нагрузку на фоне принудительной гиперфагии.

Переходя к обсуждению результатов в экспериментальной группе, заметим, что факт наличия сформированной алкогольной зависимости у крыс устанавливали по предпочтению раствора этанола в условиях свободного выбора между чистой питьевой водой, 10 % этанолом [2, 9].

1 подгруппа алкоголизованных крыс – через 16 недель принудительной алкоголизации

У предварительно алкоголизованных животных экспериментальной группы натошак наблюдалась стабильная гипогликемия: в *a. carotis communis* –  $3,4 \pm 0,3$  ммоль/л; в *confluens sinuum* –  $3,2 \pm 0,3$  ммоль/л; в *v. femoralis* –  $3,0 \pm 0,4$  ммоль/л. (Степень гипогликемии до определённых пределов была пропорциональна длительности алкоголизации и степени алкогольной зависимости [2, 9]). Также зафиксировано снижение артериовенозной разницы по глюкозе, по сравнению со значениями у крыс контрольной группы: для мозга – до  $0,2 \pm 0,1$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), и для всего организма в целом – до  $0,4 \pm 0,1$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Отсюда видно, что алкоголизованный мозг потребляет глюкозы не просто меньше, чем здоровый мозг, но даже меньше, чем другие ткани. Это указывает, что в мозге под влиянием алкогольной гипогликемии происходят глубокие кардинальные перестройки метаболизма.

Введение глюкозы в *v. femoralis*, как и следовало ожидать, привело к повышению уровня гликемии, по сравнению с пробами натошак: в *a. carotis communis* – до  $5,0 \pm 0,4$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ; в *confluens sinuum* – до  $4,8 \pm 0,4$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ; в *v. femoralis* – до  $4,3 \pm 0,3$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ; к повышению артериовенозной разницы для всего организма в целом до  $0,7 \pm 0,1$  ммоль/л,  $p < 0,001$ . Но оказалось, что это не приводило к повышению артериовенозной разницы для мозга: она оставалась на уровне  $0,2 \pm 0,1$  ммоль/л,  $p=0,643$  (табл.1). Поскольку кратковременное восстановление нормогликемии не привело к нормализации усвоения глюкозы мозгом, это позволяет думать, что при алкоголизме причина снижения утилизации глюкозы мозгом – не гипогликемия, а неспособность самого мозга усваивать этот субстрат. Наиболее вероятная причина, которую можно предположить, – это снижение ферментативной активности гликолиза.

2 подгруппа алкоголизованных крыс – через 30 дней после окончания принудительной алкоголизации и ежедневного введения крахмала

30-дневная интенсивная коррекция углеводного метаболизма у алкогользависимых животных путём употребления больших количеств крахмала привела к двукратному повышению уровня гликемии, т.е. была тенденция к восстановлению нормогликемии. Натошак в *a. carotis communis* глюкозы было  $6,4 \pm 0,6$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ; в *confluens sinuum*  $5,8 \pm 0,6$  ммоль/л,  $p < 0,001$ , и в *v. femoralis* тоже  $5,8 \pm 0,5$  ммоль/л,  $p < 0,001$ . На фоне нормализации гликемии увеличилась и артериовенозная разница для мозга на  $0,4$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), достигнув  $0,6 \pm 0,2$  ммоль/л. И хотя эта величина меньше, чем у здоровых крыс ( $0,7 \pm 0,1$ ),  $p < 0,001$ , но всё-таки больше, чем у алкоголизованных ( $0,2 \pm 0,1$ ),  $p < 0,001$ . Артери-

овенозная разница для целого организма выросла, по сравнению с алкоголизированными животными, на  $0,1$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) и даже достигла своего нормального значения —  $0,5 \pm 0,1$  ммоль/л — такого же, как и у здоровых крыс,  $p = 0,323$  (табл. 1). Несмотря на то, что артериовенозная разница для мозга ещё не достигла своих нормальных значений, а артериовенозная разница для всего организма — уже достигнута, можно думать, что в ходе метаболической углеводной коррекции более быстрыми темпами восстанавливается углеводный обмен мозга, чем других тканей организма. Если учесть, что изначально нарушения метаболизма в мозге были более глубокими и выраженными. Это говорит о высокой пластичности и мощных регуляторных механизмах гомеостаза в мозге.

Внутривенная глюкозная нагрузка, безусловно, привела к повышению гликемии у этих животных по сравнению с пробами натошак: в *a. carotis communis* уровень глюкозы повысился до  $8,4 \pm 0,4$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ; в *confluens sinuum*  $7,7 \pm 0,5$  ммоль/л,  $p < 0,001$ , в *v. femoralis*  $7,5 \pm 0,3$  ммоль/л,  $p < 0,001$ . Но примечательно, что в этих условиях артериовенозная разница для мозга не достигла своей максимально возможной величины (показателей здоровых крыс в условиях глюкозной нагрузки —  $0,8 \pm 0,1$ ),  $p < 0,001$ , а поднялась лишь до нормальных значений натошак  $0,7 \pm 0,3$  ммоль/л,  $p = 0,122$ . И напротив, артериовенозная разница для всего организма достигла своего максимально возможного значения (показателей здоровых крыс в условиях глюкозной нагрузки) —  $0,9 \pm 0,2$  ммоль/л,  $p = 0,084$ . Такая динамика подтвердила наше наблюдение о большей лабильности мышечной и других тканей организма, по сравнению с нервной, в отношении возможностей углеводного обмена. Константы мозга, напротив, минимально меняются в физиологических условиях. Кроме того, эти результаты несут ещё и дополнительную информацию: косвенно они свидетельствуют о том, что использованная нами принудительная углеводная диета не превысила возможности инсулярного аппарата.

3 подгруппа алкоголизированных крыс — через 30 дней после окончания принудительной алкоголизации, но без введения крахмала

Эти животные служили контролем. После окончания принудительной алкоголизации они содержались в стандартных условиях со свободным доступом к пище и питью. Поилки с этанолом были изъяты из клеток. У животных этой группы отмечалась выраженная гипогликемия, повышенное потребление воды, но сниженное потребление пищи; об этом мы сообщали ранее [2, 9]. Тем не менее, за 30 дней, прошедших после отмены алкоголя, уровень гликемии у этих животных повысился, хотя и в меньшей мере, чем у животных, находившихся на принудительном интенсивном углеводном вскармливании. А именно: в *a. carotis communis* уровень глюкозы повысился до  $4,8 \pm 0,5$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ; в *confluens sinuum* — до  $4,6 \pm 0,4$  ммоль/л,  $p < 0,001$ , в *v. femoralis* — до  $4,4 \pm 0,4$  ммоль/л,  $p < 0,001$ . Но артериовенозная разница оставалась такой же

низкой, как и сразу после окончания принудительной алкоголизации, для мозга — на уровне  $0,2 \pm 0,1$  ммоль/л,  $p = 0,235$ , и для всего организма — на уровне  $0,4 \pm 0,2$  ммоль/л,  $p = 0,098$ . Мы затрудняемся трактовать результаты в этой подгруппе однозначно. С одной стороны, увеличение гликемии может говорить о восстановительных процессах, но протекающих с меньшей скоростью и/или в меньшей мере, чем в подгруппе животных, получавших метаболическую коррекцию. А с другой стороны, сохранение артериовенозной разницы на низком уровне может свидетельствовать о стабилизации метаболических нарушений, произошедших ранее, в процессе принудительной алкоголизации.

Кратковременная глюкозная нагрузка у животных третьей подгруппы приводила к повышению концентрации глюкозы в крови: в *a. carotis communis*  $6,8 \pm 0,6$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ; в *confluens sinuum*  $6,6 \pm 0,3$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ; в *v. femoralis*  $6,1 \pm 0,5$  ммоль/л,  $p < 0,001$ . Но артериовенозная разница увеличивалась только для всего организма — до  $0,7 \pm 0,3$  ммоль/л,  $p < 0,001$ . А для мозга артериовенозная разница осталась на прежнем, низком, уровне —  $0,2 \pm 0,2$  ммоль/л. Как следует из вышеизложенного, точно такая же динамика была характерна для алкоголизированных животных первой подгруппы, исследованных сразу после окончания 16 недель принудительной алкоголизации, т.е. на пике алкогольной зависимости. Иными словами, несмотря на то, что в течение 30 дней у крыс в рационе не было этанола — как известно, мощного стимулятора кетоза [1] — мозг не перестроился с утилизации кетоновых тел обратно на утилизацию глюкозы. Это сопоставимо с результатами, полученными нами ранее: кетоз у таких животных сохраняется ещё длительное время после отмены алкоголя [9]. Мы трактуем эти результаты как низкую способность мозга быстро переключаться с одного типа питания на другой. В целом, это говорит о жёстком гомеостазе мозга.

Согласно нашим результатам, у мозга более выраженная реакция на гипогликемию, чем на гипергликемию. Из состояния нормы ( $0,7$  ммоль/л) артериовенозная разница в ответ на гипогликемию уменьшается на  $0,5$  ммоль/л, а в ответ на гипергликемию — повышается всего только на  $0,1$  ммоль/л (это максимальные отклонения). Это свидетельствует о жёстком гомеостазе нервной ткани. Избыток субстрата при гипергликемии для мозга не имеет регулирующего значения и не способен «заставить» мозг утилизировать глюкозы больше, чем ему необходимо в данный момент. Но недостаток энергетического субстрата при гипогликемии сразу приводит к глобальной перестройке на питание другими топливными молекулами — кетоновыми телами. Причём происходит это максимально быстро и выражено, что подчёркивает отсутствие резервных возможностей у мозга сохранять гомеостаз прежними механизмами (за счет гликолиза).

Новизна этой работы в том, что она показала, что мозг не просто перестраивается на утилизацию других топливных молекул (это хорошо

известно), но практически полностью отказывается от утилизации глюкозы. Мы полагаем, что причина — в снижении количества и/или активности ферментов гликолиза («за ненадобностью»). Глобальность перестроек настолько велика, что если на фоне стабильной гипогликемии мы моделировали кратковременную гипер- или нормогликемию, способность мозга утилизировать глюкозу всё равно не возобновлялась (артериовенозная разница сохранялась на прежнем низком уровне).

Общезиологическая трактовка этого явления, вероятно, следующая: глобальные перестройки метаболизма мозга при гипогликемии — это вынужденная мера, необходимая для выживания. А отсутствие выраженных реакций мозга на кратковременную гипергликемию подчёркивает, что такая степень гипергликемии — это относительно физиологическая ситуация, реализующаяся каждый раз после, например, приёма пищи или стрессовой ситуации.

В отличие от мозга, мышечная и другие ткани организма, наоборот, более активно реагируют на гипергликемию (кратковременную и длительную) и менее активно — на гипогликемию. В условиях гипергликемии для них значительно растёт артериовенозная разница по глюкозе (на 0,4 ммоль/л — при кратковременной и на 0,2 ммоль/л — при длительной) — очевидно, что происходит превращение глюкозы в гликоген и/или в жирные кислоты. И, напротив, при длительной гипогликемии артериовенозная разница хотя и уменьшается, но незначительно — всего на 0,1 ммоль/л. Вероятно, несмотря на включение альтернативных путей получения энергии, в этих тканях продолжает активно функционировать и гликолиз.

Вернёмся к обсуждению диапазона изменений артериовенозной разницы в условиях нормо- и гипергликемии. Для мозга этот диапазон чрезвычайно узок: в среднем, от 0,7 ммоль/л до 0,8 ммоль/л. В то время как для других тканей организма размах гораздо больше: в среднем, от 0,5 ммоль/л до 0,9 ммоль/л. Это говорит о том, что мозг даже в состоянии относительного покоя работает практически в максимально интенсивном режиме. Поэтому гипогликемия вызывает резкое снижение активности нервной ткани. Например, хорошо известно о снижении мнестических функций, о когнитивном дефиците у алкоголиков [12]. Это же показано и на животных с алкогольной гипогликемией [15, 17].

О максимально интенсивном режиме работы мозга даже в условиях покоя, и о невозможности повышать свою активность при гипергликемии свидетельствует и тот факт, что в условиях кратковременной гипергликемии мозг поглощает глюкозы даже меньше, чем другие ткани. Хотя при нормогликемии, наоборот, артериовенозная разница по глюкозе для мозга больше, чем для других тканей.

Кроме того, наши исследования показали, что артериовенозная разница по глюкозе, как показатель, в ряде случаев оказался более информативным, чем уровень гликемии, поскольку более

точно отражает состояние метаболического статуса алкогользависимого мозга. Используя биохимический способ определения, эти сведения можно использовать в эксперименте на алкоголизованных животных. А более современные неинвазивные визуализирующие методы, например, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), позволяют это сделать и на человеке [14, 18]. Идея диагностировать алкоголизм и оценивать его стадию по метаболическим характеристикам — не новая. Например, с помощью ПЭТ по гиперосмолярности плазмы можно установить диагноз алкоголизма [11].

Таким образом, мы установили, что метаболические нарушения при алкоголизме в принципе носят обратимый характер. Дополнительная коррекция углеводного обмена путём принудительного обеспечения организма субстратом для этого обмена — глюкозой — значительно ускоряет восстановление. Хотелось бы сделать особый акцент на методической простоте и экономической доступности использованного нами подхода. Дополнительно отметим, что у этих животных уже через 2-3 недели принудительного поддержания нормогликемии наблюдалось уменьшение потребления алкоголя в условиях свободного выбора; об этом мы сообщали ранее [9].

Таким образом, при алкоголизме уменьшается способность тканей, особенно нервной, утилизировать глюкозу. Нарушения углеводного метаболизма при алкоголизме носят обратимый характер. Длительное усиленное питание углеводами ускоряет и облегчает восстановление нормальной способности поглощать глюкозу из крови.

A.K. Bortnikova, T.I. Panova

### **Influence of glycemia correction on restoration of glucose utilization by tissues in alcohol-dependent rats**

In order to determine the ability to utilize glucose by tissues in various degrees of glucose measured arteriovenous difference in glucose for the brain (arteria carotis communis — confluens sinuum) and for the whole body (arteria carotis communis — vena femoralis) fasting and 30 minutes after glucose loading (0,33 ml of 20% glucose, i. v.) at 30 alcoholized and 20 control rats. In order to determine the reversibility of carbohydrate metabolism 10 alcoholized and 10 control rats received forced enhanced carbohydrate food (2 ml of 40% starch jelly, per os, 3 times a day, 30 days). Fasting in control rats (n = 10) arteriovenous difference glucose were: for the brain —  $0,7 \pm 0,1$  mmol/l, for the entire body —  $0,5 \pm 0,1$  mmol/l, while the alcoholized animals (n = 10):  $0,2 \pm 0,1$  mmol/l and  $0,4 \pm 0,1$  mmol/l, respectively. After the glucose load was arteriovenous difference in control rats, for the brain —  $0,8 \pm 0,1$  mmol/l, for the entire organism —  $0,9 \pm 0,1$  mmol/l, while the alcoholized animals:  $0,2 \pm 0,1$  mmol/l and  $0,7 \pm 0,1$  mmol/l, respectively. Metabolic correction of glycemia by increased supply led to an increase in glucose utilization is not always the case. In healthy rats (n = 10) increased arteriovenous differences for the whole organism ( $0,9 \pm 0,1$  mmol/l), but not for the brain ( $0,7 \pm 0,1$  mmol/l), indicating that the hard homeostasis brain. And the alcohol-dependent animals (n = 10) and arteriovenous difference increased to the brain ( $0,6 \pm 0,1$  mmol/l), and for the whole organism ( $0,5 \pm 0,1$  mmol/l). It is concluded that reducing the

ability of the tissues, especially nervous, to utilize glucose as a result of alcoholism. Conjectured that the reason for this – to reduce the activity of enzymes of glycolysis. It is concluded that the disorders of carbohydrate metabolism in alcoholism are reversible. Enhanced carbohydrate diet helps to restore normoglycemia and absorption of glucose from the blood (University clinic. – 2014. – Vol.10, №1. – P. 9-15).

**Keywords:** arteriovenous difference in glucose for the brain and body, the metabolic correction of glycemia, alcohol-dependent rats.

Г.К. Бортнікова, Т.І. Панова

### **Вплив корекції глікемії на відновлення утилізації глюкози тканинами мозку у алкогользалежних шурів**

З метою з'ясування здатності тканинами утилізувати глюкозу в умовах глікемії різного ступеня вираженості визначали артеріовенозну різницю по глюкозі для мозку (*arteria carotis communis* – *confluens sinuum*) і для всього організму в цілому (*arteria carotis communis* – *vena femoralis*) натщесерце і через 30 хвилин після глюкозного навантаження (0,33 мл 20% глюкози, внутрішньовенно) у 30 алкогользованих і 20 контрольних шурів. З метою з'ясування можливості зворотності порушень вуглеводного метаболізму 10 алкогользованих і 10 контрольних шурів отримували примусове посилене вуглеводне харчування (2 мл 40 % крохмального киселю, *per os*, 3 рази на день, 30 днів). Натщесерце у контрольних шурів ( $n = 10$ ) артеріовенозна різниця по глюкозі складала: для мозку –  $0,7 \pm 0,1$  ммоль/л, для всього організму –  $0,5 \pm 0,1$  ммоль/л; а у алкогользованих тварин ( $n = 10$ ):  $0,2 \pm 0,1$  ммоль/л та  $0,4 \pm 0,1$  ммоль/л, відповідно. Після глюкозного навантаження артеріовенозна різниця була у контрольних шурів: для мозку –  $0,8 \pm 0,1$  ммоль/л, для всього організму –  $0,9 \pm 0,1$  ммоль/л; а у алкогользованих тварин:  $0,2 \pm 0,1$  ммоль/л та  $0,7 \pm 0,1$  ммоль/л, відповідно. Метаболічна корекція глікемії шляхом посиленого харчування приводила до збільшення утилізації глюкози не завжди. У здорових шурів ( $n = 10$ ) підвищувалася артеріовенозна різниця тільки для всього організму ( $0,9 \pm 0,1$  ммоль/л), але не для мозку ( $0,7 \pm 0,1$  ммоль/л), що свідчить про жорсткий гомеостаз мозку. А у алкогользалежних тварин ( $n = 10$ ) артеріовенозна різниця підвищувалася і для мозку ( $0,6 \pm 0,1$  ммоль/л), і для всього організму ( $0,5 \pm 0,1$  ммоль/л). Робиться висновок про зниження при алкоголізмі здатності тканин, особливо нервової, утилізувати глюкозу. Висувається припущення, що причина цього – в зниженні активності ферментів гліколізу. Верогідно, порушення вуглеводного метаболізму при алкоголізмі носять зворотний характер. Посилена вуглеводна дієта сприяє відновленню нормоглікемії та засвоєнню глюкози з крові (Університетська клініка. – 2014. – Т.10, №1. – С. ).

**Ключові слова:** артеріовенозна різниця по глюкозі для мозку і всього організму, метаболічна корекція глікемії, алкогользалежні шури

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Биохимия. Учебник для вузов / Под ред. Е.С. Северина // М.: ГЭОТАР Медиа, 2003. – 779 с.
2. Бортникова А.К. Влияние уровня гликемии на потребление этанола и глюкозы алкогользависимыми крысами / А.К. Бортникова, Т.И. Панова, В.Н. Казаков // Университетская клиника. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 169-173.
3. Бортникова А.К. Снижение способности мозга алкогользированных крыс утилизировать глюкозу / А.К. Бортникова, В.Н. Казаков, Т.И. Панова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2013. – Т. 22, № 1. – С. 161-164.
4. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей / Страсбург, 18 березня 1986 року: Збірка договорів Ради Європи: Українська версія // Є.М. Вишневський (пер. та ред.). – К.: Парламентське видавництво, 2000. – 654 с.
5. Клиническая нейрореаниматология. Клинико-физиологические показатели, необходимые для учета в нейрореаниматологии. <http://neuroreanimatologia.ru/3/>
6. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко, О.А. Панченко // Донецк: Издатель Папакица Е.К., 2006. – 211 с.
7. Макарова Л.М. Нейропротекторное действие препарата «Мексидол» при тотальной ишемии мозга (к вопросу о целесообразности применения данного препарата при гравитационных перегрузках) / Л.М. Макарова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 131. Приложение 1. – С. 48-54.
8. Ноздрачев А.Д. Анатомия крысы / А.Д. Ноздрачев, Е.Л. Поляков // С.-Пб.: Лань, 2001. – 464 с.
9. Панова Т.И. Алкогольный кетоз как причина зависимости. Экспериментальное исследование / Т.И. Панова // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2013. – Т. 22, № 2. – С. 155-160.
10. Прохорова М.И. Нейрохимия / М.И. Прохорова // Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1979. – 271 с.
11. Ide A. Acute alcoholism and clinical examination / A. Ide, Y. Kamijo // Rinsho Byori. – 2008. – Suppl. 141. – P. 35-39.
12. Kopera M. Cognitive functions in abstinent alcohol-dependent patients / M. Kopera, M. Wojnar, K. Brower, et al. // Alcohol. – 2012. – Vol. 46, No. 7. – P. 665-671.
13. Lindsay D.B. The oxidation of glucose, ketone bodies and acetate by the brain of normal and ketonaemic sheep / D.B. Lindsay, B.P. Setchell // J Physiol. – 1976. – Vol. 259, No. 3. – P. 801-823.
14. Moreno-Lopez L. Neural correlates of the severity of cocaine, heroin, alcohol, MDMA and cannabis use in polysubstance abusers: a resting-PET brain metabolism study / L. Moreno-Lopez, E.A. Stamatakis, M.J. Fernandez-Serrano, et al. // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, No. 6. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0039830>
15. Ohta K.I. Prenatal ethanol exposure impairs passive avoidance acquisition and enhances unconditioned freezing in rat offspring / K.I. Ohta, H. Sakata-Haga, Y. Fukui // Behav. Brain Res. – 2012. – Vol. 234, No. 2. – P. 255-258.
16. Tejada-Chavez H.R. Concomitant effects of nitric oxide and carotid chemoreceptor stimulation on brain glucose in normoglycemic and hyperglycemic rats / H.R. Tejada-Chavez, S.A. Montero, M. Lemus, et al. // Arch Med Res. 2010. – Vol. 41, No. 7. – P. 487-496.
17. Tiwari V. Attenuation of oxidative stress, neuroinflammation, and apoptosis by curcumin prevents cognitive deficits in rats postnatally exposed to ethanol / V. Tiwari, K. Chopra // Psychopharmacology (Berl). – 2012. – Vol. 224, No. 4. – P. 519-535.
18. Volkow N.D. Association between dopamine D4 receptor polymorphism and age related changes in brain glucose metabolism / N.D. Volkow, D. Tomasi, G.J. Wang, et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, No. 5. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0063492>

К.В. Романенко

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ТА ІМУННОГО СТАТУСУ ХВОРИХ НА РІЗНІ ФОРМИ ОБМЕЖЕНОЇ СКЛЕРОДЕРМІЇ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна

**Реферат.** У хворих на бляшкову склеродермію, атрофодермію, склероатрофічний ліхен спостерігаються значні східні порушення імунітету, що виявляються гіперпродукцією IgG і ЦІК, підвищеними рівнями в крові клітин з рецепцією CD25<sup>+</sup> та HLA-DR<sup>+</sup> при посиленому синтезі TNFальфа, IL2, IL4, IL6, IL10 на тлі зниженого вмісту CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup> й CD25<sup>+</sup>/CD95<sup>+</sup>, причому дисеміновані варіанти дерматозу перебігають з більш значними імунологічними зрушеннями, аніж обмежені, а в патогенетичних побудовах захворювання беруть участь IgA, CD4<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup> та CD95<sup>+</sup>, оскільки за результатами ANOVA перші два параметри (відповідно D=4,36, p=0,018 та D=3,93, p=0,026) визначають варіант обмеженої склеродермії, а третій та четвертий – ступінь поширеності захворювання (D=3,20, p=0,049 та D=4,05, p=0,023).

**Ключові слова:** бляшкова склеродермія, атрофодермія Пазіні-П'єрїні, склероатрофічний ліхен, клінічні особливості, імунний статус

Обмежена склеродермія (ОС) залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини [3, 5]. Раніш самостійні захворювання – ідіопатична атрофодермія Пазіні-П'єрїні (АД) та склероатрофічний ліхен (СЛ) розглядаються сьогодні як підтипи ОС [11]. В той же час Т.Фицпатрик і співавт. (1998) [2] і К.Вулф і співавт. (2007) [1] розміщують ОС, АД і СЛ в розділі «некласифікуємі запальні хвороби». Більшість сучасних класифікацій ОС входить в суперечку з «Міжнародною статистичною класифікацією хвороб» 10-го перегляду, в якій під ОС мається на увазі локалізована бляшкова склеродермія (БС); лінійна склеродермія наведена окремим пунктом, а СЛ поряд з АД віднесено до атрофічних уражень шкіри.

Патогенез ОС вивчено надто недостатньо і багато питань залишається нез'ясованими [13], а відомості нерідко суперечливі. Особливе значення надається імунним розладам з дисбалансом цитокинової мережі [10].

Мета дослідження – уточнення патогенетичних взаємовідношень різних форм обмеженої склеродермії на підставі визначення характерних клінічних та імунних порушень.

#### М а т е р і а л т а м е т о д и

Під спостереженням за період 2004-2012 рр. перебувало 254 хворих на ОС у віці від 17 до 68 років, в тому числі 197 (77,55 %) пацієнтів з БС, 13 (5,12 %) з АД та 44 (17,33 %) з СЛ. Серед обстежених 254 осіб з ОС було 38 чоловіків віком 46,4±3,16 років та 216 жінок віком 35,6±1,11 років із давниною захворювання від 3 місяців до 16 років. Під час опитування хворих на ОС приділяли увагу первинному розташуванню ураження шкіри, характеру подальшого перебігу шкірного патологічного процесу, розповсюдженості уражень.

Склад популяції і субпопуляції мононуклеарів проводили методом непрямой імунофлуоресценції з використанням моноклональних антитіл CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25, CD54 і CD95 виробництва Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Е. Кавецького НАН України.

Використовуючи біохімічні аналізатори “BS-200” (Китай) і “Olympus-AU-640” (Японія), в сироватці крові вивчали показники IgA, IgG, IgM і ЦІК.

Імуноферментним методом в плазмі крові вивчали рівні TNFальфа, IL2, IL4, IL6, IL10 (ридер “PR2100 Sanofi Diagnostic Pasteur”, Франція, набори “ProCon”, Росія, “Amercham pharmacia biotech”, Великобританія, “IBL”, Німеччина). В якості контролю імунологічні та імуноферментні дослідження виконані у 30 практично здорових людей (20 жінок і 10 чоловіків у віці 18-63 років).

Статистичний аналіз отриманих результатів досліджень проведений з використанням комп'ютерного кореляційного, регресійного, одно- (ANOVA) і багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (ліцензійна програма «Statistica-Stat-Soft, USA»). Оцінювали середні значення (M), їх помилки (m), стандартні відхилення (SD), середньоквадратичні відхилення (S), коефіцієнти кореляції (r), дисперсії (D), використовувалися критерії Фішера (F), Крускала-Уолліса (KW), Уїлкоксона-Рао (WR), хі-квадрат Макнемара-Фішера, розраховувалася вірогідність статистичних показників (p) [4].

#### Р е з у л ь т а т и т а о б г о в о р е н н я

Серед 197 хворих на БС у 72 хворих (35,5 %) діагностовано поодинокі осередки ураження, у 127 (64,5 %) – розповсюджені (3 і більше в різних осередках тіла), причому у 22 хворих з розповсюдженою БС мали місце також осередки СЛ і у 6 – АД.

Осіб віком до 30 років було 51 (25,8 %), від 30 до 40 років – 62 (31,5 %) особи, від 41 до 50 років – 53 (27,0 %), від 51 до 60 років – 31 (15,7 %). Хворі на БС різної статі (жінок – 170, чоловіків – 27) практично не відрізнялися між собою за віком (S=1,68, p=0,094; F=1,03, p=0,47). Тривалість захворювання варіювала від кількох місяців до 15 років (в середньому не більше 5 років). Тривалість захворювання виявилася достовірно довшою у жінок (S=2,49, p=0,015; F=3,16, p=0,044). Розповсюджений процес був більш характерним для хворих жінок – у 117 пацієнтів із 170 (68,8 %) в порівнянні з чоловіками – у 8 з 27 (29,6 %).



Серед 197 хворих на БС у 88 пацієнтів (44,7 %) було діагностовано стадію еритеми та набряку, у 86 (43,6 %) – стадію ущільнення (склерозу), у 23 (11,7 %) – стадію атрофії.

Згідно шкали ступеня тяжкості ОС [7] хворі на БС були розподілені на 3 ступеня тяжкості, де I ступінь оцінювали при наявності 3-17 балів, II ступінь – 18-31 балів, III – понад 31 бал.

Серед 197 хворих на БС 9 осіб (4,6 %) на стадії еритеми та набряку мали I ступінь тяжкості, 46 (23,3 %) – II ступінь, 33 (16,8 %) – III ступінь; склеротична стадія I ступеня була у 7 (3,6 %) хворих, II ступеня – у 52 (26,4 %), III ступеня – у 27 (13,7 %); атрофічну стадію I ступеня діагностували у 6 (3,0 %), II ступеня – у 17 (9,6 %). Ступінь тяжкості патологічного процесу не залежав від статі (KW=0,16, p=0,688; S=0,24, p=0,808; F=0,70, p=0,203).

Серед 13 хворих на АД 11 (84,6 %) були у гострій стадії, а 2 (15,4 %) – у стадії атрофії. У гострій стадії I ступеня тяжкості було 3 пацієнти (23,1 %), у гострій стадії II ступеня тяжкості – 8 (61,5 %), у атрофічній стадії I ступеня – 2 (15,4 %).

Серед 44 хворих на СЛ 39 (88,6 %) були в стадії загострення, 5 (11,4 %) – у стадії атрофії. 36 пацієнтів (81,8 %) були у гострій стадії II ступеня тяжкості, 3 (6,8 %) – у склеротичній стадії II ступеня, 5 (11,4 %) – у атрофічній стадії II ступеня. Отже, серед 254 хворих нами досліджувалось 27 хворих (10,6 %) з I ступенем тяжкості, 167 (65,7 %) – з II і 60 (23,7 %) – з III. Тобто нами досліджувалися переважно хворі на ОС з середнім ступенем тяжкості.

Діагноз ОС верифікували згідно загальноприйнятих клінічних та лабораторних критеріїв [9]. Для виключення СС серед хворих на ОС використовували рекомендації Європейської протиревматичної ліги щодо діагнозу і які використовуються в Україні. У всіх хворих на ОС (БС, АД і СЛ) антитіла – ANA, до центромери і топоізомерази I були відсутні.

Враховуючи роль системи імунітету в патогенезі ОС [8], певний інтерес набувала порівняльна оцінка його клітинної та гуморальної ланок при різних формах склеродермії. Нами вивчено рівень в крові головних імуноцитів (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, HLA-DR), основних класів імуноглобулінів (A, M, G), параметрів ЦІК та концентрації цитокінів (TNFальфа, IL2, 4, 6, 10) у 130 хворих на різні форми ОС (БС, АД, СЛ). Не включали в розробку хворих на ОС з будь-якими супутніми пухлинами, цукровим діабетом, туберкульозом легенів, хронічним бронхітом, хронічним криптогенним та вірусним гепатитами, первинним гломеруло-нефритом, гематологічними та ревматичними системними захворюваннями та ін.

Показники рівнів імуноцитів у хворих на ОС наведено в табл. 1.

Значення абсолютної кількості лейкоцитів достовірно не відрізнялись між хворими окремих груп та параметрами у здорових осіб. Імунологічний моніторинг крові обстежених хворих показав пригнічення Т-системи імунітету –

статистично достовірне зниження у сироватці крові відсотку CD3, причому у хворих на обмежену БС в 1,52 рази, поширену БС – в 1,58 рази, АД – в 1,39 рази, обмежений СЛ – в 1,55 рази, поширений СЛ – в 1,78 рази в порівнянні з контролем (70,0±6,01). Спостерігалось також достовірне зниження кількості CD4: при обмеженій БС в 1,52 рази, при поширеній БС – в 1,52 рази, при АД – в 1,44 рази, при обмеженому СЛ – в 1,43 рази, при поширеному СЛ – в 1,44 рази відносно контролю (43,2±4,11).

Вміст цитотоксичних CD8-лімфоцитів був підвищеним при обмеженій БС в 1,20 рази, при поширеній БС – в 1,22 рази, при АД – в 1,20 рази, при обмеженому СЛ – в 1,10 рази, при поширеному СЛ – в 1,24 рази відносно контролю (24,6±3,98). У результаті деякого підвищення CD8 співвідношення CD4/CD8 стало меншим при обмеженій БС в 1,87 рази, при поширеній БС – в 1,91 рази, при АД – в 1,68 рази, при обмеженому СЛ – в 1,65 рази, при поширеному СЛ – в 1,29 рази відносно контролю (1,83±0,14). Деяке зменшення імунорегуляторного індексу свідчило про пригнічення імунної системи.

Найбільш важливим при ОС виявилось значне зниження в сироватці крові хворих вмісту CD54, що забезпечує взаємодії клітин між собою, з клітинами ендотелію та оточуючого матриксу, а саме при обмеженій БС в 2,13 рази, при поширеній БС – в 2,28 рази, при АД – в 2,22 рази, при обмеженому СЛ – в 1,86 рази, при поширеному СЛ – в 1,75 рази відносно контролю (26,2±1,60). Статистично значущі різниці у кількості лімфоцитів різних фенотипів були виявлені для CD16, CD25 та CD95, вміст яких був підвищений порівняно з контролем.

Аналіз екскреції активних маркерів на поверхні лімфоцитів периферійної крові показав, що у хворих на ОС достовірно підвищувалися прояви апоптозу, про що свідчило збільшення клітин, що мають рецептори апоптозу – CD95, особливо вираженим це було при поширеній БС – в 1,61 рази, порівняно з контролем (15,1±4,03), при обмеженій БС – в 1,46 рази, при АД – в 1,54 рази, при обмеженому СЛ – в 1,13 рази, при поширеному СЛ – в 1,55 рази. Підвищення експресії рецепторів до CD95 свідчить про значне руйнування лімфоцитів, що призводить до імунодефіциту, зниження кількості лімфоцитів, пригнічення Т-супресорів та підвищення ЦІК крові. У обстежених хворих вагомо підвищувався вміст маркерів ранньої стадії активації клітин, активаторів IL2 CD25: при обмеженій БС в 2,44 рази, при поширеній БС – в 2,71 рази, при АД – в 2,91 рази, при обмеженому СЛ – в 2,21 рази, при поширеному СЛ – в 3,06 рази відносно контролю (7,0±2,39). Будучи прозапальним цитокіном, IL2 призводив до запалення, активації та появи значного пулу проліферуючих лімфоцитів при ОС.

Вміст CD16 збільшувався при обмеженій та поширеній БС, АД, обмеженому та поширеному СЛ відповідно в 1,35; 1,35; 1,57; 1,35; 1,44 рази порівняно з контролем (7,0±2,39).

При аналізі кореляційних зв'язків між віднос-

**Таблиця 1.** Показники імуніцитів в крові хворих на різні форми обмеженої склеродермії (M±m, %).

Показники	Групи обстежених					
	I група обмежена БС (n=39)	II група дисемінована БС (n=34)	III група АД (n=13)	IV група обмежений СЛ (n=18)	V група дисемінований СЛ (n=26)	VI група контроль (n=30)
CD3+	46,1±12,20*	44,2±9,09*	50,5±10,71*	45,0±9,13*	39,4±11,02*	70,0±6,01
CD4+	28,5±5,99*	28,4±6,01*	30,1±5,28*	30,2±5,02*	30,1±5,31*	43,2±4,11
CD8+	29,5±6,02	30,1±8,40	29,4±8,12	27,1±5,38	30,5±4,03	24,6±3,98
CD4+/CD8+	0,98±0,13*	0,96±0,11*	1,03±0,07*	1,11±0,06*	0,80±0,09*	1,83±0,14
CD16+	19,2±7,01*	19,1±7,18*	22,3±9,40*	19,2±8,07*	20,5±6,19*	14,2±9,20
CD22+	21,2±6,28	21,4±6,02	18,1±7,31	18,1±4,09	20,5±6,01	17,4±9,08
CD25+	17,1±6,02*	19,0±6,17*	20,4±6,20*	15,5±8,28*	21,4±9,09*	7,0±2,39
CD54+	12,3±2,10*	11,5±2,17*	11,8±2,21*	14,1±0,52*	15,0±0,39*	26,2±1,60
CD95+	22,0±9,20*	24,3±10,06*	23,3±9,11*	17,0±9,08*	23,4±10,30*	15,1±4,03
CD25+/CD95+	0,9±0,07*	0,8±0,05*	0,9±0,07*	0,9±0,03*	0,9±0,07*	1,0±0,06
HLA-DR+	27,5±10,18*	28,4±9,08*	26,0±5,50*	23,6±9,01*	27,5±8,98*	10,2±2,19
HLA-DR+/CD95+	1,2±0,09*	1,2±0,07*	1,1±0,07*	1,2±0,07*	1,4±0,07*	2,7±0,06
T+B+NK-клітини	98,3±6,50	97,5±15,02	99,3±9,18	96,7±15,21	98,3±6,80	98,6±6,77

*Примітка.* \* відмінності між аналогічними показниками у хворих і здорових людей статистично вірогідні (p<0,05).

ним вмістом окремих субпопуляцій клітин у хворих на ОС встановлено вірогідні прямі кореляції кількості CD22<sup>+</sup>-лімфоцитів з рівнем CD25<sup>+</sup> клітин та співвідношенням CD25<sup>+</sup>/CD95<sup>+</sup>; кількості CD25<sup>+</sup> з рівнем CD22<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup> та співвідношенням CD25<sup>+</sup>/CD95<sup>+</sup>; а також обернені зв'язки вмісту CD95<sup>+</sup> з співвідношеннями HLA-DR<sup>+</sup>/CD95<sup>+</sup> та CD25<sup>+</sup>/CD95<sup>+</sup>. Достовірних кореляційних зв'язків між вмістом окремих субпопуляцій лімфоцитів і клінічними ознаками ОС не виявлено.

На наш погляд, дисбаланс рівню Т-клітин при ОС може бути обумовлений порушенням рецепторного апарату клітин або зміною функції системи лімфоцитарно-макрофагальної взаємодії. За умови варіабельності показників вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів в крові людей, високу інформативність має так званий імунорегуляторний індекс. У хворих на ОС він був достовірно знижений у порівнянні із здоровими (1,83±0,140 в.о.) людьми, відповідно складаючи при обмеженій БС 0,98±0,130 в.о., дисемінованій БС – 0,96±0,118 в.о., при АД – 1,03±0,072 в.о., при обмеженому СЛ – 1,11±0,059 в.о., при дисемінованому СЛ – 0,80±0,091 в.о. Прогностично несприятливими критеріями перебігу обмеженої

БС, дисемінованої БС, АД, обмеженого СЛ і дисемінованого СЛ є відповідно параметри імунорегуляторного індексу <0,33 в.о., <0,27 в.о., <0,67 в.о., <0,82 в.о., <0,35 в.о. (<M-5m відповідних груп).

Згідно даних табл. 2, у всіх хворих відмічено збільшення IgG (при обмеженій БС в 1,43 рази, при поширеній БС – в 1,51 рази, при АД – в 1,45 рази, при обмеженому СЛ – в 1,09 рази, при поширеному СЛ – в 1,37 рази відносно контролю (9,4±0,39 г/л) і ЦІК (відповідно в 1,17; 1,19; 1,15; 1,03; 1,14 рази в порівнянні з контролем (85,5±1,48 од. опт. щіл.), корелюючи з розповсюдженістю дерматозу.

Враховуючи діагностичне значення рівня ЦІК у крові та їх негативний вплив на формування і перебіг патологічних процесів, ми вважаємо, що при БС параметри ЦІК >135 од. опт. щіл. (>M+5m таких пацієнтів), при обмеженому СЛ >110 од. опт. щіл. та при АД і дисемінованому СЛ >130 од. опт. щіл. свідчать про високий ступінь ризику тяжкості (поширеності) перебігу патологічного процесу.

У зв'язку з варіабельністю вмісту Т- і В-лімфоцитів у сироватці крові здорових людей та залежності їх кількості від багатьох факторів,

**Таблиця 2.** Рівень імуноглобулінів та ЦІК в крові хворих на обмеженої склеродермії ( $M \pm m$ ).

Показники	Групи обстежених					
	I група (n=39)	II група (n=34)	III група (n=13)	IV група (n=18)	V група (n=26)	VI група (n=30)
IgA, ммоль/л	1,7±0,07	1,9±0,04	1,7±0,05	1,6±0,05	1,7±0,05	1,7±0,06
IgM, ммоль/л	1,0±0,03	1,0±0,03	1,0±0,04	0,9±0,04	1,0±0,03	0,9±0,05
IgG, ммоль/л	13,4±0,41	14,2±0,30	13,6±0,39	10,2±0,40	12,9±0,48	9,4±0,39
СумаIg, ммоль/л	16,1	17,1	16,3	12,1	15,6	12,0
ЦІ, од.опт.щіл.	100,0±6,69	102,0±6,80	98,2±7,61	87,7±4,29	97,8±6,50	85,5±4,48

Примітка: I – обмежена БС, II – дисемінована БС, III – АД, IV – обмежений СЛ, V – дисемінований СЛ, VI – здорові (контрольна група).

важко зробити однозначні висновки, тому ми можемо висловлювати лише деякі гіпотези. Грунтуючись на уявленнях про ОС як аутоімунне захворювання, можна припустити, що виявлені нами зміни відображають, з одного боку, стимуляцію процесів проліферації імунокомпетентних клітин, а з іншого – підвищення їх міграції та рециркуляції. Клітинні міграції поліпшують міжклітинні взаємодії, які необхідні для розвитку та регуляції імунної відповіді. Ці дані також співставляються із даними наших імуногістохімічних досліджень [6].

При ОС варіант захворювання і його тяжкість (поширеність) мало впливають на інтегральний стан системи імунітету (відповідно  $WR=0,97$ ,  $p=0,514$  та  $WR=1,12$ ,  $p=0,342$ ), про що свідчить виконаний багатofакторний дисперсійний аналіз Уїлкоксона-Рао. При цьому однофакторний аналіз демонструє вірогідну дію на концентрацію сироваткового IgA тяжкості (поширеності) шкірного синдрому ( $D=2,69$ ,  $p=0,048$ ). Окрім того, існує достовірний прямий кореляційний зв'язок поширеності уражень шкіри з цим секреторним класом імуноглобулінів ( $r=+0,295$ ,  $p=0,027$ ). За нашими даними, параметри IgA  $>3$  ммоль/л ( $>M+SD$  хворих на ОС) вказують на більш тяжкий (поширений) характер перебігу захворювання і мають прогнознегативну значимість.

В патогенетичних побудовах ОС беруть участь IgA, CD4<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup> і CD95<sup>+</sup>, оскільки за результатами ANOVA перші два параметри (відповідно  $D=4,36$ ,  $p=0,018$  та  $D=3,93$ ,  $p=0,026$ ) визначають варіант обмеженої склеродермії (БС, АД і СЛ), а третій й четвертий – ступінь тяжкості (поширеності) захворювання ( $D=3,20$ ,  $p=0,049$  і  $D=4,05$ ,  $p=0,023$ ).

В цілому, у хворих на БС, АД і СЛ спостерігаються східні зміни фенотипу лімфоцитів, а саме виражена Т-лімфопенія (CD3<sup>+</sup>) з дисбалансом субпопуляцій лімфоцитів (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>) на тлі активації й підвищеної схильності лімфоцитів до апоптозу (CD95<sup>+</sup>) та зниження кількості молекул клітинної адгезії (CD54<sup>+</sup>), що, імовірно, призводить до втрати контролю Т-лімфоцитів відносно В-клітин з наступною активацією останніх. У всіх хворих відмічено збільшення рівнів

імуноглобуліну G і ЦІК, корелюючих з розповсюдженістю дерматозу.

Як відомо, шкіра є основним органом, де розгортаються чисельні патоморфологічні прояви при ОС, але існування багатьох як ендо-, так і екзогенних механізмів діє на розлади міжклітинних та міжорганних імунних співвідношень, гомеостаз, метаболічні процеси, що не може не впливати на клінічний поліморфізм уражень шкіри при цих захворюваннях.

Т-лімфоцити у хворих на ОС можуть впливати на процеси запалення і фіброутворення як за допомогою міжклітинних взаємодій, так й шляхом вивільнення цитокінів, змінюючих функціональну активність клітин [12].

Провідна роль цитокінів в регуляції імунних реакцій у хворих на ОС визначається їх основною властивістю здійснювати стимулюючу дію на проліферацію й диференціювання різних клітин імунної системи. У зв'язку з цим нами було вивчено вміст в крові TNFальфа, IL2, IL4, IL6 та IL10 у 130 хворих на ОС (БС, АД, СЛ) (табл. 3).

TNFальфа належить до надродина білків, що регулюють проліферацію, активацію і диференціацію багатьох клітин, а також можуть індукувати їх апоптоз. Середній рівень TNFальфа значно підвищувався при всіх варіантах перебігу ОС (табл. 3).

Середній рівень IL2 в групах спостереження достовірно перевищував відповідні показники у здорових осіб (табл. 3). Статистично значущої відмінності параметрів IL2 між окремими підгрупами хворих на ОС, в тому числі при обмежених та поширених варіантах захворювання, не виявлено. Сказане повністю також було притаманне рівням в крові IL4, IL6 та IL10. Нами встановлений достовірний кореляційний взаємозв'язок рівню в крові IL10 із поширеністю ураження шкіри ( $\chi^2=0,79$ ,  $p<0,001$ ).

Збільшення рівнів IL-2, 4, 6, 10 і TNFальфа в плазмі крові хворих на БС, АД і СЛ вказує на участь цих цитокінів в механізмах розвитку названих захворювань. В цілому, отримані дані вказують на схожість спектру та кількісного вмісту IL-2, 4, 6, 10 і TNFальфа при пляшковій склеродермії, атрофодермії Пазіні-П'єрїні і скле-

**Таблиця 3.** Рівні деяких цитокінів в плазмі (пг/мл) хворих на різні форми обмеженої склеродермії (M±m).

Показники	Групи обстежених					
	I група обмежена БС(n=39)	II група дисемі-нована БС(n=34)	III група АД (n=13)	IV група обмежений СЛ (n=18)	V група дисемінов- аний СЛ (n=26)	VI група онтрль (n=30)
TNFальфа	69,0±15,0	74,61±14,2	56,49±20,0	62,50±20,0	72,11±15,0	5,6±1,6
IL2	16,1±3,92	18,9±2,04	14,9±5,20	14,1±5,42	14,1±2,51	4,1±0,42
IL4	24,4±2,40	26,3±1,92	24,3±1,82	24,7±2,33	28,6±4,09	4,8±0,41
IL6	29,2±4,09	30,7±3,98	24,9±3,92	28,8±4,30	34,4±5,20	3,2±0,28
IL10	13,2±2,40	18,7±2,13	21,4±,42	10,2±2,24	18,5±1,23	5,2±0,47

роатрофічному ліхені, а також на патогенетичну роль як прозапальних, так і протизапальних цитокінів при цих дерматозах.

Таким чином, у хворих на різні форми ОС спостерігаються значні східні порушення системи імунітету, що виявляються гіперпродукцією IgG і ЦИК, підвищеними рівнями в крові клітин з рецепцією CD25<sup>+</sup> та HLA-DR<sup>+</sup> при посиленому синтезі прозапальних й імунорегуляторних цитокінів (TNFальфа, IL2, IL4, IL6, IL10) на тлі зниженого вмісту CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup> й CD25<sup>+</sup>/CD95<sup>+</sup>, причому дисеміновані варіанти БС та СЛ перебігають з більш значними імунологічними зрушеннями, аніж обмежені, а в патогенетичних побудовах захворювання беруть участь IgA, CD4<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup> та CD95<sup>+</sup>, оскільки за результатами ANOVA перші два параметри (відповідно D=4,36, p=0,018 та D=3,93, p=0,026) визначають варіант обмеженої склеродермії (БС, АД, СЛ), а третій та четвертий – ступінь тяжкості (поширеності) захворювання (D=3,20, p=0,049 та D=4,05, p=0,023). Суттєві подібні зміни стану імунітету, схожість спектру та кількісного вмісту цитокінів, констатація 28 випадків співіснування БС і СЛ, БС і АД, дозволяють розглядати їх як клінічні підтипи ОС.

K.V. Romanenko

### **A comparative analysis of clinical features and the immune state of patients with various forms of localized scleroderma**

Patients with morphea, atrophoderma, lichen sclerosus et atrophicus demonstrate considerable immune disorders which show themselves as hyperproduction of IgG and CIC, increased blood levels of the cells with the reception of CD25<sup>+</sup> and HLA-DR<sup>+</sup> at the enhanced synthesis of TNFa, IL2, IL4, IL6, IL10 in the background of decreased contents of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup> and CD25<sup>+</sup>/CD95<sup>+</sup>, the disseminated variants of dermatosis occurring with more significant immunologic disorders than localized ones. IgA, CD4<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup> and CD95<sup>+</sup> take part in pathogenic cases of the disease since according to the

result of ANOVA the first two parameters determine the variant of localized scleroderma, and the third and fourth ones – the degree of disease occurrence. (University Clinic. – 2014. – Vol.10, №1. – P. 16-21 )

**Key words:** morphea, atrophoderma of Pasini and Pierini, lichen sclerosus et atrophicus, clinical features, immune status.

К. В. Романенко

### **Сравнительный анализ клинических особенностей и иммунного статуса больных с разными формами ограниченной склеродермии**

У больных бляшечной склеродермией, атрофодермией, склероатрофическим лихеном наблюдаются значительные схожие нарушения иммунитета, которые проявляются гиперпродукцией IgG и ЦИК, повышенными уровнями в крови клеток с рецепцией CD25<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup> при усиленном синтезе TNFальфа, IL2, IL4, IL6, IL10 на фоне сниженного содержания CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup>/CD95<sup>+</sup>, причем диссеминированные варианты дерматоза протекают с более значительными иммунологическими нарушениями, чем ограниченные, а в патогенетических построениях заболевания принимают участие IgA, CD4<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup>, поскольку по результатам ANOVA первые два параметра (соответственно D=4,36, p=0,018 и D=3,93, p=0,026) определяют вариант ограниченной склеродермии, а третий и четвертый – степень распространенности заболевания (D=3,20, p=0,049 и D=4,05, p=0,023). (Университетская клиника. – 2014. – Т.10, № 1. – С. 16-21 )

**Ключевые слова:** бляшечная склеродермия, атрофодермия Пазини-Пьерини, склероатрофический лихен, клинические особенности, иммунный статус.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Вулф Л. Дерматология по Томасу Фишпатрику / Л. Вулф, Р. Джонсон, Д. Сюрмонд. Атлас-справочник. Пер. с англ. 2-е рус. изд. – М.: Практика. – 2007. – 1248 с.
2. Дерматология / Т. Фишпатрик, Р. Джонсон, К. Вулф [и др.]. – Атлас-справочник. Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 404 с.

3. Кубанова А.А. (ред.). Дерматовенерология. Клинические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 320 с.
4. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
5. Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина. — Харьков: Факт, 2007. — 792 с.
6. Романенко К.В. Оптимізація комплексної патогенетичної терапії хворих на різні форми склеродермії з урахуванням клініко-морфологічних, імунних та судинних порушень: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби» / К.В. Романенко. — Харків, 2013. — 31 с.
7. Савенкова В.В. Математичне обґрунтування шкали оцінки ступеня тяжкості обмеженої склеродермії / В.В. Савенкова, О.В. Арсен'єв // Журн. дерматовенерол. косметол. ім. М.О. Торсуєва. — 2011. — № 1-2 (24). — С. 28-37.
8. Савенкова В.В. Порівняльний аналіз імунного гомеостазу в умовно-здорових мешканців Харківської області та у хворих на обмежену склеродермію і хронічний червоний вовчак / В.В. Савенкова, Е.М. Солошенко, Т.П. Ярмак // Дерматол. венерол. — 2010. — № 2 (48). — С. 36-42.
9. Стандарт медицинской помощи больных локализованной склеродермией // Пробл. стандарт. здравоохран. — 2007. — № 9. — С. 169-172.
10. Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis / K. Khan, S. Xu, S. Nihtyanova [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2012. — Vol. 71, № 7. — P. 1235-1242.
11. Diagnostic usefulness of dermatoscopy in differentiating lichen sclerosus et atrophicus from morphea / W.H. Shim, S.W. Jwa, M. Song [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. — 2012. — Vol. 66, № 4. — P. 690-691.
12. Pathogenesis of systemic scleroderma: immunological aspects / L. Mouthon, P. Garcia de la Pena-Lefebvre, Y. Chauseaud [et al.] // Ann. Med. Interne. — 2002. — Vol. 153. — P. 167-178.
13. Sousa E. Systemic sclerosis, a rare case / E. Sousa, P. Valente, M. Santos // Acta Reumatol. Port. — 2011. — Vol. 36, № 4. — P. 408-412.

*В.Г. Дубинина, А.И. Рыбин, О.В. Кузнецова*

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИЙ ГЕНОВ MLH 1, MSH 2 И CAS 20Q13 В ОПРЕДЕЛЕНИИ ПЛАТИНОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ РАКА ЯИЧНИКОВ

*Одесский национальный медицинский университет, Украина*

**Реферат.** В статье проведен сравнительный анализ чувствительности пациенток с раком яичников стадии IC-IIIС к адъювантной терапии препаратами платины в зависимости от наличия либо отсутствия мутации генов MLH 1, MSH 2 и CAS 20q13. Обследовано 106 пациенток с раком яичников, проходивших лечение на базах кафедры онкологии Одесского национального медицинского университета. Определение мутаций проводилось с помощью метода «SNP-экспресс». Авторами выявлена достоверная отрицательная корреляция между носительством мутации генов MLH 1, MSH 2 и CAS 20q13 и рефрактерностью злокачественных опухолей яичников к химиотерапии препаратами платины. Мутации указанных генов встречались достоверно чаще у пациенток с чувствительным к платине раком яичников.

**Ключевые слова:** рак яичников, платина, платинорезистентность, прогноз, мутации генов MLH 1, MSH 2 и CAS 20q13, лечение

Несмотря на то, что рак яичников (РЯ) относится к числу наиболее чувствительных к химиотерапии опухолей, до 30% пациенток с данным заболеванием являются первично-резистентными к платиновой химиотерапии. Даже при выполнении оптимальной циторедуктивной операции и дальнейшем назначении химиотерапии препаратами платины (химиотерапия первой линии) с достижением эффекта полной регрессии и нормализации уровней опухолевых маркеров, 5-летняя выживаемость больных РЯ III стадии составляет 20-25 %, а IV стадии – не превышает 10%. Это означает, что, несмотря на отсутствие клинических признаков заболевания, у подавляющего большинства больных в первые 2-3 года после окончания химиотерапии первой линии следует ожидать прогрессирование заболевания [1, 2, 4, 5, 7, 9-11, 13].

Эффективность платиновых производных при раковых опухолях связана с повреждением ДНК опухолевой клетки, в результате чего формируются, так называемые, цисплатин-ДНК-аддукты, которые в свою очередь блокируют репликацию, транскрипцию и, как результат, клеточную пролиферацию. Клетки с повышенной активностью восстановления ДНК заведомо резистентны к препаратам платины, что подтверждает важность ингибирования репликации ДНК. Некоторое время назад определенное внимание ученых заслужила и митохондриальная ДНК, которая более чувствительна к повреждающему действию платины, чем ядерная. Резистентность к препаратам платины рассматривают как многофакторное явление, обеспечиваемое снижением внутриклеточного накопления цитостатика, повышением активности глутатиона и металлотионеинов,

повышением репарации поврежденной ДНК и рядом других процессов [3, 5, 6, 8, 12].

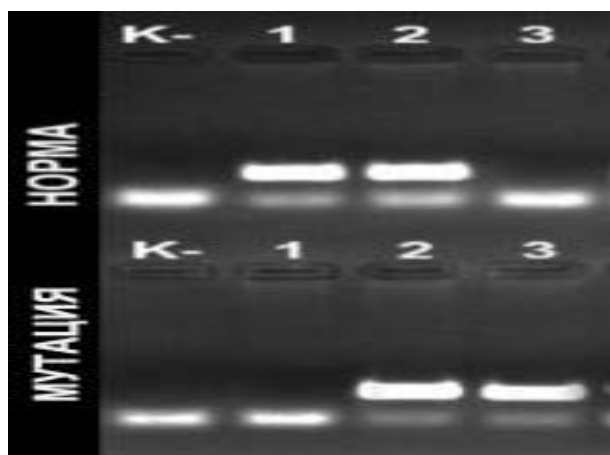
Являются ли данные процессы заранее прогнозируемыми, а следовательно, и предотвратимыми? Существуют ли генетически обусловленные закономерности чувствительности РЯ к препаратам платины?

Целью настоящей работы явился сравнительный анализ чувствительности пациенток с раком яичников стадии IC-IIIС к адъювантной терапии препаратами платины в зависимости от наличия либо отсутствия мутации генов MLH 1, MSH 2 и CAS 20q13.

### Материалы и методы

С 2007 года на базе отделения онкогинекологии Одесского областного онкологического диспансера был проведен сравнительный анализ 74 клинических случая рака яичников стадии IC-IIIС, которым была выполнена оптимальная либо субоптимальная циторедуктивная операция в объеме пангистерэктомии I типа, оментэктомии с последующей адъювантной химиотерапией препаратами платины. Во всех случаях гистологическим вариантом РЯ была аденокарцинома. Отбор больных для исследования осуществлялся по принципу «случай-контроль». До начала специального лечения всем пациенткам было проведено анкетирование с целью определения клинико-anamnestических характеристик заболевания, а также оценка наличия мутаций MLH 1, MSH 2 и CAS 20q13. Критерием деления пациенток на группы была выбрана чувствительность РЯ к препаратам платины. Первую (основную) группу составили 73 пациентки с прогрессированием заболевания на фоне проведения послеоперационной платиновой химиотерапии. Вторую (контрольную) группу составили 33 пациентки с отсутствием рецидива заболевания в течение трех лет наблюдения. Исследование проводилось по схеме «случай-контроль». Критерием резистентности к препаратам платины служила регистрация рецидива РЯ путем выполнения компьютерной томографии органов малого таза и определения уровней СА-125 и HE4 в крови.

В лаборатории молекулярной генетики клиники Одесского национального медицинского университета определяли мутации генов MLH 1, MSH 2 и CAS 20q13. Определение мутаций проводилось с помощью метода «SNP-экспресс». Система «SNP-экспресс» представляет собой комплект реагентов для выявления мутаций (полиморфизмов) в геноме человека. Анализу подвергалась геномная ДНК человека. С образцом



**Рис.** Интерпретация результатов анализа, где: К- отрицательный контрольный образец; 1 – нормальная гомозигота; 2 – гетерозигота; 3 – мутантная гомозигота.

выделенной ДНК параллельно проводились две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Результаты анализа позволяют дать три типа заключений: нормальная гомозигота; гетерозигота; мутантная гомозигота (рис. 1).

Исследование проводилось методом ПЦР. Использовались пробирки для проведения амплификации вместимостью 0,5 мл (или 0,2 мл) в соответствии с количеством анализируемых проб плюс отрицательный контроль. Для каждой пробы готовились 2 пробирки: Н (норма) и М (мутация). Из компонентов комплекта готовили рабочие смеси реагентов для амплификации из расчета на 1 пробу: 17,5 мкл разбавителя, 2,5 мкл реакционной смеси, 0,2 мкл Taq-полимеразы. Готовили две рабочие смеси: с реакционной смесью Н и с реакционной смесью М.

Добавляли по 20 мкл соответствующей рабочей амплификационной смеси во все соответствующие пробирки, подготовленные для амплификации. По 5 мкл образца из обработанной анализируемой пробы вносили в пробирку с рабочей амплификационной смесью Н и в про-

**Таблица 1.** Программа амплификации при исследовании мутаций генов MLH 1, MSH 2 и CAS 20q13

Т,С <sup>0</sup>	Время	Число циклов
94	Pause	
93	1 мин	1
93	10 сек	
64	10 сек	35
72	20 сек	
72	1 мин	1
10	Storage	

**Таблица 2.** Распределение стадий РЯ у больных исследуемых групп, абс. (%)

Стадия РЯ	Основная группа (n=73)	Контрольная группа (n=33)	P
IC	5 (6,8%)	2 (6,1%)	> 0,05
IIA	3 (4,1%)	2 (6,1%)	> 0,05
IIB	2 (2,7%)	1 (3,0%)	> 0,05
IC	4 (5,5%)	2 (6,1%)	> 0,05
IIIA	19 (26,0%)	8 (24,2%)	> 0,05
IIIB	11 (15,1%)	6 (18,2%)	> 0,05
IIIC	29 (39,7%)	12 (36,4%)	> 0,05

бирку с рабочей амплификационной смесью М под слой масла. В качестве отрицательного контрольного образца вносится разбавитель в объеме 5 мкл в оба типа реакционной смеси. Пробирки центрифугировали в течение 3-5 секунд при 1500–3000 об/мин при комнатной температуре на микроцентрифуге-вортексе. Переносили пробирки в прогретый до температуры +94<sup>0</sup>С (установившаяся температура в режиме Пауза) программируемый термостат (Плащечный амплификатор С-1000 «BioRad») и проводили амплификацию по следующей программе:

- детекция продуктов амплификации (табл. 1).
- разделение продуктов амплификации методом горизонтального электрофореза

В аппарате для электрофореза готовили ТАЕ буфер, на дистиллированной воде разбавлением 50хТАЕ в 50 раз (рН=8,3). Готовили 3% агарозу из расчета на 1 гель: 1,5 г агарозы 1 мл 50х ТАЕ буфера и 55 мл дистиллированной воды. Приготовленную смесь расплавляли в СВЧ-печи на небольшой мощности. В 50 мл расплавленной агарозы добавляли 5 мкл 1% раствора бромистого этидия. Наносили в карманы геля по 10-15 мкл амплификата в последовательности, соответствующей нумерации проб. Подключали электрофоретическую камеру к источнику питания и задавали напряжение, соответствующее напряженности электрического поля 10-15 В/См геля. Проводили электрофоретическое разделение продуктов амплификации в направлении от катода (-) к аноду (+). Контроль за электрофоретическим разделением осуществляли визуально по движению полосы красителя. Полоса красителя прошла старта 1,5-2 см (оптимальное время разгонки—17 минут). Для визуализации результатов электрофореза гель из формы переносили в прибор видеодокументации гелей, анализировали результаты. Фрагменты анализируемой ДНК проявляются в виде светящихся полос под УФ-излучением с длиной волны 310 нм.

**Результаты и обсуждения**  
Средний возраст пациенток составил 55±7,3

**Таблица 3.** Клиническая характеристика групп больных

Рассматриваемый критерий	I группа (основная) n=73		II группа (контрольная) n=33		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Профессиональные вредности	50	68,5	21	63,6	>0,05
Нарушения индекса массы тела	34	46,6	15	45,5%	>0,05
Нарушения менструальной функции	40	54,8	16	48,9	>0,05
Отягощенный репродуктивный анамнез	19	26,0	7	21,2	>0,05
Отягощенный генеалогический анамнез	59	80,8	16	48,5	<0,05
Сопутствующая эндокринная патология	19	26,0	7	21,2	>0,05
Сопутствующая патология молочных желез	40	54,8	13	39,4	<0,05
Сопутствующая патология органов желудочно-кишечного тракта	29	39,7	11	33,3	>0,05

лет и достоверно не отличался между группами. Сравнительный анализ распределения РЯ по стадиям в обеих группах показал отсутствие достоверных различий между исследуемыми группами (табл. 2).

Анализ клинико-анамнестических характеристик пациенток обеих групп показал достоверное

**Таблица 4.** Мутации генов MLH 1, MSH 2 и CAS 20q13 в исследуемых группах, абс. (%)

Исследуемая мутация	Основная группа (n=73)	Контрольная группа (n=33)	P
Мутация-1 гена MLH 1	7 (9,6%)	8 (24,2%)	<0,05
Мутация-1 гена MSH 2	8 (10,6%)	8 (24,2%)	<0,05
Мутация-1 гена CAS 20q13	5 (6,8%)	9 (27,3%)	<0,05

отсутствие различий по всем исследуемым показателям (табл. 3), кроме отягощенного генеалогического анамнеза и наличия сопутствующей патологии молочных желез. Достоверно более высокие значения указанных факторов в основной группе свидетельствуют о взаимосвязи наследственной предрасположенностью к возникновению и развитию РЯ и рефрактерностью опухоли.

Таким образом, полученные данные позволяют говорить о том, что исследуемые группы были сформированы рандомизированно и могут быть сравнимы.

Сравнительный анализ мутаций в генах MLH 1, MSH 2 и CAS 20q13 показал наличие достоверных различий в исследуемых группах (табл. 4).

Так, мутация-1 гена MLH 1 была выявлена у 7 (9,6%) пациенток основной группы и 8 (24,2%) пациенток группы контроля. Мутация-2 гена MSH 2 была обнаружена у 8 (10,6%) пациенток первой группы и 8 (24,2%) женщин группы контроля. Мутация-1 гена CAS 20q13 выявлена у 5 (6,8%) больных первой группы и у 9 (27,3%) больных группы контроля.

Таким образом, нами выявлены различные варианты мутаций генов MLH 1 (14,2%), MSH 2 (15,1%) и CAS 20q13 (13,2%) у пациенток с раком яичников. В исследуемых группах не было выявлено досто-

верной корреляции между стадией заболевания, клинико-анамнестическими характеристиками больных раком яичников и чувствительностью опухоли к препаратам платины. Нами выявлена достоверная отрицательная корреляция между носительством мутации генов MLH 1, MSH 2 и CAS 20q13 и рефрактерностью злокачественных опухолей яичников к химиотерапии препаратами платины. Мутации указанных генов встречались достоверно чаще у пациенток с чувствительным к платине раком яичников. По нашим данным, наследственная предрасположенность к возникновению рака яичников влияет на чувствительность либо резистентность опухоли к химиотерапии препаратами платины.

V.G. Dubinina, A. I. Rybin, O.V. Kuznetsova

### **Analysis of MLH1, MSH2 and CAS 20q13 mutations in platinum refractory patients with the ovarian cancer**

The article provides a comparative analysis of the sensitivity of patients with ovarian cancer stage IIIA-IIIIC to adjuvant therapy with platinum, depending



on the presence or absence of mutations in the genes MLH 1, MSH 2 and CAS 20q13. The study involved 106 patients with ovarian cancer who were treated at the bases of the Department of Oncology of the Odessa National Medical University. Determination of mutations was performed using the method of «SNP- Express». The authors found significant negative correlation found between carriage of gene mutations MLH 1, MSH 2 and CAS 20q13 and malignant ovarian tumors refractory to platinum-based chemotherapy. Mutations in these genes occurred significantly more often in patients with platinum-sensitive ovarian cancer (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 22-25).

**Key words:** ovarian cancer, platinum, platinumrefractority, gene mutations MLH 1, MSH 2 and CAS 20q13.

В.Г. Дубініна, А.І. Рибін, О.В. Кузнецова

### **Прогностичне значення мутацій генів MLH1, MSH2 та CAS20q13 у визначенні платиначутливості раку яєчників**

У статті проведено порівняльний аналіз чутливості пацієнок з раком яєчників стадії IIIA-IIIС до ад'ювантної терапії препаратами платини в залежності від наявності або відсутності мутації генів MLH 1, MSH 2 і CAS 20q13. Обстежено 106 пацієнок з раком яєчників, які проходили лікування на базах кафедри онкології Одеського національного медичного університету. Визначення мутацій проводилося за допомогою методу «СНП-експрес». Авторами виявлена вірогідна негативна кореляція між наявністю мутацій генів MLH 1, MSH 2 і CAS 20q13 і резистентністю злоякісних пухлин до терапії препаратами платини. Мутації зазначених генів зустрічалися достовірно частіше у пацієнок з чутливим до платини раком яєчників (Університетська клініка. — 2014. — Т.10, №1. — С. 22-25).

**Ключові слова:** рак яєчників, платина, платино-рефрактерність, мутації генів MLH 1, MSH 2 і CAS 20q13.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. *Бохман Я.В.* Лекции по онкогинекологии. — М.: МИА, 2007. — 304 с.
2. *Важенни А.В., Жаров А.В., Шимоткина И.Г.* Актуальные вопросы клинической онкогинекологии М.: СТРОМ, 2010. — 128 с.
3. *Винокуров В.Л.* Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. — СПб.: Фолиант, 2004. — 333с.
4. Генетика пухлин жіночих репродуктивних органів / За ред. В.М. Запорожана. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2004. — 332 с.
5. *Дубинина В.Г., Рыбин А.И., Лукьянчук О.В., Кузнецова О.В.* Анализ мутаций генов BRCA-1 и BRCA-2 у платинорефрактерных больных раком яичников // Вісник морської медицини. — 2013. - №1. — С. 46-52.
6. Клиническая онкогинекология / под ред. В.П. Козаченко. — М.: Медицина, 2005. — 376с.: ил.
7. Лекции по онкогинекологии / под редакцией М. И. Давыдова, В. В. Кузнецова, В. М. Нечушкиной. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 432 с.
8. Онкология: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1072 с.
9. *Урманчева А. Ф., Тюляндина С. А., Моисеенко В. М.* Практическая онкогинекология: избранные лекции. - СПб.: «ТОММ», 2008. — 400 с.
10. *Dubinina V.G., Rybin A.I., Lysenko M.A.* Genetic features of platinum-resistant ovarian cancer patients / China Journal of modern medicine, 2014 (15). - P. 1-4.
11. *Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, et al.* Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. Mol Oncol. 2009; 3:97-137.
12. *Malander S, Rambech E, Kristoffersson U, et al.* The contribution of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome to the development of ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2006; 101:238-43.
13. *Shulman LP, Dungan JS.* Cancer genetics: risks and mechanisms of cancer in women with inherited susceptibility to epithelial ovarian cancer. Cancer Treat Res. 2010;156:69-85.

Надійшла до редакції: 13.12.2013

І.Ф. Хурані, К.О. Дмитренко<sup>1</sup>**ЕКОНОМІЧНИЙ ЕФЕКТ ВИКОРИСТАННЯ ЗВАРЮВАННЯ БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИН В ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ***Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,  
Дніпропетровська медична академія, Україна<sup>1</sup>*

**Реферат.** Дослідження присвячено аналізу економічного ефекту при застосуванні методу зварювання біологічних тканин та його вплив на якість життя при хірургічному лікуванні хворих на рак грудної залози. Проведено аналіз вартості лікування при виконанні мастектомії різними методами. Для цього використовувалися методи клініко-економічного аналізу, аналізу вартість/ефективність, аналізу мінімізації витрат та елементи аналізу чутливості. Доведено, що застосування методу зварювання біологічних тканин дозволяє скоротити тривалість перебування хворих на хірургічному ліжку, зменшити частоту післяопераційних ускладнень, покращити якість життя та скоротити витрати на лікування. Доведено економічно обґрунтовану високу ефективність застосування методу біологічного зварювання тканин при хірургічному лікуванні хворих на рак грудної залози.

**Ключові слова:** рак грудної залози, лікування, зварювання біологічних тканин, економічний ефект

Рак грудної залози (РГЗ) займає лідируюче місце у структурі онкологічних захворювань [1]. Сучасне лікування РГЗ передбачає проведення комплексного лікування, що включає в себе оперативне втручання, променеви та хіміотерапію [7]. На сьогоднішній день операція залишається основним компонентом такого лікування. При цьому одним із завдань оптимізації хірургічного лікування РГЗ є задача оптимізації витрат на надання медичної допомоги, не знижуючи його якості [2]. Застосування інноваційних технологій, таких як зварювання біологічних тканин (ЗБТ), розкриває нові перспективи і можливості у сучасній хірургії РГЗ [5].

Тому сьогодні в ряді актуальних задач онкології стоїть оптимізація методів хірургічного лікування, спрямована на зменшення кількості післяопераційних ускладнень, покращання якості життя хворих, зменшення вартості лікування і терміну перебування хворих на лікарняному ліжку.

Це завдання може бути вирішене шляхом побудови моделі оцінки економічної ефективності – клініко-економічного аналізу.

Мета дослідження - проаналізувати економічний ефект хірургічного лікування та якість життя хворих на РГЗ при застосуванні методу зварювання біологічних тканин.

**М а т е р і а л и і м е т о д и**

Всього було обстежено 235 хворих, які пройшли лікування з приводу РГЗ у Вінницькому обласному клінічному онкологічному диспансері з 2005 по 2010 роки.

Пацієнтки розподілилися таким чином: група I (n=76) – пацієнтки, яким виконувалась традиційна мастектомія (ТМ); група II (n=79) – хворі, які оперувалися з підшиванням шкірного клаптя

(ПШК), група III (n=80) – пацієнтки, яким проводилася операція із застосуванням ЗБТ за допомогою електрокоагулятора ЕК-300М1.

Нам було необхідно встановити клініко-економічну доцільність використання методу ЗБТ. Клініко-економічний аналіз передбачає порівняльну оцінку витрат і результатів альтернативних медичних технологій.

Для аналізу використовувалися методи розрахунку мінімізації витрат, вартість/ефективність та елементи чутливості. При проведенні клініко-економічного аналізу також використовувалися статистичні методи аналізу [4].

У нашому дослідженні, виходячи з основного завдання – оптимізація витрат на проведення хірургічного лікування РГЗ з урахуванням різної ефективності при різних методах оперативного втручання, був використаний метод аналізу витрати/ефективність.

Порівняльна оцінка альтернативних методів лікування проводиться шляхом оцінки показника Cost Effectiveness Ratio (CER), який розраховується за формулою (1):

$$CER = \frac{\text{Витрати підгрупи 1} - \text{витрати підгрупи 2}}{\text{Ефективність підгрупи 1} - \text{Ефективність підгрупи 2}} \quad (1)$$

Витрати підгрупи I – середні витрати на лікування одного пацієнта для I групи порівняння (грн.), ефективність підгрупи I – усереднене значення ефективності лікування пацієнта для I групи порівняння (у нашому випадку оцінювалося у %), одиницею вимірювання показника CER було (грн./%).

За альтернативні методики, для яких проводився порівняльний аналіз, нами розглядалися три підгрупи: оперовані ТМ, ПШК і ЗБТ.

Статистичний аналіз проводився пакетами Medstat і Statistica [3, 6, 8]

**Результати та обговорення**

При визначенні витрат на лікування прийнято включати у визначення загальної вартості явні прямі витрати, приховані прямі витрати і явні непрямі витрати. Явні прямі витрати складаються з витрат на медичну допомогу на різних етапах її надання, надання швидкої та невідкладної медичної допомоги, витрат на виконання профілактичних заходів. При розрахунках враховуються витрати на роботу медичного персоналу з урахуванням середнього розміру заробітної плати та витраченого часу, затрати на витратні матеріали, знос устаткування, підготовчі роботи та ін. Приховані прямі витрати, в основному, визначаються

**Таблиця 1.** Витрати в середньому на одну хвору залежно від виду операції

Витрати	$\bar{X} \pm m$ (грн.)		
	підгрупа I (n=76)	підгрупа II (n=79)	підгрупа III (n=80)
Постійна вартість перебування	2588±56	2486±70	1968±29
Усього (Затрати перебування)	2588±56	2486±70	1968±29
Заробітна плата операційної медсестри	5,41±0,14	5,29±0,09	3,81±0,09
Заробітна плата хірурга	9,33±0,24	9,21±0,17	6,59±0,16
Заробітна плата анестезіолога	10,77±0,29	10,59±0,19	7,6±0,18
Заробітна плата асистента	9,33±0,24	9,21±0,17	6,59±0,16
Заробітна плата молодшої медсестри	3,80±0,10	3,73±0,07	2,69±0,06
Заробітна плата молодшого анестезіолога	6,22±0,17	6,14±0,11	4,37±0,10
Заробітна плата перев`язувальної медсестри	5,39±0,15	5,32±0,10	3,79±0,09
Усього (Затрати на зарплату)	50,30±0,5	49,50±0,40	35,4±0,30
Вартість серветок	26,50±0,4	25,30±0,30	14,5±0,20
Вартість ниток	303,3±4,7	316,8±3,40	56,40±0,8
Витрати на перев`язувальний матеріал	289,0±5,0	269,0±8,0	220,0±3,0
Витрати на наркоз	62,50±1,7	61,60±1,10	44,0±1,10
Усього (Затрати на витратні матеріали)	681,0±7,0	672,0±9,0	335,0±3,0

витратами пацієнтів на медикаментозні препарати.

У таблиці 1 наведено середнє на одну хвору, значення витрат, які враховувалися в нашому дослідженні для кожної з методик лікування.

Явні непрямі витрати включають витрати на виплату допомоги з інвалідності, непрацездатності, вартість продукції, не випущеної внаслідок відсутності працівника на робочому місці.

Загальні витрати на лікування одного пацієнта розраховувалися за формулою (2):

Витрати = Затрати перебування + Затрати на зарплату + Затрати на витратні матеріали (2)  
Виходячи з даних табл. 1, отримуємо:

- 1) Витрати підгрупи I = 3319 ± 56 грн.;
- 2) Витрати підгрупи II = 3208 ± 71 грн.;
- 3) Витрати підгрупи III = 2338 ± 29 грн.

При проведенні аналізу витрат у кожній підгрупі встановлено статистично значуще розходження рівня витрат на лікування одного пацієнта ( $p < 0,001$ ), при цьому рівень витрат у підгрупі III статистично значуще нижчий, ніж у підгрупах I і II ( $p < 0,01$ ).

Слід зазначити, що аналогічний результат отримано і при порівнянні кожної із складових витрат лікування одного пацієнта: затрати перебування, затрати на зарплату, затрати на витратні матеріали.

При оцінці ефективності лікування розглядався як безпосередній ефект (наявність усклад-

нень), так і віддалені результати (оцінка якості життя).

При врахуванні за критерій ефективності - частоти післяопераційних ускладнень при порівнянні підгрупи I і підгрупи II, бачимо, що значення CER не відрізняється статистично значимо від 0 ( $p > 0,05$ ). Таким чином, відмінності витрат на 1% зміни ефективності для оперованих ТМ і ПШЛ не виявлено. При порівнянні підгрупи I і підгрупи III, отримуємо:

$$CER(1/3) = \frac{3319 \pm 56 - 2338 \pm 29}{-36,8 \pm 5,5 + 5,0 \pm 2,4} (\text{грн./1\%}) = -30,8 \pm 6,1 (\text{грн./\%})$$

Таким чином встановлено, що різниця між групами оперованих ТМ і ЗБТ є статистично значущою ( $p < 0,01$ ), при цьому збільшення ефективності у підгрупі III супроводжується навіть зниженням витрат на лікування на 30,8±6,1 грн/ (1% зниження ризику післяопераційних ускладнень). При порівнянні підгрупи II і підгрупи III, отримуємо CER = -45,5±13,4 грн/%. Таким чином встановлено, що різниця між групами оперованих ПШК і ЗБТ також є статистично значущою ( $p < 0,05$ ), при цьому збільшення ефективності у підгрупі III також супроводжується зниженням витрат на лікування.

Результати аналізу витрати/ефективність при використанні за оцінку ефективності оцінки психоемоційного статусу пацієнток наведені в (табл. 2).

**Таблиця 2.** Порівняльний аналіз затрати/ефективність в залежності від виду операції для показника «Оцінка психоемоційного статусу пацієнток»

Показник	CER (грн./ 1% збільшення ефективності), $\bar{X} \pm m$		
	підгрупа I / II	підгрупа I / III	підгрупа II / III
Втрата інтересу до життя	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Порушення психічного здоров'я	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Порушення емоційного стану	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Роздратованість	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Відчуття тривоги	не відрізняються	не відрізняються	не відрізняються
Відчуття роздратування	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Відчуття пригнічення	не відрізняються	не відрізняються	менше нуля

*Примітка:* в таблиці наведено значення «не відрізняються» у випадку, коли значення показника CER не відрізняється ( $p > 0,05$ ) від 0; «менше нуля» – збільшення ефективності супроводжується зменшенням витрат ( $p < 0,05$ ); позитивне значення показника CER, коли збільшення ефективності супроводжується збільшенням витрат ( $p < 0,05$ )

З проведеного аналізу випливає, що при оцінці за показники психоемоційного статусу, підвищення ефективності для III групи супроводжується, крім того, зниженням витрат на лікування, у порівнянні з I та II групами ( $p < 0,05$ ), за винятком показника «Відчуття тривоги», та «Відчуття пригнічення» де різниця між групами не виявлена ( $p > 0,05$ ).

У таблиці 3 наведені результати аналізу витрати/ефективність при оцінці ефективності «Оцінки соціального статусу пацієнток».

З проведеного аналізу випливає, що «Оцінка соціального статусу», підвищення ефективності для оперованих ЗБТ супроводжується, крім того, зниженням витрат на лікування у порівнянні з групами оперованих ТМ та оперованих ПШК ( $p < 0,05$ ). При порівняльному аналізі за критерієм CER груп оперованих ТМ та оперованих ПШК не виявлено статистично значущої відмінності ( $p > 0,05$ ) за жодним показником.

Був проведений аналіз витрати/ефективність при оцінці ефективності показника «Оцінка загального стану пацієнток» (табл. 4).

З проведеного аналізу випливає, що при оцінці за показниками «Оцінка загального стану» у більшості випадків підвищення ефективності для III супроводжується, крім того, зниженням витрат на лікування у порівнянні з групами оперованих ТМ і ПШК ( $p < 0,05$ ). При порівняльному аналізі за критерієм CER груп оперованих ТМ і ПШК не виявлено статистично значущої відмінності ( $p > 0,05$ ).

У (табл. 5) наведені результати аналізу витрати/ефективність при оцінці показника «Оцінка фізичного стану».

З проведеного аналізу випливає, що при оцінці за показниками «Оцінка фізичного стану», практично в усіх випадках підвищення ефективності для III групи супроводжується, крім того, зниженням витрат на лікування у порівнянні з групами ТМ і ПШК ( $p < 0,05$ ). При

порівняльному аналізі за критерієм CER груп ТМ і ПШК не виявлено статистично значущої відмінності ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, проведений клініко-економічний аналіз вказує на те, що застосування ЗБТ призводить разом з підвищенням якості життя пацієнтів і зниженням післяопераційних ускладнень і до зниження витрат на лікування у порівнянні з групами оперованих ТМ і ПШК ( $p < 0,05$ ) за всіма критеріями ефективності.

За додаткову методику при проведенні клініко-економічного аналізу проводиться аналіз «чутливості» – аналіз, що дозволяє встановити, якою мірою будуть змінюватися отримані результати при зміні вихідних параметрів. Нами був проведений аналіз «Змінні параметри» (затрати перебування, затрати на зарплату і затрати на витратні матеріали). Значення показників змінювалися на 20%. В результаті проведених розрахунків, не було виявлено зміни показника ні за знаком, ні за статистичною значущістю відмінності, що вказує на те, що отримані нами висновки не залежать ні від коливання цін на витратні матеріали, ні від зміни складової вартості перебування хворої у лікувальному закладі, ні від рівня зарплат.

Нами була також проведена оцінка економічного ефекту, який може бути отриманий клінікою при впровадженні методу ЗБТ замість ПШК. Враховуючи, що витрати на одного пацієнта при використанні методу ПШК становлять  $3208 \pm 71$  грн., а при використанні ЗБТ –  $2338 \pm 29$  грн., різниця затрат на одного пацієнта складе  $870 \pm 71$  грн. Виходячи з того, що за рік робиться майже 300 операцій з використанням ЗБТ, бачимо, що при впровадженні методу ЗБТ замість ПШК річний економічний ефект складе:

Річний ефект =  $(3208 \pm 71 \text{ грн.} - 2338 \pm 29 \text{ грн.}) \times 300 = 261000 \pm 6100$  грн.

Таким чином, застосування ЗБТ дозволяє скоротити у відношенні до ТМ тривалість пере-

**Таблиця 3.** Порівняльний аналіз витрати/ефективність у залежності від виду операції для показника «Оцінка соціального статусу пацієнток»

Показник	CER (грн./ 1% збільшення ефективності), $\bar{X} \pm m$		
	підгрупа I / II	підгрупа I / III	підгрупа II / III
Чи турбує власний вигляд	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Втрата інтересу до роботи	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи важко зустрічатися з друзями	не відрізняються	не відрізняються	не відрізняються
Чи важко виходити на люди	не відрізняються	не відрізняються	менше нуля
Чи важко торкатися до родичів та друзів	не відрізняються	не відрізняються	не відрізняються
Чи не втрачений інтерес до протилежної статі	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи зменшився потяг до сексу	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи зменшилось вдоволення після сексу	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи є відчуття невдоволення життям	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Залежність від родичів	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Залежність від колег	не відрізняються	не відрізняються	менше нуля
Залежність від батьків	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи порушився духовно-моральний стан	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи є обмеження домашньою роботою	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи є обмеження в занятті хобі	не відрізняються	менше нуля	менше нуля

*Примітка:* в таблиці наведено значення «не відрізняються» у випадку, коли значення показника CER не відрізняється ( $p > 0,05$ ) від 0; «менше нуля» – збільшення ефективності супроводжується зменшенням витрат ( $p < 0,05$ ); позитивне значення показника CER, коли збільшення ефективності супроводжується збільшенням витрат ( $p < 0,05$ )

**Таблиця 4.** Порівняльний аналіз витрати/ефективність в залежності від виду операції для показника «Оцінка загального стану пацієнток»

Показник	CER (грн./ 1% збільшення ефективності), $\bar{X} \pm m$		
	підгрупа I / II	підгрупа I / III	підгрупа II / III
Чи відчуває себе хворою	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи приймаються знеболюючі засоби	не відрізняються	не відрізняються	не відрізняються
Чи є незадоволення сном	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи є незадоволення їжею	не відрізняються	не відрізняються	не відрізняються
Чи доводиться лежати в ліжку весь день	не відрізняються	менше нуля	менше нуля

*Примітка:* в таблиці наведено значення «не відрізняються» у випадку, коли значення показника CER не відрізняється ( $p > 0,05$ ) від 0; «менше нуля» – збільшення ефективності супроводжується зменшенням витрат ( $p < 0,05$ ); позитивне значення показника CER, коли збільшення ефективності супроводжується збільшенням витрат ( $p < 0,05$ )

**Таблиця 5.** Порівняльний аналіз витрати/ефективність в залежності від виду операції для показника «Оцінка фізичного стану пацієнток»

Показник	CER (грн./ 1% збільшення ефективності), $\bar{X} \pm m$		
	підгрупа I / II	підгрупа I / III	підгрупа II / III
Чи є потреба в сторонній допомозі	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи порушилося фізичне здоров'я	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи є збільшення ваги	не відрізняються	не відрізняються	не відрізняються
Чи є втрата ваги	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи порушилась працездатність	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи були болі в плечі і руці	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи набухала рука або кисть	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи важко підняти руку і рухати нею	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи були болі в ділянці рани	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи була припухлість в ділянці рани	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи були гіперестезії	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи були свербіж, сухість, лущіння	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи важко нести щось у руках	не відрізняються	менше нуля	менше нуля
Чи є потреба в допомозі під час одягання	не відрізняються	не відрізняються	менше нуля

*Примітка:* в таблиці наведено значення «не відрізняються» у випадку, коли значення показника CER не відрізняється ( $p > 0,05$ ) від 0; «менше нуля» – збільшення ефективності супроводжується зменшенням витрат ( $p < 0,05$ ); позитивне значення показника CER, коли збільшення ефективності супроводжується збільшенням витрат ( $p < 0,05$ )

бування хворого на хірургічному ліжку, зменшити частоту післяопераційних ускладнень, покращити якість життя хворих і скоротити витрати на їх лікування. Доведено клінічну та економічно об'рунтовану високу ефективність застосування методу ЗБТ у хірургічному лікуванні РГЗ, що диктує необхідність впровадження його у клінічну практику онкологічних диспансерів.

ческой койке, уменьшит частоту послеоперационных осложнений, улучшить качество жизни и сократить затраты на лечение. Доказана экономически обусловленная высокая эффективность использования метода сварки биологических тканей при хирургическом лечении больных раком грудной железы (Университетская клиника. — 2014. — Т.10, №1. — С. 26–31)

**Ключевые слова:** рак грудной железы, лечение, сварка биологических тканей, экономический эффект.

И.Ф. Хурани, Е.А. Дмитренко

### **Экономический эффект использования сварки биологических тканей в хирургическом лечении больных раком грудной железы**

Исследование посвящено анализу экономического эффекта при использовании метода сварки биологических тканей и его влияние на качество жизни при хирургическом лечении больных раком грудной железы. Проведен анализ стоимости лечения при выполнении мастэктомии разными методами. Для этого использовались методы клинико-экономического анализа, анализа стоимости/эффективности, анализа минимизации затрат и элементы анализа чувствительности. Доказано, что использование метода сварки биологических тканей позволяет сократить продолжительность пребывания больных на хирурги-

I.F. Hourani, E.A. Dmitrenko

### **Economic effect of using of welding biological tissue in the surgical treatment of breast cancer patients**

The paper is dedicated of the economic impact analysis of using of the method of welding biological tissue and its impact on quality of life in surgical treatment of breast cancer patients. The analysis of the cost of treatment when performing mastectomy different methods. For this purpose, methods of clinical and economic analysis, analysis of the cost/effectiveness analysis and cost-minimization analysis of the sensitivity of the elements. It is proved that the use of the welding biological tissues can reduce the length of stay of patients on the surgical bed, reduce the incidence of postoperative complications, quality

of life and seize reduce treatment costs. Proved economically due to high efficiency of the welding process of biological tissues in the surgical treatment of breast cancer patients (University clinic. — 2014. — Vol.10,№1. — P. 26-31).

**Keywords:** breast cancer, treatment, biological tissue welding, economic effect.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Бондар Г.В.* Онкологія / Г.В. Бондар, Ю.В. Думанський, О.Ю Попович та ін. — К.: ВСВ «Медицина», 2013. — 544 с.
2. Високочастотне біологічне зварювання тканин в онкогінекології / [Бондар Г. В., Купрієнко М. В., Волос Л. І., Седаков І. Є., Ковальчук О. А.]. — Донецьк: Каштан, 2010. — 264 с.
3. *Гринхальх Т.* Основы доказательной медицины / Гринхальх Т.; пер. с англ. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 240 с.
4. Клинико-экономический анализ / П. А. Воробьев, М. В. Авксентьев, А. С. Юрьев [и др.]; под ред. П. А. Воробьев. — М.: Ньюдиамед, 2004. — 404 с.
5. *Ковальчук А.П.* Перспективи використання електробіологічного зварювання м'яких тканин в онкології / А.П. Ковальчук, І.Ф. Хурані // Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2009. — Т13,№1. — С.188-191.
6. *Лях Ю.Е.* Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // Вестник гигиены и эпидемиологии. — 2004. — Т. 8, № 1. — С. 155–167.
7. *Семиглазов В.В.* Рак молочной железы / В. В. Семиглазов, Э. Э. Топузов. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 176 с.
8. *Statistics with confidence. Confidence intervals and statistical guidelines;* edited by D. G. Altman, D. Machin, T. N. Bryant, M.J. Gardner [Second edition]. — Bristol: BMJ Books, 2003. — 240 p.

О.И. Осокина

**НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ КОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ В ПРОЦЕССЕ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С НАЧАЛЬНЫМИ СТАДИЯМИ ШИЗОФРЕНИИ***Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина*

**Реферат.** Статья посвящена нейропсихологическому исследованию когнитивного функционирования 237 пациентов с ранними стадиями шизофрении, 122 из которых помимо медикаментозного лечения было включено в программу экзистенциально-личностной реабилитации, остальные – получали только фармакотерапию. Период наблюдения составлял 2 года с момента начала болезни. Нейропсихологическое исследование проводилось с помощью шкалы GACF-CogFu (Global Assessment of Cognition Function, Alphs L., Rappard F., Haig G., & Stewart M., 2004). Было установлено, что при первичном обследовании уровень когнитивного функционирования в обеих группах был снижен. Однако на протяжении последующих двух лет динамика данного показателя была достоверно выше ( $p < 0,001$ ) на протяжении указанного временного периода. Это свидетельствует об эффективности экзистенциально-личностной реабилитации в отношении восстановления когнитивных функций у пациентов с шизофренией.

**Ключевые слова:** шизофрения, когнитивное функционирование, экзистенциально-личностная реабилитация

Шизофрения – это группа разнородных психических расстройств, которая в значительной степени затрагивает социальные аспекты жизни человека, его функционирование в обществе, и причиняет человеку глубокие душевные страдания. Начало шизофрении может быть различным, однако, вмешательство специалистов именно в этом периоде наиболее эффективно и своевременно. Исследование начальных стадий шизофрении, привлекает внимание специалистов не только к позитивным и негативным симптомам болезни, но и к нарушению когнитивных функций, которые связаны с восприятием и переработкой головным мозгом поступающей информации [2]. Нарушение когнитивного функционирования всегда входит в структуру болезненных изменений при шизофрении и играет важную роль в психосоциальной адаптации больных и их личностном выздоровлении. Учёные, исследовавшие когнитивное функционирование у больных шизофренией на ранних стадиях болезни [4,9], доказали значимость уровня нарушений данной сферы в возможности достичь удовлетворительного уровня адаптации и продолжить свою профессионально-трудовую деятельность.

Существует несколько теорий, объясняющих многогранность когнитивного дефицита при шизофрении. С точки зрения одной из теорий, первичный дефицит внимания вызывает перекос в более высокоорганизованных психических процессах. Недостаток внимания и неспособ-

ность декодировать поступающую информацию не даёт возможность осуществлению корректных процессов на уровне принятия решения и выбора ответов на стимулы. Последователи другой теории предполагают наличие дисфункций в более высоких уровнях когнитивных процессов. С их точки зрения, несостоятельность в управлении сложными концептуальными процессами уменьшает возможность больных шизофренией декодировать и консолидировать более простую информацию [13].

Некоторые исследователи отмечают диффузный и достаточно грубый характер нейрокогнитивных нарушений при шизофрении, что позволяет им говорить о наличии генерализованного дефицита, однако, ряд других авторов указывают на существующий на фоне генерализованного когнитивного нарушения «селективный» дефицит в виде преимущественных изменений памяти и произвольной регуляции деятельности [11]. Дефицит внимания, памяти, исполнительных функций указывает на повреждение фронтальной и медиальной височной областей мозга, что может не зависеть от клинического состояния, но объяснять недостаточность в социальной и профессиональной сферах жизни. Взаимосвязи между базовым и более высоким когнитивным дефицитом и между когнитивным дефицитом и социальной дисфункцией представляют собой два «порочных круга» – системы с положительной обратной связью. Любое нарушение в одном из звеньев такой системы усиливает разлад в другом, а это в ответ стимулирует расстройства в первом; так дисфункция системы усиливается, и в итоге степень выраженности дефицитарности нарастает. Логичным в данной ситуации является обращение психотерапевтических программ как к когнитивной, так и социальной дисфункции одновременно, то есть что позволяет преодолевать когнитивный дефицит двумя путями: через направленный тренинг конкретных дефицитарных функций, либо опосредованно, через вовлечение пациента в социальный обучающий опыт [8]. Однако большинство этих исследований относится к больным с хроническими психозами, которые имеют выраженные нарушения когнитивных функций и социального функционирования, некоторые из которых длительно используют нейролептики и имеют безремиссионное течение болезни, поэтому возникает вопрос о правомерности отнесения этих результатов и



психотерапевтических программ к пациентам с начальными проявлениями шизофрении.

Более поздние исследования [1,3,4] показали эффективность ранней реабилитации больных шизофренией, и возможность улучшения уровня их когнитивных функций и психосоциальной адаптации. Однако используемые авторами реабилитационные программы, не учитывали важность восстановления субъективно-личностной сферы пациента, особенности его внутреннего мира переживаний, наличие психологического дистресса, дисбаланса целей и ценностно-смысловой сферы, переживания пациентами «пустоты», одиночества и бессмысленности. Учитывая эти особенности, Осокиной О.И. разработана программа экзистенциально-личностной реабилитации больных с ранними стадиями шизофрении, которая затрагивает биологические, психологические, социальные и личностные стороны выздоровления [6].

Отечественные и зарубежные исследования свидетельствуют о том, что когнитивный дефицит при шизофрении является феноменом достаточно стабильным, но необязательно необратимым. По одним данным, нейропсихологическое исследование 35 пациентов с первым манифестным шизофреническим приступом выявило устойчивый, стабильный когнитивный дефицит в течение всего двухгодичного катамнестического наблюдения, по другим – 4-х летнее катамнестическое наблюдение за 20 больными показало улучшения в тестах на концентрацию и скорость внимания и на все исполнительские функции [13]. Другие подобные исследования [3] также демонстрировали достаточно стабильные нарушения нейрокогнитивного функционирования у больных с начальными стадиями шизофрении. Еще одно исследование, посвященное изучению когнитивных функций у пациентов первичной шизофренией и шизоаффективным, расстройством показало худшие результаты у больных шизофренией, где в большей степени были нарушены процессы вербального запоминания, вербальной памяти и интеллектуального состояния, в то время как у пациентов с аффективными расстройствами преимущественно имели место лишь трудности в скорости этих процессов. К основным предикторам когнитивных нарушений у больных шизофренией авторы отнесли: преморбидные интеллектуальные особенности, выраженность негативной симптоматики и проводимую психофармакотерапию [4].

Таким образом, различными исследователями констатируется наличие нейрокогнитивных расстройств у больных с первым манифестным приступом шизофрении, при этом отмечается их гетерогенность, разная степень выраженности и различная динамика проявлений во времени. Этими авторами рассматривался когнитивный дефицит в отрыве от других характеристик болезни и личности больных, не учитывался характер принимаемого лечения. Так, не было данных о влиянии на когнитивное функционирование психосоциального лечения, что будет описано в настоящем исследовании. Целью настоящей ра-

боты является нейропсихологическое исследование когнитивного функционирования у больных на ранних стадиях шизофрении в течение двух лет после начала болезни, и влияние на него экзистенциально-личностной реабилитации.

#### М а т е р и а л и м е т о д ы

Выборка исследуемых лиц включала 237 пациентов мужского (139 (58,6±3,2%) человек) и женского (98 (41,4±3,2%) человек) пола в возрасте 18–35 лет, поступивших впервые в жизни в отделение «Областной клинической психиатрической больницы» г. Донецка и дневные стационары Областного психоневрологического диспансера г. Донецка с первым манифестным приступом шизофрении. Это острое состояние нарушения психики, которое проявляется нарушением мышления, бредом, галлюцинациями, психомоторным возбуждением, нарушенным аффектом и дезориентировкой [5].

С первого дня пребывания в стационаре всем пациентам назначалось медикаментозное лечение в соответствии с клиническим протоколом оказания психиатрической помощи. Предпочтение отдавалось атипичным нейролептикам в связи с их положительным влиянием на нейрокогнитивное и социальное функционирование больных и небольшое количество побочных эффектов.

Для достижения цели исследования из выборки пациентов было сформировано две группы. Основную группу составило 122 пациента с шизофренией, которые после купирования психотического состояния в течение полугода проходили курс реабилитации, посещали психотерапевтические группы, продолжая при этом поддерживающее медикаментозное лечение. Пациенты, получавшие только фармакотерапию, количеством 115 человек, составили группу сравнения.

Программа экзистенциально-личностной реабилитации была разработана автором статьи специально для пациентов с шизофренией, и ставила цель – достижение пациентами личностного выздоровления для продолжения плодотворной, полноценной жизни в условиях возможных ограничений, которые обусловлены заболеванием.

Критерии включения больных в исследование: диагноз первого манифестного приступа шизофрении, установленный в соответствии с критериями МКБ-10 (F2) [7]; не более чем лёгкая выраженность негативных симптомов по шкале «PANSS». Распределение больных по диагностическим категориям в соответствии с МКБ-10 было следующим: острое полиморфное психотическое расстройство (F23) – 15 (6,6±1,6%) человек, острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении (F23.1) – 75 (33,0±3,1%) человек, острое шизофреноподобное психотическое расстройство (F23.2) – 12 (5,3±1,5%) человек, шизофрения параноидная, период наблюдения менее года (F20.09) – 61 (26,9±2,9%) человек, шизофрения кататоническая, период наблюдения менее года (F20.29) – 5 (2,2±1,0%) человек, шизоаффективное расстрой-

**Таблица.** Сравнительный анализ суммарного показателя когнитивного функционирования по шкале GACF-CogFu в исследуемых группах.

Группы	Суммарный показатель когнитивного функционирования (M±m)				p
	На момент выписки из отделения	Через 0,5 лет после первого приступа	Через 1 год после первого приступа	Через 2 года после первого приступа	
Основная группа (N=122)	61,82±0,42	71,1±0,56*	79,57±0,77*#	81,7±0,8*##+	<0,001
Группа сравнения (N=115)	57,43±0,49	62,97±0,62*	65,39±0,78*	67,19±0,87*#	<0,001

*Примечание:* \* – отличие от показателей до лечения статистически значимо (p<0,05); # – отличие от показателей через 0,5 года после лечения статистически значимо (p<0,05); + – отличие от показателей через 1 год после лечения статистически значимо (p<0,05).

ство (F25) – 48 (21,1±2,7%) человек, острое бредовое расстройство (F21) – 11 (4,8±1,4%) человек.

При проведении нейропсихологического исследования использовалась шкала GACF-CogFu (Global Assessment of Cognition Function, Alphs, L., Rappard, F., Haig, G., & Stewart, M., 2004) [10], которая позволяла определить уровень когнитивного функционирования за период истекшего месяца. Для оценки клинического состояния использовалась шкала позитивных и негативных синдромов «PANSS» (Positive and Negative Syndrome Scale, Kay S.R., Fiszbein A, Opler L.A., 1987) [12]. С целью оценивания степени личностного выздоровления использовалась Шкала субъективной и объективной оценки выздоровления от психического расстройства [14], которая отражала взвешенную оценку уровня выздоровления человека.

#### Результаты и обсуждение

В процессе исследования изучались оперативная, вербальная и пространственная память, внимание, вербальное и пространственное обучение, процесс логического рассуждения и решения задач, скорость обработки информации, социальное познание.

Нейропсихологическое обследование прошли все пациенты основной и сравняемой групп при выписке из психиатрического отделения, через полгода, 1 год и 2 года.

Анализ результатов нейропсихологического исследования показал, что у пациентов обеих групп на момент выписки из отделения общий уровень когнитивных функций был снижен, среднее значение общего суммарного показателя шкалы GACF-CogFu в основной группе составило 61,82±0,42 балла, в группе сравнения – 57,43±0,49 балла, без достоверных различий (p>0,05). Это свидетельствовало о лёгких симптомах нарушения когнитивного функционирования (например, затруднения при концентрации внимания, подборе слов, провалах в памяти) или снижения эффективной реализации себя в социальной и профессиональной деятельности, что связано с когнитивными нарушениями (табл.).

При оценке внутригрупповой динамики изменений общего суммарного показателя шкалы GACF-CogFu, отражающего общий уровень когнитивного функционирования пациентов, в обеих группах было выявлено увеличение данного показателя в динамике, от момента выписки из отделения до следующего за ним двухлетнего периода, что свидетельствовало об улучшении когнитивного функционирования за указанный период.

Изменения данного показателя в основной группе имели чёткую тенденцию к увеличению, при этом значения показателя когнитивного функционирования на каждом последующем этапе статистически значимо (p<0,05) отличались от предыдущего этапа и достигали значения 81,7±0,8 баллов к двухлетнему периоду, что соответствовало когнитивному функционированию выше среднего уровня. При таком уровне когнитивного функционирования человек способен ежедневно решать задачи, требующие значительных когнитивных способностей, может заботиться не только о себе, но и о других.

Динамика когнитивного функционирования у пациентов группы сравнения была положительной (p<0,001), но к двухлетнему периоду средние значения общего показателя шкалы было достоверно ниже (p<0,05), чем у представителей основной группы. Значения данного показателя у пациентов группы сравнения характеризовались минимальными когнитивными нарушениями. Больные могли хорошо выполнять работу, не требующую усилий со стороны когнитивной сферы, однако обнаруживали меньшую эффективность при выполнении работы, требующей явных когнитивных способностей.

Сравнительный межгрупповой анализ показателей суммарного когнитивного функционирования в соответствующие временные периоды, показал наличие статистически значимых (p<0,05) различий в пользу лучшего когнитивного функционирования у пациентов основной группы.

Таким образом, проведенный анализ показал более выраженную положительную динамику когнитивного функционирования в основной

группе пациентов, которые получали интегрированное лечение, что, безусловно, отражалось на качестве личностного выздоровления и способствовало повышению социального функционирования во всех сферах жизни.

При проведении корреляционного анализа была выявлена положительная связь средней степени выраженности ( $r=0,617$ , статистически значимо отличается от 0,  $p<0,05$ ) между показателем суммарной оценки когнитивного функционирования на момент выписки пациента из психиатрического стационара и общим показателем шкалы субъективной и объективной оценки выздоровления через 0,5 лет, слабая связь – через 1 год ( $r=0,374$ ) и средняя связь – через 2 года ( $r=0,452$ ). Таким образом, было установлено, что с улучшением когнитивного функционирования, в среднем, возрастает значение показателя личностного выздоровления в течение двухлетнего периода после манифестации болезни. Это свидетельствует о том, что когнитивное функционирование играет значимую роль в процессе личностного выздоровления больных шизофренией.

Была выявлена отрицательная связь средней степени выраженности между суммарным показателем шкалы GACF-CogFu и следующими показателями шкалы PANSS: суммарным показателем шкалы негативных симптомов «N» – ( $r=-0,521$ , статистически значимо отличается от 0,  $p<0,05$ ), шкалы когнитивного дефицита ( $r=-0,685$ ), и сильная связь со значением шкалы эмоционально-мотивационного дефицита ( $r=-0,704$ ). В то же время корреляционных зависимостей когнитивного функционирования с показателем шкалы позитивных симптомов «P» и общим показателем выраженности психопатологической симптоматики по PANSS выявлено не было. Таким образом, было установлено, что улучшение уровня когнитивного функционирования влечёт за собой уменьшение выраженности негативной симптоматики, когнитивного и эмоционально-волевого дефицита.

В целом, у большей части больных рассматриваемых групп при нейропсихологическом обследовании, которое проводилось на момент выписки больных из психиатрического отделения, отмечались нарушения нейродинамических параметров психической активности, её энергетического обеспечения, ограничения в мнестической и ассоциативной сферах. Это проявлялось в замедлении скорости обработки информации, инертности при выполнении умственных действий, трудности сосредоточения на определённой информации, запоминания устных сообщений и извлечения информации из памяти, ограничении при запоминании пространственной информации, повышенной истощаемости психических процессов, а также затруднении в понимании намерений других людей.

При повторном проведении исследования через 2 года после начала шизофрении, в обеих группах имела место положительная динамика когнитивного функционирования, однако существенные изменения с практической нормализацией психических процессов отмечались только

у пациентов основной группы, получавших интегрированное лечение. У данных пациентов при повторном обследовании выросли возможности произвольной регуляции деятельности, и контроля за ней, что отражалось на улучшении показателей ассоциативной деятельности, процесса логических рассуждений, направленных на постановку цели и решение задач, а также настойчивости при выполнении плана действий. Больным основной группы было более доступно построение альтернативных планов деятельности, а при анализе мнестической сферы наблюдалось увеличение возможности обучения и запоминания вербальной информации, а также концентрации внимания на определённой информации.

У пациентов группы сравнения также наблюдалась тенденция к улучшению некоторых параметров когнитивного функционирования. Больным было более доступно удержание в памяти вербальной информации, восприятие чувств и намерений других людей, возможность некоторое время без истощения концентрировать внимание на тех или иных событиях. Кроме того, улучшилась произвольная регуляция больными собственной деятельности, на что указывало уменьшение ошибок при выполнении задания, самоконтроль за протеканием деятельности и коррекция в процессе выполнения действий. Однако выполнение многих когнитивных заданий указывало на несостоятельность больных в их выполнении. Так, они продолжали испытывать затруднения, связанные с гибкостью и сменой алгоритма действий при построении альтернативных планов, затруднения в начале действий, направленных на решение задач, отсутствие настойчивости при выполнении намеченного плана действий и целенаправленности деятельности в целом.

Таким образом, на качество восстановления когнитивного функционирования больных с ранними стадиями шизофрении оказывали влияние объем и содержание проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий. В настоящем исследовании установлено, что проводимая на фоне поддерживающего медикаментозного лечения программа реабилитации, которая разработана автором статьи, доказала свою эффективность в отношении значительного повышения уровня нарушенных болезнью когнитивных функций у пациентов с шизофренией. Та группа пациентов, которые не получали реабилитационного лечения, и лечение которых ограничивалось только фармакотерапией, показали более низкий результат ( $p<0,001$ ) к двухлетнему катмнестическому периоду. А так как когнитивное функционирование представляет собой наиболее значимый показатель для и дальнейшего функционирования человека в различных социальных сферах жизни, его нормализация является залогом успешной социальной адаптации и плодотворной жизнедеятельности после перенесенного заболевания. Это диктует необходимость комплексного оказания психиатрической помощи больным шизофренией, включающей медикаментозное лечение и реабилитационные мероприятия.

O.I. Osokina

## Neuropsychological study of cognitive functioning dynamic in the rehabilitation of patients with initial stages of schizophrenia

The article was devoted to the neuropsychological study of cognitive functioning in 237 patients with initial stages of schizophrenia. 122 of patients received medical treatment in addition to the program of existential-personal rehabilitation, the remaining patients received only pharmacotherapy. The observation period was 2 years after the onset of illness. The neuropsychological study was carried out using GACF-CogFu scale (Global Assessment of Cognition Function, Alphas, L., Rappard, F., Haig, G., & Stewart, M., 2004). It was found that the level of cognitive functioning in both groups was reduced at the initial examination. However, over the next two years, the dynamic of this indicator in the groups was different. Indicator of cognitive functioning in the main group patients was significantly higher ( $p < 0.001$ ) during the two years period. This data demonstrated the effectiveness of the existential-personal rehabilitation in relation to the improvement of cognitive functions in patients with schizophrenia (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 32-36).

**Key words:** schizophrenia, cognitive functioning, existential-personal rehabilitation.

O.I. Osokina

## Нейропсихологічне дослідження динаміки когнітивного функціонування в процесі реабілітації хворих з початковими стадіями шизофренії

Стаття присвячена нейропсихологічному дослідженню когнітивного функціонування 237 пацієнтів з ранніми стадіями шизофренії, 122 з яких крім медикаментозного лікування були включені в програму екзистенційно-особистісної реабілітації, решта — отримували тільки фармакотерапію. Період спостереження становив 2 роки з моменту початку хвороби. Нейропсихологічне дослідження проводилося за допомогою шкали GACF-CogFu (Global Assessment of Cognition Function, Alphas L., Rappard F., Haig G., & Stewart, M., 2004). Було встановлено, що при первинному обстеженні рівень когнітивного функціонування в обох групах був знижений. Однак протягом наступних двох років динаміка даного показника в групах була різною. Показник когнітивного функціонування у пацієнтів основної групи був достовірно вище ( $p < 0,001$ ) протягом зазначеного часового періоду. Це свідчить про ефективність екзистенційно-осо-

бистісної реабілітації відносно відновлення когнітивних функцій у пацієнтів на шизофренію (Університетська клініка. — 2014. — Т.10, №1. — С. 32-36).

**Ключові слова:** шизофренія, когнітивне функціонування, екзистенційно-особистісна реабілітація.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Абрамов В. А.* Жизнь с психическим расстройством: экзистенциально-личностные аспекты выздоровления / В. А. Абрамов, О. И. Осокина, Б. Б. Ивнев — Донецк: Каштан, 2014. — 420 с.
2. *Абрамов В. А.* Личностно-социальное восстановление больных с первым эпизодом шизофрении: концептуальные основы / В. А. Абрамов, О. И. Осокина // Журнал психиатрии и медицинской психологии. — 2012. - №1 (28) — С. 15 — 22.
3. *Зайцева Ю. С.* Первый психотический эпизод: пятилетнее катamnестическое клиничко-нейропсихологическое исследование : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.06 «Психиатрия» / Ю. С. Зайцева. — Москва, 2010. — 25 с.
4. *Каледа В. Г.* Первый приступ юношеского эндогенного психоза (клиничко-психопатологическое, клиничко-патогенетическое и клиничко-катamnестическое исследование): дис. ... доктора мед. наук : 14.00.18 / В. Г. Каледа. — М., 2007. — 470 с.
5. *Мангуби Д. А.* Первичный психотический эпизод: новые лекарственные формы как альтернатива инъекциям / Д. А. Мангуби // Здоров'я України. — 2011. - № 4 (19). — С. 32 — 33.
6. Методичний комплекс оцінки екзистенційно-особистісного відновлення хворих з першим психотичним епізодом : метод. рекомендації / [Н. О. Марута, В. А. Абрамов, О. І. Осокіна та ін.] — Донецьк, 2013. — 40 с.
7. Міжнародна класифікація хвороб (10 перегляд). Класифікація психічних і поведінкових розладів. — СПб. : АДИС, 1994. — 304 с.
8. *Ряполова Т. Л.* Ранняя реабилитация больных шизофренией (био-психосоциальная модель) : автореф. дис. на соискание учен. степени доктора мед. наук : спец. 14.01.16 «Психиатрия» / Т. Л. Ряполова. — Харьков, 2010. — 35 с.
9. *Шадрин В. Н.* Адаптационные возможности и оценка качества жизни больных шизофренией (клинические и социальные аспекты): дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / Шадрин Виктор Николаевич. — Томск, 2006. — 232 с.
10. Cognitive Functioning Scale: A Scale for Rating Functioning Related to Cognitive Impairment in Schizophrenia / L. Alphas, F. Rappard, G. Haig [et al.] // Pfizer, UCLA — 2004. — 16 p.
11. *Hafner H., Maurer K., Loffler W. et al.* Modeling the early course of schizophrenia // Sch. Bulletin. - 2003. - 29 (2). — P. 325—340.
12. *Kay S.* The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia / S. Kay, A. Fiszbein, L. Opler // Schizophr. Bul. — 1987. — Vol. 13, № 2. — P. 261 — 276.
13. *Miller T., Mednick S.A., McGlashan T.H.* Early intervention in psychotic disorder // Series D: Behavioural and social sciences. - 2001. — Vol. 91. — 288 p.
14. Outcome Measures / Mental Health Services / County of San Diego / Health and Human Services Agency. — San Diego, 2009. — 12 p.

Надійшла до редакції: 27.04.2014

С.А. Ласачко

**ОСОБЕННОСТИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПАЦИЕНТОК С  
ДИСГОРМОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И  
РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ В АНАМНЕЗЕ***Донецкий региональный центр охраны материнства и детства,  
Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина*

**Реферат.** Изучались особенности менструальной функции (МФ) у пациенток репродуктивного возраста с дисгормональными заболеваниями молочных желез (ДЗМЖ) и репродуктивными потерями в первом триместре в анамнезе. Проведен детальный опрос и обследование 412 женщин репродуктивного возраста со спонтанной потерей беременности в первом триместре в анамнезе. Из них основная группа - 286 женщин с ДЗМЖ, группа сравнения 126 женщин без патологических изменений МЖ; контрольная группа - 147 условно здоровых женщин. Для пациенток с ДЗМЖ и репродуктивными потерями в анамнезе установлены следующие особенности МФ: достоверно больше доля женщин с ранним (до 12 лет) менархе, более длительный период становления менструального цикла, для них чаще характерны нерегулярные, болезненные, длительные и обильные менструации, наличие кровомазаний накануне менструации. Для них чаще характерен укороченный (<24 дней), особенно в позднем репродуктивном возрасте, либо удлиненный (> 38 дней) цикл, особенно в раннем репродуктивном возрасте.

**Ключевые слова:** молочная железа, репродуктивное здоровье, репродуктивные потери, менструальная функция

Сочетанная патология репродуктивной системы и молочных желез (МЖ) встречается чрезвычайно часто, по данным литературы, до 90% гинекологических пациенток с гиперпролиферативными заболеваниями (миома матки, гиперплазия эндометрия (ГЭ), эндометриоз) имеют патологические изменения МЖ, проявляющиеся чаще всего в виде диффузной дисплазии, или мастопатии [1, 3, 13]. Такая ситуация связана с общностью патогенетических механизмов дисгормональной патологии МЖ и ряда гинекологических заболеваний и требует комплексного подхода к коррекции гормонального дисбаланса [2, 5, 6]. Молочная железа, как орган-мишень биологически активных молекул репродуктивной системы, многими авторами рассматривается в качестве «зеркала», отражающего состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. В настоящее время доказана роль гиперпролактинемии, абсолютной и относительной гиперэстрогемии в развитии пролиферативных процессов в паренхиме МЖ [9, 10, 14]. Одним из основных пусковых факторов формирования большинства дисгормональных заболеваний является абсолютный или относительный дефицит прогестерона, который приводит также к формированию нарушений менструального цикла (НМЦ), невынашиванию беременности, ГЭ и т.д. Бесплодие, обусловленное недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ) или ановуляцией, диагностируется у 10-25% женщин с дисгормональными заболе-

ваниями молочных желез (ДЗМЖ) [4, 5, 11].

Целью данного исследования стало изучение особенностей менструальной функции у пациенток репродуктивного возраста с ДЗМЖ и репродуктивными потерями в первом триместре в анамнезе.

**М а т е р и а л и м е т о д ы**

Нами был проведен детальный опрос с помощью специально разработанной анкеты и обследование 412 женщин репродуктивного возраста со спонтанной потерей беременности в первом триместре в анамнезе. Из них основную группу составили 286 женщин с ДЗМЖ, группу сравнения 126 женщин без патологических изменений МЖ. Контрольная группа - 147 условно здоровых женщин, у которых отсутствуют репродуктивные потери в анамнезе, не выявлено патологии МЖ и отсутствуют жалобы со стороны МЖ. С целью поиска возрастных особенностей развития ДЗМЖ мы также выделили возрастные подгруппы: Р - 18-24 лет, ранний репродуктивный возраст; А - 25-34 лет, активный репродуктивный возраст; П - 35-44 лет, поздний репродуктивный возраст.

Состояние репродуктивной системы оценивали по результатам клинического, ультразвукового (УЗИ) и лабораторных методов исследования. Детально изучали менструальную функцию (МФ) и ее становление. Обследование МЖ выполняли согласно стандартного алгоритма (Приказ МЗ Украины № 676 от 31.12.2004) с использованием клинического, ультразвукового, рентгенологического (с 40 лет), цитологического методов. УЗИ МЖ выполнялось на аппарате Simens, Германия, линейным датчиком с частотой 10 МГц по стандартной методике.

В исследование не включались пациентки с органической патологией гипофиза, ятрогенной (медикаментозной) гиперпролактинемией, злокачественными опухолями любой локализации в настоящее время и в анамнезе. Уровень ФСГ  $\geq 20$  мМЕ/мл и/или уровень антимюллерова гормона  $\leq 2,0$  нг/мл также являлись критерием исключения.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с процессором Sempron 1,49 ГГц, операционная система Ms Windows XP, пакет для анализа и обработки данных табличного редактора Microsoft Excel 2001.

**Р е з у л ь т а т ы и о б с у ж д е н и е**

Средний возраст обследованных в основной

**Таблица 1.** Продолжительность становления регулярного менструального цикла у обследованных женщин.

Группа, n	Сразу	До одного года	Больше года	Не установился
Основная, n = 286	102 (35,7 %)	85 (29,7 %)*	57 (19,9 %)*,**	42 (14,7 %)**
Сравнения, n = 126	51 (40,5 %)	52 (41,3 %)	12 (9,5 %)	11 (8,7 %)
Контроль, n = 147	64 (43,6 %)	55 (37,4 %)	18 (12,2 %)	10 (6,8 %)

*Примечания:* 1. \* - достоверное отличие с показателями группы сравнения,  $p < 0,05$ , 2. \*\* - достоверное отличие с показателями контрольной группы,  $p < 0,05$ .

группе составил  $34,01 \pm 0,37$  лет, в группе сравнения  $32,65 \pm 0,58$ , в контрольной -  $32,86 \pm 0,51$  лет.

Следует отметить, что после самопроизвольного аборта (СА) стали на учет и прошли обследование у гинеколога только 140 (48,95%) женщин основной группы и 72 (57,1%) женщин группы сравнения. Поэтому причины репродуктивных потерь выясняли как из медицинской документации, так и путем опроса. В основной группе достоверно ( $p < 0,05$ ) большим оказался процент нейроэндокринных нарушений (78,7% против 54,8%), экстрагенитальных причин СА (11,5% против 4,8%), большим был процент женщин с неизвестной причиной СА (19,9% против 11,9%) и наличие нескольких причин одновременно (5,6% против 0,8%).

Был выполнен детальный анализ становления и особенностей МФ. Относительно среднего возраста менархе достоверной разницы между группами не найдено. Этот показатель в основной группе составил  $12,78 \pm 0,11$  лет, в группе сравнения  $12,75 \pm$

$0,13$  лет, в контроле  $13,1 \pm 0,12$  лет. Однако, мы провели более детальный анализ особенностей возраста менархе и становления МФ у обследованных женщин. Оказалось, что в основной группе достоверно ( $p < 0,05$ ) большим был процент женщин (19,3%) с ранним (до 12 лет) менархе в сравнении с контролем (9,5%). В то же время доля женщин с поздним (после 15 лет) менархе была достоверно меньше: 5,9% против 6,8%. Разницы с группой сравнения не установлено.

В основной группе процент женщин с длительным периодом становления регулярного цикла был достоверно больше, чем в контроле и в группе сравнения (таблица 1). Кроме того, достоверно больше среди больных ДЗМЖ пациенток, у которых регулярный менструальный цикл (МЦ) не установился вообще (по сравнению с контролем).

Характер менструальной кровопотери по данным опроса представлен в таблице 2. Прежде всего следует отметить, что в основной группе

**Таблица 2.** Субъективная оценка менструальной кровопотери у обследованных женщин.

Группа, n	Подгруппа, n	Характер месячных		
		обильные	умеренные	скудные
Основная, n = 286	Возраст 18-45, n = 286	105 (36,7 %)*,**	150 (52,4 %)**	31 (10,9 %)
	Р, n = 28	9 (32,1 %)	14 (50 %)	5 (17,9 %)
	А, n = 109	43 (39,4 %)*	56 (51,4 %)	10 (9,2 %)
Сравнения, n = 126	П, n = 149	53 (35,6 %)**	80 (53,7 %)**	16 (10,7 %)
	Возраст 18-45, n = 126	33 (26,2 %)	73 (57,9 %)	20 (15,9 %)**
	Р, n = 17	2 (11,8 %)	12 (70,6 %)	3 (17,6 %)
Контроль, n = 147	А, n = 55	8 (14,5 %)	36 (65,5 %)	11 (20 %)
	П, n = 54	23 (42,6 %)**, Р,А	25 (46,3 %)**, А	6 (11,1 %)
	Вик 18-45, n = 147	34 (23,1 %)	101 (68,7 %)	12 (8,2 %)
Контроль, n = 147	Р, n = 18	3 (16,7 %)	14 (77,8 %)	1 (5,5 %)
	А, n = 62	17 (27,4 %)	38 (61,3 %)	7 (11,3 %)
	П, n = 67	14 (20,9 %)	49 (73,1 %)	4 (6 %)

*Примечания:* 1. \* - достоверное отличие с показателями группы сравнения,  $p < 0,05$ , 2. \*\* - достоверное отличие с показателями контрольной группы,  $p < 0,05$ , 3. А - отличие достоверно с показателями подгруппы А в рамках одной группы,  $p < 0,05$ , 4. Р - отличие достоверно с показателями подгруппы Р в рамках одной группы,  $p < 0,05$ .

**Таблица 3.** Некоторые дополнительные характеристики менструальной функции.

Группа, n	Подгруппа, n	Регулярный цикл	Альго-дисменорея	Наличие кровомазаний за 2-10 дней до менструации
Основная, n = 286	Возраст 18-45, n = 286	244 (85,3 %)*	112 (39,2 %)	29 (10,1 %)*
	Р, n = 28	26 (92,9 %)	18 (64,3 %)А,П,*	1 (3,6 %)
	А, n = 109	91 (83,5 %)	41 (37,6 %)	10 (9,2 %)
Сравнения, n = 126	П, n = 149	127 (85,2 %)*	53 (35,6 %)	18 (12,1 %)*
	Возраст 18-45, n = 126	115 (91,3 %)	47 (37,3 %)	9 (7,1 %)
	Р, n = 17	16 (94,1 %)	9 (52,9 %)	1 (5,9 %)
Контроль, n = 147	А, n = 55	50 (90,9 %)	16 (29,1 %)	3 (5,5 %)
	П, n = 54	49 (90,7 %)	22 (40,7 %)	5 (9,3 %)
	Возраст 18-45, n = 147	137 (93,2 %)	52 (35,4 %)	4 (2,7 %)
	Р, n = 18	15 (83,3 %)	5 (27,8 %)	0 (0 %)
	А, n = 62	58 (93,5 %)	19 (30,6 %)	3 (4,8 %)
	П, n = 67	64 (95,5 %)	28 (41,8 %)	1 (1,5 %)

*Примечания:* 1. \* - достоверное отличие с показателями контрольной группы,  $p < 0,05$ , 2. А – отличие достоверно с показателями подгруппы А в рамках одной группы,  $p < 0,05$ , 3. П – отличие достоверно с показателями подгруппы П в рамках одной группы,  $p < 0,05$ .

достоверно большим был процент женщин с обильными месячными, чем в группе сравнения и в контрольной. Процент женщин с умеренными месячными в основной группе был достоверно меньше, чем в контроле.

Мы также обнаружили некоторые достоверные различия характера менструации у женщин с СА в анамнезе без заболеваний МЖ (группа сравнения), которые не были характерными для основной группы. Обильные менструации имели место в группе сравнения преимущественно у женщин позднего репродуктивного возраста, в основной группе - активного. Кроме того, в группе сравнения достоверно большим был процент женщин со скудными месячными, чем в контроле.

В основной группе достоверно меньше оказалась процент женщин с регулярным менструальным циклом по сравнению с контролем (таблица 3). Среди возрастных подгрупп достоверная разница была доказана для подгрупп П: регулярный МЦ среди больных ДЗМЖ с СА в анамнезе встречался реже, чем в такой же подгруппе в контроле. Анализ жалоб женщин на боль во время менструации продемонстрировал, что в подгруп-

пе Р основной группы достоверно больший процент женщин с альгодисменореей в сравнении как с контролем, так и с другими возрастными подгруппами основной группы. Процент таких женщин среди младшей подгруппы больных ДЗМЖ с СА в анамнезе был очень большим и равнялся 64,3% (таблица 3). В группе сравнения наблюдается такая же тенденция: для возрастной подгруппы Р процент женщин с альгодисменореей также достаточно высок - 52,9%, что в 1,9 раза больше, чем в контроле.

Нами также установлено, что процент женщин с кровомазаниями накануне менструации, которые являются признаком НЛФ, был достоверно выше в основной группе, чем в контроле. Относительно возрастных подгрупп, достоверную разницу доказано для подгрупп П основной и контрольной групп.

Структурный анализ продолжительности МЦ в группах и возрастных подгруппах (таблица 4) продемонстрировал, что в основной группе, несмотря на то, что для большинства женщин (82,6%) была отмечена нормальная продолжительность (24-38 дней) цикла, процент таких женщин был достоверно меньше, чем в группе сравнения и в контроле. Доля женщин с укороченным циклом (<24 дней) была достоверно больше, чем в контроле. Для количества женщин с длительным циклом (> 38 дней) доказано достоверную разницу как с контролем, так и с группой сравнения. Среди возрастных подгрупп основной группы такие же различия по сравнению с контролем достоверно зафиксированы для подгруппы П. В подгруппе Р основной группы также достоверно меньше, чем в группе сравнения, был процент женщин с нормальной продолжительностью цикла, и больший процент - с удлиненным циклом.

Кроме того, мы также обнаружили некоторые возрастные различия в отношении продолжительности МЦ в основной группе. Так, в подгруппе Р процент женщин с нормальной продолжительностью цикла был меньше, разница достоверна с подгруппой А. Процент женщин с

**Таблица 4.** Продолжительность менструального цикла.

Группа, n	Подгруппа, n	Продолжительность менструального цикла, n (%)			Средняя продолжительность цикла, дни (M ± m)
		<24 дней	24-38 дней	>38 дней	
Основная, n = 286	Возраст 18-45, n = 286	25 (8,7 %)**	236 (82,6 %)*,**	25 (8,7 %)*,**	29,7 ± 0,3*
	Р, n = 28	1 (3,6 %)	20 (71,4 %)*,А	7 (25,0 %)*,А,П	32,0 ± 1,0 *,П
	А, n = 109	4 (3,7 %)	96 (88,0 %)	9 (8,3 %)	30,5 ± 0,6*,П
	П, n = 149	20 (13,4 %)**,А	120 (80,6 %)**	9 (6,0 %)**	28,8 ± 0,5
Сравнения, n = 126	Возраст 18-45, n = 126	7 (5,6 %)	117 (92,8 %)	2 (1,6 %)	28,8 ± 0,3
	Р, n = 17	0 (0,0 %)	17 (100,0 %)	0 (0,0 %)	29,5 ± 0,5
	А, n = 55	3 (5,5 %)	51 (92,7 %)	1 (1,8 %)	28,8 ± 0,4
	П, n = 54	4 (7,4 %)	49 (90,7 %)	1 (1,9 %)	28,4 ± 0,4
Контроль, n = 147	Возраст 18-45, n = 147	5 (3,4 %)	139 (94,6 %)	3 (2,0 %)	29,1 ± 0,3
	Р, n = 18	1 (5,6 %)	16 (88,8 %)	1 (5,6 %)	29,7 ± 0,9
	А, n = 62	2 (3,2 %)	58 (93,6 %)	2 (3,2 %)	29,4 ± 0,4
	П, n = 67	2 (3,0 %)	65 (97,0 %)	0 (0,0 %)	28,5 ± 0,3

*Примечание:* 1. \* - достоверное отличие с показателями группы сравнения,  $p < 0,05$ , 2. \*\* - достоверное отличие с показателями контрольной группы,  $p < 0,05$ , 3. А - отличие достоверно с показателями подгруппы А в рамках одной группы,  $p < 0,05$ , 4. П - отличие достоверно с показателями подгруппы П в рамках одной группы,  $p < 0,05$ .

удлиненным циклом в подгруппе Р был очень большим (25,0%), разница достоверна с подгруппами А и П.

Следует отметить, что мы не получили достоверных различий продолжительности МЦ между группой сравнения и контролем. Как видно из таблицы 4, средняя продолжительность МЦ в контрольной группе равнялась  $29,1 \pm 0,3$  дня, в группе сравнения практически не отличалась -  $28,8 \pm 0,3$  дня. В основной же группе этот показатель оказался достоверно большим, чем в группе сравнения:  $29,7 \pm 0,3$  дня. В подгруппах Р и А основной группы средняя продолжительность цикла оказалась достоверно больше, чем в аналогичных возрастных подгруппах группы сравнения. Мы также обнаружили некоторые возрастные различия в отношении продолжительности МЦ в основной группе: доказано достоверное сокращение средней продолжительности цикла с возрастом.

Средняя продолжительность месячных равнялась  $5,8 \pm 0,1$  дней в основной группе,  $5,6 \pm 0,2$  в группе сравнения,  $5,5 \pm 0,1$  в контроле. Но процент женщин с продолжительностью менструального кровотечения более 8 дней оказался достоверно ( $p < 0,05$ ) большим в основной группе по сравнению с контролем (6,6% против 2,0%).

Таким образом, данное исследование продемонстрировало наличие значительного влияния нарушений репродуктивного здоровья на развитие ДЗМЖ.

Среди причин потери беременности у пациенток с ДЗМЖ достоверно большим оказался процент нейроэндокринных нарушений, экстрагенитальных причин СА, большим был процент женщин с неизвестной причиной СА и наличие нескольких причин одновременно.

Для пациенток с ДЗМЖ и репродуктивными потерями в анамнезе установлены следующие особенности МФ: достоверно больше доля женщин с ранним (до 12 лет) менархе, более длительный период становления МЦ, для них чаще характерны нерегулярные, болезненные, длительные и обильные менструации, наличие кровомазаний накануне менструации. Для них чаще характерен укороченный (<24 дней), особенно в позднем репродуктивном возрасте, либо удлиненный (> 38 дней) цикл, особенно в раннем репродуктивном возрасте.

Патогенез гормональных нарушений у женщин с потерей желанной беременности в анамнезе и ДЗМЖ является сложным, многофакторным и требует дальнейшего углубленного изучения. Одними из маркеров этих нарушений может служить МФ и состояние МЖ.



S.A. Lasachko

## The features of menstrual function for the patients with the disgormonal breast diseases and spontaneous abortion in anamnesis

In research the features of menstrual function were studied for the patients of reproductive age with the disgormonal breast diseases and spontaneous abortion in the first trimester in anamnesis. The detailed questioning and inspection of 412 women with the spontaneous loss of pregnancy in the first trimester in anamnesis performed. From them a basic group is 286 women with disgormonal breast diseases, group of comparison 126 women without the pathological changes of breast; control group – 147 healthy women. For patients with disgormonal breast diseases and spontaneous abortion the followings features of MF are set: early menarche (before 12 years), more protracted period of becoming of menstrual cycle; irregular, sickly, protracted and abundant menstruations. For them the shortened (<24 days) is more frequent characteristic, especially in late genesial age, or the extended (> 38 days) cycle, especially in early genesial age (University clinic. – 2014. – Vol.10, №1. – P. 37-41).

**Key words:** breast, reproductive health, reproductive losses, menstrual function.

C.A. Ласачко

## Особливості менструальної функції пацієнток з дисгормональними захворюваннями молочних залоз і репродуктивними втратами в анамнезі

У дослідженні вивчалися особливості менструальної функції у пацієнток репродуктивного віку з дисгормональними захворюваннями молочних залоз і репродуктивними втратами в першому триместрі в анамнезі. Проведено детальне опитування і обстеження 412 жінок репродуктивного віку із спонтанною втратою вагітності в першому триместрі в анамнезі. З них основна група - 286 жінок з ДЗМЗ, група порівняння 126 жінок без патологічних змін МЗ; контрольна група – 147 умовно здорових жінок. Для пацієнток з ДЗМЗ і репродуктивними втратами в анамнезі встановлені наступні особливості МФ: достовірно більша доля жінок з раннім (до 12 років) менархе, триваліший період становлення менструального циклу, нерегулярні, хворобливі, тривалі і рясні менструації, наявність кровомазань напередодні менструації. Для них частіше характерний укорочений (<24 днів), особливо в пізньому репро-

дуктивному віці, або подовжений (> 38 днів) цикл, особливо в ранньому репродуктивному віці (Університетська клініка. – 2014. – Т.10, №1. – С. 37-41).

**Ключові слова:** молочна залоза, репродуктивне здоров'я, репродуктивні втрати, менструальна функція.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бурдина Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции мастодиномом // Лечащий врач. – 1999. – С. 11-12.
2. Волошина Н.М., Пащенко С.М., Кебало Д.И. Негормональная терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 2 (27). – С. 127-131.
3. Волошина Н.М., Пащенко С.М., Луценко Н.С., Резниченко Г. Диагностика та лікування дисгормональних гіперплазій молочної залози : методичні рекомендації / Запорізька мед. академія післядипломної освіти ; уклад. : - Запоріжжя, 2010. - 45 с.
4. Овсянникова Т.В., Татарчук Т.Ф., Медведь В.И., Давыдова И.В. Репродуктивное здоровье женщины в XXI веке. Обмен международным опытом в Киеве // Репродуктивная эндокринология №4(12), 2013, с.111-118.
5. Пірогова В.І. Проліферативні процеси у гінекології. Складні патогенетичні каскади, логічні клінічні рішення // З турботою про жінку.- 2013.- №8(47).- с.14-15.)
6. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Масленникова М.Н., Павлова Е.А. Молочные железы и гинекологические заболевания: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям // Репродуктивная эндокринология. – 2014. -№2(16). – С.72-80.)
7. Ласачко С.А. Опыт применения циклодинона в комплексном лечении нарушений менструального цикла и дисгормональных заболеваний молочных желез // Здоровье женщины. – 2007. – № 4. – С. 110 – 114.
8. Молочная железа: рак и предраковые заболевания / Под ред. Тарутинова В.Н.- К.: «Полиграфист», 2006.- 415 с.
9. Татарчук Т.Ф., Венцовская И.Б., Ефименко О.А. Гиперпролактинемия в практике врача гинеколога // Новости медицины и фармации.- 2007. – № 5(209).- С.8 – 11.
10. Татарчук Т. Ф., Ефименко О.А., Тутченко Т.Н. Мастодия на фоне хронического стресса у женщин активного репродуктивного возраста // Здоровье женщин. – 2009. – № 10 (46).
11. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. – М.: Мир, 1989. – С. 274-314.
12. Чайка В.К., Ласачко С.А., Кващенко В.П. Профілактика дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок після спонтанного абортів в першому триместрі вагітності // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 3. – С. 134 – 138.
13. Plu-Bureau G., Lk M. G., Sitruk-Ware R. et al. Cyclical Mastalgia and Breast Cancer Risk: Results of A French Cohort Study // Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2006, June. – Vol. 15. – P. 1229-1231.
14. Van Gils C.H., Peeters P.H., H. B. Bueno-de-Mesquita H.B. et al. Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer // JAMA. – 2005. – Vol. 293, № 2. – P. 183-193.
15. Yen S.S.C., Jaffe Robert B. Reproductive Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders 1999: 857.

Надійшла до редакції: 23.05.2014

Э.Л.Баркалова, И.Хамуди

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА И ПРИ КОЛОНИЗАЦИИ UREAPLASMA SPP**

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина

**Реферат.** Изучен микробиоценоз влагалища 33 женщин репродуктивного возраста с уреоплазменной инфекцией без клинических проявлений. На фоне низких ( $0,5-3,9$   $Lg_{10}$  КОЕ/мл) титров *Ureaplasma spp.* достоверно снижены уровни лактобактерий и гликогена, увеличено количество лейкоцитов, эпителиальных клеток, повышено рН, уменьшено содержание молочной кислоты и лактатдегидрогеназы в сравнении со здоровыми.

**Ключевые слова:** микробиологические исследования, урологическая инфекция

В настоящее время медицинские проблемы, связанные с дисбалансом нормо- и условно-патогенной биоты, приобрели междисциплинарный характер, что определяет их актуальность и медико-социальное значение [1, 3-5, 7]. В большинстве случаев урогенитальные заболевания, в том числе и вызванные изменением качественного и количественного состава условно-патогенной флоры, могут протекать со стертой, маловыраженной клинической симптоматикой. К микроорганизмам которые могут вызывать данные изменения относят *Ureaplasma spp.* Мнение ученых о роли уреоплазм в возникновении воспалительных заболеваний урогенитального тракта не однозначно [3, 6].

Предполагают, что одним из ключевых механизмов развития урогенитального уреоплазмоза являются изменения гормонального статуса женского организма, влияющие на состояние микробиоценоза влагалища [1]. Анализ данных литературы показывает, что результаты исследований противоречивы и не дают возможности составить цельное представление о значимости тех или иных нарушений в микробиоте влагалища, что и послужило обоснованием для проведения данного исследования [3, 6, 7].

Цель исследования – изучить и провести сравнительную оценку показателей микробиоценоза влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста и при колонизации *Ureaplasma spp.* в различные фазы менструального цикла.

**М а т е р и а л и м е т о д ы**

Под наблюдением находилось 33 женщины репродуктивного возраста, у которых отсутствовали клинические проявления воспалительных заболеваний урогенитального тракта, а при обследовании выявлены низкие ( $0,5-3,9$   $Lg_{10}$  КОЕ/мл) титры *Ureaplasma spp.* в виде моноинфекции. Присутствие урогенитальных уреоплазм в таких титрах расценивается как носительство [3].

В контрольную группу составили 30 здоровых женщин репродуктивного возраста, у которых

при проведении исследования методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени, не выявлено нарушений в микробиоценозе влагалища и отсутствовали ДНК *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Candida spp.*, *Gardnarella vaginalis*.

Для оценки биоценоза влагалища методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени использовали набор реагентов Фемофлор-16 (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва). Результаты количественной оценки общей бактериальной массы (ОБМ) и *Lactobacillus spp.*, *Ureaplasma spp.* выражали в генном эквиваленте на 1 мл (ГЭ/мл), что пропорционально количеству микроорганизмов, а для удобства проведения статистического анализа переводили в десятичные логарифмы ( $Lg_{10}$  КОЕ/мл). Забор материала производили из заднебокового свода влагалища с помощью урогенитальных зондов.

Изучали следующие показатели микробиоценоза влагалища: клеточный состав, содержание гликогена, глюкозы, рН влагалищного содержимого, активность альфа-амилазы, лактатдегидрогеназы, уровень молочной кислоты.

Учет количества эпителиальных клеток и лейкоцитов определяли путем микроскопии вагинальных мазков, окрашенных по Граму.

Определение гликогена производили полуколичественным методом [2].

рН влагалищного секрета определяли с помощью стандартных бумажных индикаторных полосок.

Количественное определение лактата, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), активности альфа - амилазы проводили с помощью наборов реактивов фирмы «Audit Diagnostics» (Ирландия) на автоматическом анализаторе «Rayto RT-200C plus» Rayto Life and Analytical Sciences Co.,Ltd., США, соответственно инструкциям к наборам реактивов.

Концентрацию глюкозы исследовали с помощью диагностических наборов для определения глюкозы в биологических жидкостях глюкозо-оксидантным методом (НПП «Филист диагностика», г.Днепропетровск).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью стандартного пакета прикладных программ Windows Professional XP. Вычисляли среднее значение выборки (M) и стандартную ошибку признака (m). Достоверность отличий средних значений в двух выборках оценивали при помощи критерия Стьюдента.

Отличия в сравниваемых группах считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждения

При микроскопическом исследовании влагалищного секрета у женщин основной группы с *Ureaplasma spp.* количество лейкоцитов достоверно ( $p < 0,05$ ) выше чем в контрольной группе во все фазы менструального цикла, а количество эпителиальных клеток достоверно не отличалось от показателей здоровых. Однако отмечено повышение среднего количества эпителиальных клеток в основной группе  $10,78 \pm 0,08$  ед/ в поле зрения.

Увеличение количества лейкоцитов и эпителиальных клеток в секрете влагалища указывает на то, что развитие уреоплазменной инфекции сопровождается воспалительной реакцией с последующей выраженной десквамацией эпителиоцитов слизистой оболочки влагалища (ЭСОВ).

У здоровых женщин количество эпителиальных клеток, как и кислотность влагалищного секрета, находясь в прямой зависимости от циклических процессов в яичниках, меняются в различные фазы менструального цикла. Ко времени овуляции рН наименьшая ( $3,67 \pm 0,21$ ), ко времени же менструации наибольшая ( $4,29 \pm 0,05$ ).

У пациенток основной группы среднее значение рН достоверно ( $p < 0,05$ ) отличалось от контрольных, при отсутствии колебаний по фазам цикла, что вероятно свидетельствует о нарушении функции яичников, влияющих не только на состояние гормонального статуса женщин, но и на микробиоценоз влагалища. Снижение нормальной кислотности влагалищного содержимого создает благоприятные условия для активного прикрепления *Ureaplasma spp.* к ЭСОВ, для жизнедеятельности и для их размножения.

При рассмотрении динамики ОБМ у здоровых женщин очевидно, что изменения состава микрофлоры влагалища параллельны изменениям рН. Так при снижении кислотности секрета влагалища в овуляторной фазе, отмечено увеличение ОБМ, а в фазу секреции, когда кислотность влагалища была наибольшая, количество микроорганизмов повышалось. Также отмечается динамическое снижение титра ОБМ от фазы овуляции к фазе пролиферации, при среднем значении за цикл —  $8,06 \pm 0,02$   $Lg_{10}$  КОЕ/мл.

У женщин с *Ureaplasma spp.* выявлено уменьшение ОБМ во все фазы цикла. Средний показатель за цикл достоверно снижен при сравнении со здоровыми (соответственно  $6,39 \pm 0,08$  и  $8,06 \pm 0,02$   $Lg_{10}$  КОЕ/мл, при  $p < 0,05$ ). Это объясняется снижением количества лактобактерий (ЛБ) и вытеснением микроорганизмов биотопа влагалища *Ureaplasma spp.*

ЛБ — основной представитель микрофлоры влагалища, которые играют существенную роль в поддержании его нормоценоза. Изучение количества ЛБ в различные фазы менструального цикла позволило выявить ряд достоверных отличий между группой женщин с *Ureaplasma spp.* и здоровыми, а их динамика — установить клиническую значимость этих отличий. Если у здоровых женщин количество ЛБ повышалось в ову-

ляторную фазу и снижалось в секреторную, то у больных с *Ureaplasma spp.* оно монотонно было снижено и незначительно менялось по фазам цикла, при этом максимальный титр отмечен в овуляторную фазу ( $5,62 \pm 0,06$   $Lg_{10}$  КОЕ/мл), а средний показатель за цикл составил —  $5,37 \pm 0,07$   $Lg_{10}$  КОЕ/мл, при достоверном ( $p < 0,05$ ) отличии от контроля ( $7,82 \pm 0,08$   $Lg_{10}$  КОЕ/мл).

Важным показателем микробиоценоза влагалища есть относительное содержание ЛБ, которое вычисляется путем расчета разницы десятичных логарифмов между абсолютными значениями ЛБ и ОБМ.

У пациенток основной группы имеется снижение относительного показателя ЛБ ( $-0,56$   $Lg_{10}$  КОЕ/мл); при нормальных значениях от 0 до  $-0,3$ .

Таким образом, особенностью микрофлоры влагалища женщин репродуктивного возраста с *Ureaplasma spp.* есть сочетание низких ( $0,5-3,8$   $Lg_{10}$  КОЕ/мл) титров *Ureaplasma spp.* с низким содержанием ЛБ  $5,37 \pm 0,07$   $Lg_{10}$  КОЕ/мл. Показатель ОБМ у них в среднем за цикл составил —  $6,39 \pm 0,08$   $Lg_{10}$  КОЕ/мл.

Количество гликогена в пролиферативную фазу цикла в основной группе ( $1,65 \pm 0,21$  усл.ед.) снижено без статистически значимой разницы. Аналогичная динамика отмечена и в другие фазы цикла.

У здоровых женщин репродуктивного возраста в течение менструального цикла наблюдается динамическое повышение уровня гликогена от фазы пролиферации с максимальным показателем в фазу секреции —  $3,37 \pm 0,06$  усл.ед.

Средний показатель содержания гликогена за цикл у женщин основной группы ( $2,42 \pm 0,52$  усл.ед.) без достоверности ниже по отношению к контролю  $2,85 \pm 0,02$  усл.ед.

При изучении содержания глюкозы отмечено, что у здоровых женщин уровень ее минимальный в пролиферативную фазу, далее имеет тенденцию к нарастанию, с максимальными показателями в секреторной фазе цикла. Средние уровни глюкозы в основной группе ( $1,71 \pm 0,01$  ммоль/л) достоверно не отличались от показателя здоровых женщин ( $1,91 \pm 0,05$  ммоль/л).

При изучении фермента гидролизующего гликоген — бета-амилазы отмечено, что у здоровых женщин репродуктивного возраста ферментативная сила содержимого влагалища изменяется в зависимости от фаз менструального цикла, с максимальным количеством в фазу овуляции ( $38,45 \pm 0,33$  мккат/г белка), что соответствует максимальному содержанию в крови эстрадиола и максимальному количеству ЭСОВ. Средние уровни бета-амилазы у в основной группе достоверно не отличались от показателя здоровых женщин.

Выявлено динамическое увеличение уровня молочной кислоты у здоровых женщин репродуктивного возраста от фазы пролиферации ( $4,31 \pm 0,03$  ммоль/г белка) к фазе овуляции ( $5,88 \pm 0,06$  ммоль/г белка) и снижение в фазу секреции ( $5,07 \pm 0,0506$  ммоль/г белка). Данная динамика соответствует динамике уровня эстрадиола.

У женщин с *Ureaplasma spp.* такой динамики нет, при этом, в фазу пролиферации этот показатель составил  $-3,01 \pm 0,04$ ; в фазу овуляции  $-3,52 \pm 0,03$ ; в фазу секреции  $-3,72 \pm 0,04$ . Средние значения за цикл ( $3,42 \pm 0,02$  ммоль/г белка) достоверно ( $p < 0,05$ ) отличаются от показателей здоровых ( $5,09 \pm 0,01$  ммоль/г белка).

Вагинальный эпителий гормонозависим, то есть процесс его созревания регулируется с участием половых гормонов, в основном эстрогенов, прогестерона и гонадотропных гормонов гипофиза. Гормоны влияют опосредованно через фермент лактатдегидрогеназу (ЛДГ) [1]. В нашем исследовании у здоровых женщин динамика ЛДГ соответствует динамике молочной кислоты и уровню эстрадиола. Наименьшая концентрация имеется в фазу пролиферации ( $114,12 \pm 2,18$  мккат/г белка) с резким нарастанием в фазу овуляции ( $153,47 \pm 1,95$  мккат/г белка) и снижением в фазу секреции ( $144,33 \pm 1,69$  мккат/г белка), при среднем значении ( $137,31 \pm 1,15$  мккат/г белка).

У больных основной группы такая динамика прослеживается также, но при отсутствии пика в овуляцию и достоверном ( $p < 0,05$ ) снижении средних значений за цикл при сравнении со здоровыми (соответственно  $115,8 \pm 1,02$  и  $137,31 \pm 1,15$  мккат/г белка).

Таким образом, можно констатировать, что у женщин репродуктивного возраста, без клинических проявлений воспалительных заболеваний урогенитального тракта, выявлены существенные нарушения микробиоценоза влагалища во все фазы менструального цикла: на фоне низких ( $0,5-3,9$  Lg<sub>10</sub> КОЕ/мл) титров *Ureaplasma spp.* достоверно снижены уровни ЛБ и гликогена, увеличено количество лейкоцитов, эпителиальных клеток, повышено рН в щелочную сторону, уменьшено содержание молочной кислоты и ЛДГ в сравнении со здоровыми.

Таким образом, при колонизации влагалища *Ureaplasma spp.* снижается титр ЛБ, а следовательно, и количество молочной кислоты необходимой для поддержания кислой среды влагалища, при этом уменьшается адгезивная способность ЛБ, что приводит к изменениям в микробиоте влагалища, благоприятно влияющим на размножение условно-патогенных микроорганизмов.

E.L. Barkalova, I. Hamudi

### **Comparative characteristic of vagina microbiocenosis in healthy women of reproductive age and at *Ureaplasma spp.* colonization**

Vagina microbiocenosis has been studied in 33 women of reproductive age with ureaplasma infection without clinical manifestations. Against the

background of low ( $0.5-3.9$  Lg<sub>10</sub> COE/ml) *Ureaplasma spp.* titres there has been detected valid decrease in lactobacteria titres and glycogen level, rise in the number of leucocytes and epithelial cells in comparison with healthy ones, pH change into alkaline side, decrease in lactic acid content, lactate dehydrogenase in comparison with healthy ones (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 42-44).

**Keywords:** microbiological investigations, urinary tract infection.

E.L. Barkalova, I. Hamudi

### **Порівняльна характеристика микробиоценозу піхви здорових жінок репродуктивного віку і при колонізації *Ureaplasma spp.***

Вивчено микробиоценоз піхви 33 жінок репродуктивного віку з уреаплазменною інфекцією без клінічних проявів. На тлі низьких ( $0,5-3,9$  Lg<sub>10</sub> КУО/мл) титрів *Ureaplasma spp.* виявлено вірогідне зниження кількості лактобактерій, рівня глікогену, збільшення кількості лейкоцитів, епітеліальних клітин, підвищення рН, зменшення вмісту молочної кислоти, лактатдегідрогенази при порівнянні із здоровими (Університетська клініка. — 2014. — Т.10, №1. — С. 42-44).

**Ключові слова:** мікробіологічні дослідження, урологічна інфекція.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Бебнева Т. Н. Лактобактерии и эстрадиол в коррекции биоценоза влагалища / Т.Н. Бебнева, В.Н. Прилепская, А.Б. Летуновская // Фарматека. — 2010. — № 9. — С. 24-28.
2. Гуйбадуллина Ф.Н. Влияние бальнеолечения на гликоген влагалищного содержимого у больных с хроническими воспалительными процессами гениталий / Ф.Н. Гуйбадуллина // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: Сб. научн. трудов. — Ташкент: Медицина, 1969. — С. 153. — 154.
3. Кисина В.И. Алгоритм диагностики и лечения урогенитальных заболеваний, ассоциированных с *Ureaplasma spp.* / В.И. Кисина // Клиническая дерматол. и венерол. — 2012. — №5. — С.89-94.
4. Мусаева З.М. Микробиоценоз влагалища и его коррекция / З.М. Мусаева // Проблемы женского здоровья. — 2008. — Т. 3, №3. — С.43-53.
5. Рахматулина М.Р. Современные представления о микробиоценозе вагинального биотопа и его нарушениях у женщин репродуктивного возраста / М.Р. Рахматулина, А.Ю. Шаталова // Вестн. дерматологии и венерологии. — 2009. — №3. — С.38-42.
6. Савичева А. Генитальные микоплазмы / А. Савичева, Е. Шипицына // Врач. — 2009. — №1. — С.9-12.
7. Linhares I.M. New findings about vaginal bacterial flora / I.M. Linhares, P.C. Giraldo, E.C. Baracat // Revista da Associação Medica Brasileira. — 2010. — Vol.56, №3. — P. 370-374.

Надійшла до редакції: 15.03.2014

*Д.Ю. Кустов, І.В. Кокіна, О.В. Сівенкова*

## ВПЛИВ ФІЗИОТЕРАПІЇ БАГАТОГОЛЧАТИМИ РІЗНОМЕТАЛЕВИМИ АПЛІКАТОРАМИ НА ПОВЕДІНКУ ЩУРІВ З МОДЕЛЛЮ ГІПОТИРЕОЗА

*Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна*

**Реферат.** Проведене експериментальне дослідження встановило формування комплексу змін поведінки у щурів з моделлю гіпотиреоза. Виявлені порушення частково корегувались за допомогою фізіотерапії з використанням багатоголчатих різнометалевих аплікаторів. У статті наведено фізіологічне обґрунтування застосованого метода корекції даної ендокринопатії.

**Ключові слова:** гіпотиреоз, грумінг, багатоголчаті різнометалеві аплікатори

Гіпотиреоз зустрічається у пацієнтів з патологією щитоподібної залози значно частіше, ніж гіпертиреоз. Гіпотиреодний стан може виникати або як наслідок недорозвітканої щитоподібної залози, або розвинути протягом життя. Причиною гіпотиреоза може бути аутоімунне захворювання, проведення резекції щитоподібної залози або вікові зміни. Вважається, що після 40 – 45 років ризик розвинення гіпотиреоза зростає в декілька разів [5]. Враховуючи те, що щитоподібна залоза виконує в організмі життєво важливі функції, як то відповідає за розумовий розвиток, регулює метаболізм, температуру тіла та інше, дослідження впливу гіпотиреозу на психонейроімунноендокринну систему є украй важливим.

Найпоширеніший засіб лікування гіпотиреозу, це довічне екзогенне введення тироксину. Перспективним також вважається трансплантація тканини або клітин щитоподібної залози [1]. Але не слід забувати й про додаткові засоби, які можуть покращити якість життя пацієнтів з цією важкою патологією. Одним з таких засобів є застосування в медичній практиці фізіотерапії багатоголчатими різнометалевими аплікаторами [4].

Метою даної роботи було дослідження впливу фізіотерапії багатоголчатими різнометалевими аплікаторами на поведінку щурів зі змодельованим гіпотиреозом.

### М а т е р і а л т а м е т о д и

Досліди проводили на 36 самцях білих щурів масою від 240 до 300 грамів, поділених на 3 рівновеликі групи. Перша група була інтактною, у тварин другої групи моделювали гіпотиреоз, третю групу складали щури з гіпотиреозом, яким проводили фізіопроцедури з застосуванням багатоголчатих різнометалевих аплікаторів (БРА).

Субтотальна тиреоїдектомія виконувалась під ефірним наркозом з дотриманням усіх правил асептики загальноприйнятим методом [2].

В якості маркерів поведінки застосовували грумінгову та загальну рухову активність. Спостереження за реакціями самоочищення проводили у різний час протягом всього світлового дня. Оцінку грумінгу та рухової активності проводи-

ли за власною методикою [7]. Один рух самоочищення приймався за один елементарний грумінговий акт (е.г.а.).

Після формування гіпотиреодного стану щуром третьої групи проводили двотижневу серію фізіопроцедур за допомогою БРА. Перед початком серії місце аплікації вистригалося.

Аплікатори закріплювались на поперековому відділі спини шкіряним ременем таким чином, щоб щури не мали можливості їх зняти. Тривалість аплікацій складала в перший тиждень 10 хвилин 2 рази на добу, на другий тиждень – 15 хвилин 4 рази на добу. Після закінчення серії тварини піддавались поведінковому тестуванню.

Аналіз результатів спостережень проводили у середовищі пакетів статистичного аналізу Excel і MedStat.

Для обробки даних, отриманих у процесі дослідження, застосовувались методи описової статистики, обчислювалось значення середнього арифметичного ( $x_{cp}$ ) і довірчого інтервалу (ДІ) за  $p=0,05$ .

Для порівняння показників різних вибірок застосовувались критерії перевірки статистичних гіпотез. При порівнянні двох вибірок, коли розподіл не відрізнявся від нормального, використовувався критерій Стьюдента, якщо ж розподіл ознак відрізнявся від нормального – критерій Манна-Уїтні. Вірогідними в усіх випадках вважали відмінності при  $p \leq 0,05$ .

### Р е з у л ь т а т и т а о б г о в о р е н н я

У таблиці наведено дані щодо вмісту вільних фракцій тироксину (FT4) та трийодтироніну (FT3) у периферійній крові щурів різних експериментальних груп.

Формування гіпотиреодного стану призводило до різкого зниження рівня тироксину й трийодтироніну у крові. Аплікаторна фізіотерапія не змінювала значення цих показників.

У щурів з гіпотиреозом грумінгова активність сильно й вірогідно знижувалась. Найбільше зниження спостерігалось у кількості актів вмивання. Застосування фізіотерапії БРА призводило до вірогідного підвищення грумінгової активності, але всеж таки вона була значно нижчою за нормальну (рис. 1).

Покращення стану тварин, що проявляється підвищенням кількості грумінгових актів можна з'язати з активуючою дією БРА на периферійну та центральну нервову системи, але можна припустити, що рівень грумінгу більшою мірою залежить від низької концентрації тиреоїдних гормонів у крові.

Щури зі змодельованим гіпотиреозом при-

Таблиця. Рівень гормонів щитоподібної залози у щурів різних експериментальних груп.

Групи тварин	FT4 (пмоль/мл)	FT3 (пмоль/мл)
Інтактні (n=12)	23,25±0,56	3,71±0,28
Гіпотиреоз (n=12)	2,40±0,64*	0,22±0,12*
Гіпотиреоз+БРА (n=12)	2,79±0,78*	0,22±0,11*

Примітка: \* -  $p \leq 0,05$  при порівнянні з інтактною групою.

діляли самоочищенню поверхні шкіри значно менше часу, ніж інтактні тварини. Аплікаторний курс також дещо підвищував значення цього показника, хоча воно було майже вдвічі меншим за норму (рис. 2).

Цікавими виявилися показники інтенсивності грумінгу, відсотку часу грумінгу та рухової активності тварин (рис. 3). За рахунок одночасного зниження кількості актів грумінгу та часу грумінгу, його інтенсивність вірогідно не відрізнялась у щурів усіх груп. Відсоток часу грумінгу мав ту ж тенденцію, що й інші досліджувані показники. У особин з гіпотиреозом рухова активність була майже втричі нижчою за норму і курс аплікаторної терапії БРА її суттєво підвищував, хоча й не до рівня інтактних тварин.

Таким чином, вплив гіпотиреоїдного стану на поведінку носив односпрямований характер, який характеризувався зниженням активності щурів, що вірогідно, пов'язано зі зниженням метаболічних процесів в організмі, внаслідок чого гальмувалась активність ЦНС.

На думку багатьох авторів, гіпотиреоз значно впливає на психологічний статус пацієнтів. Є дані, що свідчать про зв'язок зниження рівня оптимізму, життєлюбності й активності з недостатністю тиреоїдних гормонів. Головний мозок

надзвичайно чутливий до дефіциту гормонів щитоподібної залози. Механізми, за допомогою яких тиреоїдні гормони впливають на психологічний статус пацієнтів до кінця не вивчені. Висловлюються припущення про зниження при гіпотиреозі швидкості кровотоку, пригнобленні анаболічних процесів, метаболізму глюкози в головному мозку, про порушення дії тиреоїдних гормонів на пострецепторні механізми, що сприяють норадренергічній та серотонінергічній нейротрансмісії [6].

У більшості хворих на гіпотиреоз на фоні астенії виникають депресивні та іпохондричні стани. Астено-депресивний синдром виявляється емоційною млявістю, апатією, безініціативністю, плаксивістю, психічною і моторною загальмованістю [3, 9].

Тому виявлене нами зниження грумінгової та рухової активності може носити центральний генез, оскільки грумінг є «поведінкою комфорту» а його моторний компонент пов'язан з активністю гіпокампу.

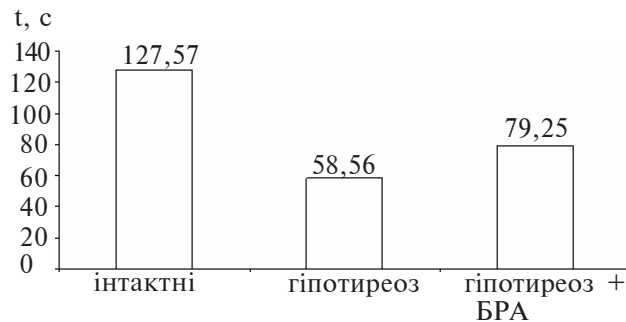


Рис. 2. Час грумінгу у щурів різних експериментальних груп. Примітка: \* -  $p \leq 0,05$  при порівнянні з інтактною групою.

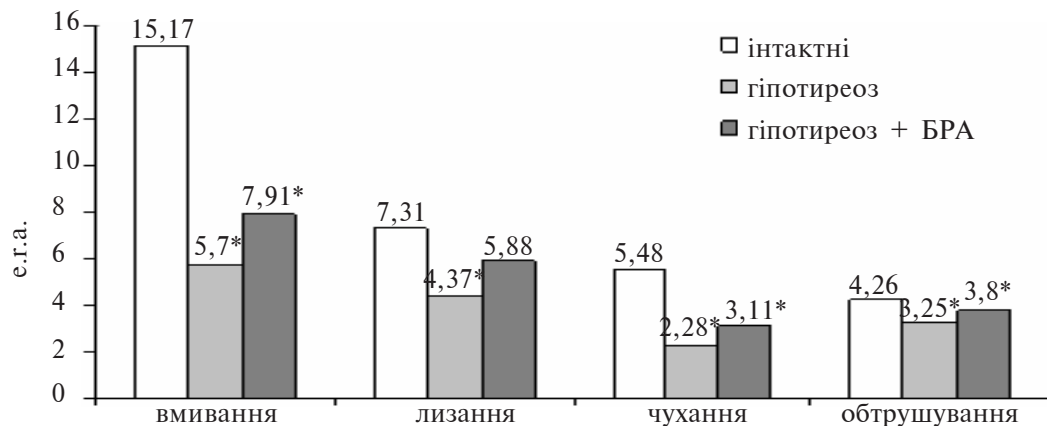
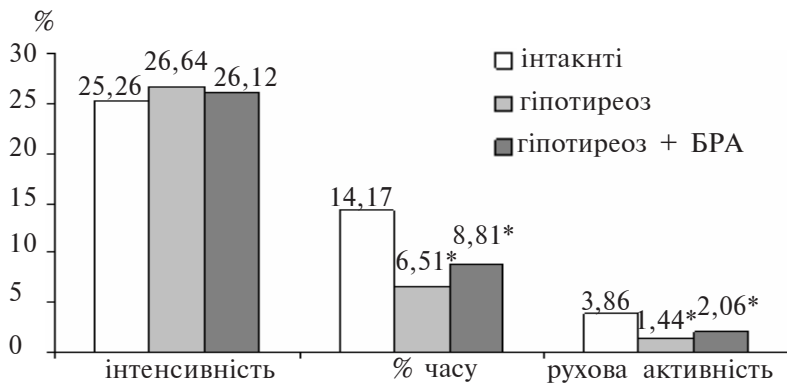


Рис. 1. Кількість елементарних грумінгових актів у щурів різних експериментальних груп. Примітка: \* -  $p \leq 0,05$  при порівнянні з інтактною групою.

Також при гіпотиреозі нерідко виявляються зміни з боку периферичної нервової системи. Ці порушення супроводжуються сильними болями типу радикуліту у верхніх і нижніх кінцівках, парестезіями, які спостерігаються приблизно у 47% хворих з первинною мікседемою. Наголошуються також судоми, хиткість ходи. Є вказівки на важкі поліневритичні, псевдотабетичні або

фунікулярні порушення. У хворих з гіпотиреоїдною нейропатією показано набухання і дегенерація мієліну. Порушення м'язового скорочення і релаксації при гіпотиреозі пояснюють ся н и з ь к и м змістом тиреоїдних гор-



**Рис. 3.** Інтенсивність, відсоток часу грумінгу та загальна рухова активність шурів різних експериментальних груп.  
Примітка: \* -  $p \leq 0,05$  при порівнянні з інтактною групою.

монів в крові і зниженою їх дією на міонеуральні синапси [8, 9]. Це обумовлює друге пояснення зниження досліджених нами поведінкових реакцій.

Вплив фізіотерапевтичного курсу БРА на досліджені показники поведінки доводить ефективність цього методу корекції щодо стану психонейроімуноендокринної системи при гіпотиреозі. Вибір місця аплікації залежав від специфічної дії на нервові рецептори шкіри.

Більш вірогідною є концепція впливу фізіотерапії за допомогою БРА саме на периферичні механізми регуляції рухової активності. Але, безумовно, не слід відкидати й можливість опосередкованого впливу цього метода на ЦНС.

Не підлягає сумніву той факт, що для повноцінного відновлення не тільки ендокринної функції щитоподібної залози й поведінки, але й взагалі нормального функціонування психонейроімуноендокринної системи необхідний комплексний підхід до цієї проблеми з застосуванням різноманітних методів корекції, одним з яких, є фізіотерапевтичний метод аплікації БРА.

D.Yu. Kustov, I.V. Kokina, H.V. Sivenkova

### Physiotherapy influence of polymetallic needle applicators on rats behaviour with the hypothyroidism model

Thyroid pathology modifies reactivity of the whole organism involving other systems and organs into the pathologic process. This causes the psychoneuroimmunoendocrine system malfunction leading to systemic diseases development. That is why the traditional treatment approach has to be enhanced with physiotherapeutic methods, including those based on the use of polymetallic needle applicators (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 45-47).

**Keywords:** hypothyroidism, grooming, polymetallic needle applicators.

Д.Ю. Кустов, И.В. Кокина, Е.В. Сивенкова

### Влияние физиотерапии многоигольчатыми разнометаллическими аппликаторами на поведение крыс с моделью гипотиреоза

Проведенное экспериментальное исследование установило формирование комплекса изменений поведения у крыс с моделью гипотиреоза. Выявленные нарушения частично корректировались с помощью физиотерапии с использованием многоигольчатых разнометаллических аппликаторов. В статье приводится физиологическое обоснование применённого метода коррекции данной эндокринопатии (Университетская клиника. — 2014. — Т.10, №1. — С. 45-47).

**Ключевые слова:** гипотиреоз, груминг, многоигольчатые разнометаллические аппликаторы.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Афонін Д.М.* Комплексна інтраопераційна гетеротопічна автотрансплантація тканин щитоподібної та парашитоподібних залоз у хірургічному лікуванні багатовузлового зоба (експериментально-клінічне дослідження): автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.01.03) / Д.М. Афонін; Ін-т невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака. - Донецьк, 2007. - 24 с.
2. Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований. Под ред. Н.В. Лазарева. - Л., «Медгиз», 1954. - 392 с.
3. *Дамулин И.В.* Неврологические нарушения при гипотиреозе / И.В. Дамулин, Г.О. Оразмурадов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2011. - Т. 111, №3. - С. 82 - 87.
4. Декларацийний патент на корисну модель № 1107. Україна. Аплікатор / Ляпко М. Г.; заявник та власник Ляпко М. Г. ... Заявл. 15.07.1999; опубл. 17.12.2001; Бюл. №11.
5. *Моргунова Т., Фадеєв В., Мельниченко Г.* Диагностика и лечение гипотиреоза // Врач из практики. - 2004. - № 3. - С. 26 - 27.
6. *Панченкова Л.А., Юркова Т.Е., Шелковникова М.О.* Психологический статус больных ишемической болезнью сердца с различным состоянием щитовидной железы. //Клин. геронтол. - 2002. - Т. 8. - № 7. - С. 11-15.
7. Патент №16150, UA. МКВ: А61В5/00. Спосіб оцінки стану організму тварини. Кустов Д.Ю., Ракша-Слюсарєва О.А., Слюсарєв О.А., Друпп Ю.Г. Заява №u200602422 від 06.03.2006. Друк. 17.07.2006. Бюл. №7.
8. *Товажнянская Е.Л.* Метаболические аспекты формирования неврологических осложнений при первичном гипотиреозе // Міжнародний медичний журнал. - 2008. - Т. 14, № 3. - С. 13 - 17.
9. *Aszalos Zsuzsa.* Some neurological and psychiatric complications in the disorders of the thyroid gland // Hung. Med. J. - 2007. 1. - № 4. - С. 429 - 441.

Надійшла до редакції: 20.05.2014

*В.Г. Бондарь, М.М. Гасми*

## ХИМИОТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина*

**Реферат.** Изучены 238 больных, которые были разделены на две группы: 1 группа – 112 пациентов, которым проводилась только химиотерапия первой линии; 2 группа – 126 больных, получавших химиотерапию первой и второй линии. Была оценена общая выживаемость для обеих групп. Химиотерапия II линии увеличивает медиану продолжительности жизни больных метастатическим раком желудка на 2,6 мес. Ее проведение целесообразно у больных в хорошем общем состоянии с длительностью безрецидивного периода  $\geq 5$  мес. с момента начала I линии химиотерапии.

**Ключевые слова:** диссеминированный рак желудка, результаты химиотерапии

Рак желудка занимает 2-е место в структуре заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований в Украине [1]. В мире рак желудка занимает четвертое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. В структуре смертности, рак желудка находится на втором месте среди мужчин и четвертом месте среди женщин. Соотношение заболеваемости среди мужчин и женщин составляет 1,5:1 [2]. Около 70% новых случаев рака желудка относится к развитым странам [3]. Однако в последние 50 лет наблюдается неуклонное снижение (до 60%) заболеваемости раком желудка [4]. Во многих странах отмечается снижение смертности по сравнению с заболеваемостью [5]. В отличие от имеющейся тенденции, в некоторых популяциях выявлен рост числа пациентов с заболеванием кардиального отдела желудка [6]. Показано, что в странах с высокой заболеваемостью наблюдается более длительная выживаемость, чем в странах с низкой частотой заболеваемости [7,8]. Это возможно объяснить успехом применения скрининговых программ в такой стране, как Япония. В Японии, рак желудка диагностируется в I, II и III стадиях у 50,5%, 26,9% и 14,0% больных соответственно, а их 5-летняя популяционная выживаемость составляет 95,2%, 39,8% и 2,9% соответственно [9].

В большинстве случаев рак желудка диагностируется уже на поздних стадиях [10]. Более чем у двух трети пациентов заболевание выявляется только на IV стадии, когда опухоль уже нерезектабельна. В Украине в 2006 г лишь у 23,3% больных заболевание было выявлено на I-II стадиях, 5-летняя популяционная выживаемость не превышает 13% [1]. В исследовании EURO-CARE-4 было показано, что 5-летняя выживаемость больных раком желудка в Европе составляла всего 24,1% [11]. Несмотря на резекции у больных с местным и местно-распространенным заболеванием, частота рецидивов велика

(до 70%), а 5-летняя выживаемость не превышает 30% [12].

В настоящее время известны результаты 15 исследований II фазы, в которых изучались эффективность и переносимость химиотерапии второй линии. Использовались производные платины, тасканы, ингибиторы топоизомеразы, антиметаболиты и противоопухолевые антибиотики. Средняя частота объективных эффектов и медиана продолжительности жизни составила 21% и 5,6 мес. соответственно. Факторами, предсказывающими ответ на вторую линию химиотерапии, являлись: статус ECOG 0-1, применение препаратов платины у больных, ранее их не получавших, ранняя стабилизация или ответ на первую линию химиотерапии, длительное (более или равно 7 мес.) время до прогрессирования после первой линии химиотерапии, а также местно-распространенный процесс по сравнению с метастатическим. Интерпретация роли химиотерапии второй линии рака желудка по результатам вышеупомянутых исследований крайне сложна. Это обусловлено большим разнообразием применявшихся режимов химиотерапии, критериями отбора пациентов и оценкой прогностических факторов. Частота объективных эффектов сильно разнилась (0–52%). Кроме того, недостаточное отражение в данных исследований получил паллиативный эффект терапии.

Очевидно, что современная химиотерапия второй линии способна принести пользу лишь меньшинству пациентов. Проведение же ее «всем» больным приведет к ухудшению их качества жизни. Все это делает крайне актуальным поиск факторов, позволяющих предсказывать эффект химиотерапии второй линии.

Цель исследования - улучшение результатов лечения больных диссеминированным раком желудка с прогрессированием после химиотерапии первой линии.

### М а т е р и а л и м е т о д ы

Изучены результаты лечения 238 больных, которые были разделены на две группы: 1 группа – 112 пациентов, которым проводилась только химиотерапия первой линии; 2 группа – 126 больных, получавших химиотерапию первой и второй линии.

В нашей работе проведен анализ больных, которые получали химиотерапию второй линии. В анализ включались больные, отвечающие следующим критериям:

1. Морфологически верифицированный диагноз рак желудка.



2. Пациенты, получавшие химиотерапию первой линии.

3. Наличие оцениваемого заболевания.

4. Продолжительность химиотерапии второй линии более 6 недель.

Все статистические анализы были проведены с помощью программы STATISTICA 6 (StatSoft Inc, CA).

Была оценена общая выживаемость для обеих групп. Далее проведен сравнительный анализ между этими группами больных. Следующие показатели, которые были взяты для сравнения: возраст, пол, статус ECOG в момент начала химиотерапии первой линии, анемия, локализация первичной опухоли, гистологический тип опухоли, степень дифференцировки опухоли, наличие метастазов в печень, по брюшине, в лимфатических узлах, время до прогрессирования с момента начала первой линии химиотерапии, исходный уровень опухолевых маркеров РЭА и СА 19,9, потеря веса, наличие асцита и проведение паллиативных хирургических вмешательств. Проведенный анализ позволил нам судить о различии характеристик двух групп больных, не зависимо от лечения.

По статусу ECOG, больные распределены на 0-1 и 2. По степени анемии: уровень гемоглобина <10 г/дл и более или равно 10 г/дл. Локализация первичной опухоли: проксимальный (кардиоэзофагеальный отдел, дно), тело и антральный отделы желудка.

По степени дифференцировки, опухоли распределялись как высоко- и умеренно дифференцированные (G1 + G2) и низко- и недифференцированные (G3 + G4). По времени до прогрессирования с момента первой линии химиотерапии больные были распределены на группы <5 месяцев и более или равно 5 месяцев. По исходному уровню опухолевых маркеров (до лечения) – РЭА (<2,5 и более или равно 2,5 нг/мл) и СА 19,9 (<37 и более или равно 37 мЕд/мл). Потеря веса за последние 3 месяца – <10% или более или равно 10%.

Оценено время до прогрессирования с момента начала первой линии химиотерапии и объективный ответ на первую линию химиотерапии между двумя группами больных.

В дальнейшем были изучены эффективность и токсичность различных режимов, использованных при второй линии химиотерапии. Особое внимание было уделено режиму IriMMC (иринотекан + митомицин С), который был использован в качестве второй линии химиотерапии. Проведен сравнительный анализ между группами больных, которые получали (n=29) и не получали (n=97) иринотекан + митомицин С во время химиотерапии второй линии.

В первой линии химиотерапии, были использованы следующие режимы: ELF, FLEP, PF, DCF, PS1, MVP. Во второй линии химиотерапии были использованы следующие режимы: режим с пероральными фторпиримидинами, ELF, PF, DCF, MVP, IriMMC

Оценка эффективности лечения проводилась каждые 6 недель с помощью ультразвукового

исследования, эзофагогастродуоденоскопии, рентгенографического исследования органов грудной клетки. Компьютерная томография не была использована в рутинной практике.

**Результаты и обсуждение**

Исходные характеристики больных, которые получили только одну линию и две линии химиотерапии отражено в таблице. Всего 112 больных получили одну линию химиотерапии. Их средний возраст составил 53 года (16-74), 63 (56,3%) больных были в возрасте более или равно 50 лет. Проанализировано 79 (70,5%) мужчин и 33 (29,5%) женщины. Большинство больных имели статус ECOG 0-1 (93 больных – 83,0%) и уровень гемоглобина более или равно 10 г/дл (78 больных – 69,6%). Наиболее частой локализацией опухоли было тело желудка (41 больной – 36,6%), опухоль редко встречалась в дне желудка (10 больных – 8,9%). Тотальный рак отмечен у 15,2% (17 больных). Гистологическая верификация была таким образом: 75 (67%), 30 (26,8%) и 7 (6,2%) больных имели аденокарцинома, перстневидноклеточный рак и недифференцированный рак соответственно. 39 (34,8%) больных имели G3-G4 степень дифференцировки опухоли по сравнению с 16 (14,3%) случаями G1-G2 степени дифференцировки. У 57 больных (50,9%) степень дифференцировки не была известна. Больше половины больных не имели метастазов в печени (64 больных – 57,1%), по брюшине (72 больных – 64,3%), и асцита (76 больных – 67,9%). Метастазирование в лимфатических узлах: в регионарные лимфатические узлы (32 больные – 28,6%), в забрюшинные лимфатические узлы (49 больные – 43,8%), в лимфатические узлы брюшной полости (20 больные – 17,9%), в надключичные лимфатические узлы (20 больные – 17,9%). Потеря веса более или равно 10% была выявлена лишь у 10 (8,9%) больных. Уровни РЭА и СА 19,9 не были определены у 66 больных (58,9%). 24 (21,4%) и 16 (14,3%) больных имели уровни РЭА и СА 19,9 выше нормы соответственно. Паллиативная гастрэктомия и резекция желудка были выполнены в 3 (2,7%) и 7 (6,3%) больных соответственно.

Комбинация цисплатина и 5-фторурацила была использована чаще, и режим с цисплатином, эпозидом, 5-фторурацилом и лейковорином был использован реже в группе больных, которые получили одну линию.

126 больных получили две линии химиотерапии. Средний возраст составил 55 лет (25-75). 86 (68,3%) больных были старше 50 лет. Количество мужчин составило 76 (60,3%), женщин – 50 (39,7%). 115 (91,3%) больных имели статус ECOG 0-1. Уровень гемоглобина более или равно 10 г/дл имели 102 (81,0%) больных. У 50 (39,7%) и 38 (30,2%) больных опухоль была локализована в проксимальном отделе и теле желудка соответственно. Тотальный рак отмечен у 18,3% (23 больных). Аденокарцинома (75 больных – 67,0%) являлась наиболее часто наблюдаемым гистологическим типом опухоли. Перстневидноклеточный рак выявлен у 30 больных – 26,8%. Недифференцированная опухоль не встречалась. 42

**Таблица.** Сравнение выживаемости и непосредственного эффекта химиотерапии среди больных, получивших одну линию и две линии химиотерапии.

	I линия ХТ (n=112)	II линии ХТ (n=126)	p
Объективный ответ на первую линию ХТ	23,2%	27,0%	0,88
Стабилизация болезни	52,7%	49,2%	0,68
Медиана времени до прогрессирования*	5,7 мес.	5,7 мес.	0,55
1-летняя безрецидивная выживаемость*	10,6%	18,4%	
Медиана продолжительности жизни	8,5 мес.	11,1 мес.	0,0018
1-летняя общая выживаемость	31,0%	46,1%	

*Примечание:* \* - в обеих группах рассчитывались от начала первой линии химиотерапии до прогрессирования. ХТ – химиотерапия.

(33,3%) больных имели G3-G4 степень дифференцировки опухоли. 57 (45,2%) и 43 (34,1%) больных имели метастазы в печени по брюшине соответственно. Асцит и потеря веса более или равно 10% были отмечены у 41 (32,5%) и 34 (27,0%) больных соответственно. Уровни РЭА и СА 19,9 были выше нормы у 49 (38,9%) и 37 (29,4%) больных соответственно. Метастазы в лимфатических узлах: в регионарные лимфатические узлы - у 35 больных (27,8%), в забрюшинные лимфатические узлы у 66 больных (52,4%), в лимфатические узлы брюшной полости - у 29 больных (23,0%), в надключичные лимфатические узлы - у 19 больных (15,1%). Паллиативная гастрэктомия и резекция желудка были выполнены 8 (6,4%) и 6 (4,8%) больным соответственно. Если анализировать результаты проведенной химиотерапии первой линии (у больных, которым вторая линия не проводилась), комбинация цисплатина и 5-фторурацила применялась чаще, а режим цисплатин, этопозид, 5-фторурацил и лейковорин был использован реже. В группе больных, которые получили две линии химиотерапии, в качестве первой линии чаще использовался режим ELF.

Обе группы оказались достаточно сбалансированными по основным прогностическим признакам, за исключением потери веса, гистологического типа опухоли и режимов первой линии химиотерапии. Все эти отличия между группами можно объяснить ретроспективным характером нашей работы.

Медиана продолжительности жизни всех 238 больных составляла 9,4 месяцев, при этом 1-летняя и 2-летняя выживаемости составили 39% и 13% соответственно. Медиана продолжитель-

ности жизни больных, которые получили только одну и две линии химиотерапии, составила 8,5 и 11,1 месяцев, при этом 1-летняя выживаемость составляла 31% и 46,1% соответственно (p=0,0018).

Время до прогрессирования с момента начала первой линии химиотерапии у больных, которые получали только одну линию химиотерапии и группой больных, получивших две линии химиотерапии, составила 5,7 месяцев в обеих группах (p=0,55). В качестве химиотерапии первой линии применялись шесть режимов химиотерапии. Объективные ответы между группами были схожими. Частичная регрессия у больных, получивших только одну линию и группы больных, получивших две линии химиотерапии, отмечена у 26 (23,2%) и 34 (27,0%) пациентов (p=0,88); стабилизация отмечена у 59 (52,7%) и 62 (49,2%) больных (p=0,68) соответственно.

Таким образом, химиотерапия II линии увеличивает медиану продолжительности жизни больных метастатическим раком желудка на 2,6 мес. (11,1 мес. и 8,5 мес. у больных, получивших и не получивших химиотерапию II линии соответственно; p=0,0018). Ее проведение целесообразно у больных в хорошем общем состоянии с длительностью безрецидивного периода более или равно 5 мес с момента начала I линии химиотерапии.

V.G. Bondar, M.M. Gasmu

### Second-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer

Study of 238 patients who were divided into two groups: Group 1 - 112 patients who received only first-line chemotherapy; Group 2 - 126 patients treated with chemotherapy first and second line. Chemotherapy II line increases the median life expectancy for patients with metastatic gastric cancer by 2.6 months. Its implementation is advisable in patients in good general condition with a duration of disease-free interval of  $\geq 5$  months. Since the beginning of I-line chemotherapy (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 48-51).

**Key words:** metastatic gastric cancer, results of chemotherapy.

В.Г. Бондар, М.М. Гасмі

### Хіміотерапія другої лінії у хворих на поширений рак шлунка

Вивчено 238 хворих, які були розділені на дві групи: 1 група - 112 пацієнтів, яким проводилася тільки хіміотерапія першої лінії; 2 група - 126 хворих, які отримували хіміотерапію першої та другої лінії. Була оцінена загальна виживаність для обох груп. Хіміотерапія II лінії збільшує медіану тривалості життя хворих метастатичним раком шлунка на 2,6 міс. Її проведення доцільно у хворих в доброму загальному стані з тривалістю безрецидивного періоду  $\geq 5$  міс з моменту

початку I лінії хіміотерапії (Університетська клініка. — 2014. — Т.10, №1. — С. 48-51).

**Ключові слова:** дисемінований рак шлунка, результати хіміотерапії.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН. — 2008. — Т. 19, № 2. — С. 54-58.
2. GLOBOCAN 2002 cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC cancerbase no. 5, version 2.0. / [ J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani et al.]. - Lyon: IARC Press, 2004. — 1012 p.
3. World Health Organization. The World Health Report 2003. - Geneva: WHO, 2003. — 45 p.
4. Correa P. Gastric cancer / P. Correa, V. W. Chen // Cancer Surv. — 1994. — N 19-20. — P. 55-76.
5. Kelley J. R. Gastric cancer epidemiology and risk factors / J. R. Kelley, J. M. Duggan // J. Clin. Epidemiol. - 2003. — Vol. 56. — P. 1-9.
6. Powell J. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites / J. Powell, C. C. McConkey // Br. J. Cancer. - 1990. — Vol. 62. — P. 440-443.
7. Explaining gastric cancer survival differences among European countries ? / A. Verdecchia, I. Corazziari, C. Gatta [et al.] // Int. J. Cancer. - 2004. — Vol. 109. — P. 737-741.
8. Fielding J. W. L. Cancer of the stomach / Fielding J. W. L., Powell J., Allum W. H. — London : The Macmillan Press, 1989. — 411 p.
9. Hoichi Kato. Cancer Statistics in Japan / Kato Hoichi. - Tokyo, 2008. — 189 p.
10. Гарин А. М. Злокачественные опухоли пищеварительной системы / А. М. Гарин, И. С. Базин. — М. : Инфомедиа Паблшерз, 2003. — 256 с.
11. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study / F. Berrino, R. De Angelis, M. Sant [et al.] // Lancet Oncol. — 2007. — N 8. — P. 773-783.
12. Gastric cancer / V. Catalano, R. Labianca, G. D. Beretta [et al.] // Crit. Rev. Oncol/Hematol. - 2009. — Vol. 71. — P. 127-164.

Т.Б. Бевзенко

**ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ***Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина*

**Реферат.** *Интегральный состав питьевой и грунтовых вод дисперсионно влияет на уровень заболеваемости хроническим гломерулонефритом (ХГН). Отмечается прямая корреляция распространенности болезни с параметрами нагрузки ксенобиотиками на атмосферу, причем, существует зависимость распространенности ХГН от развития в регионе машиностроительной промышленности, железнодорожного и автомобильного транспорта, концентрации во вдыхаемом воздухе 3,4-бензпирена, диоксидов азота и серы, степени минерализации питьевой воды, содержания в ней нитратов, уровней в почве молибдена, титана и ванадия, в грунте – никеля и свинца, а показатели заболеваемости связаны с концентрацией в атмосфере фенола и в почве токсичных бериллия и висмута.*

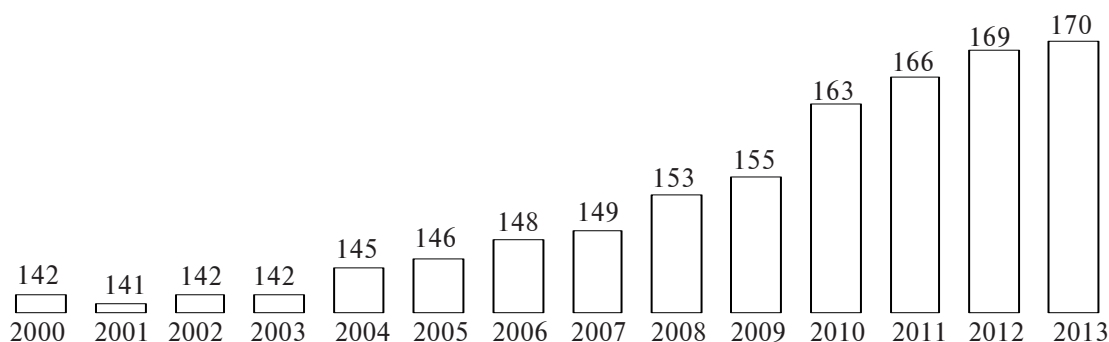
**Ключевые слова:** *гломерулонефрит, распространенность, заболеваемость, экология*

В последние годы распространенность на 10 тыс. населения (F) хронических болезней почек стала рассматриваться с позиций негативных факторов окружающей среды регионов проживания людей [6, 7]. Жители городов с неблагоприятной экологической ситуацией считаются группой риска в рамках нефрологической патологии, при этом ранняя диагностика гломерулярной нефропатии вызывает немалые трудности [4]. В качестве одного из маркеров интегральной степени загрязнения окружающей среды ксенобиотиками (воздуха – Q, почвы – R, водных источников – S) у жителей промышленных регионов в первую очередь отмечают выделение с мочой в высоких концентрациях фенолов [11]. Необходимо отметить, что увеличение F заболеваний почек наблюдается не только в урбанизированных городских районах, а и в регионах с высоким уровнем развития сельского хозяйства [10]. К слову, в эксперименте на крысах было показано, что фосфоорганические инсектициды, используемые в сельском хозяйстве, могут вызывать повреждение корковой зоны структур почек [1]. Помимо сказанного, F болезней почек тесно связана с загрязнением питьевой воды неорганическими веществами [9], почвы – пестицидами и медьсодержащими органическими соединениями [12], атмосферного воздуха – газообразными составляющими нефтепродуктов (например, 2,5-диметилфураном, бутадиеном и бензолом) [8], производными этиленгликоля [3], трихлорэтиленом и перхлорэтиленом [2]. Неблагоприятная экологическая ситуация в регионе является фактором риска развития всех морфологических форм хронического гломерулонефрита (ХГН) [13], причем, экологические факторы определяют темпы прогрессирования у таких пациентов хронической почечной недостаточности [5, 7].

К зонам экологического бедствия с наличием огромного числа вредоносных факторов производственной деятельности человека относится Донецкая область, где проживает примерно 10% населения Украины и где сконцентрировано около 2000 промышленных предприятий черной и цветной металлургии, угледобывающей, химической (коксохимической), машиностроительной и других отраслей промышленности. Суммарная техногенная антропогенная нагрузка на единицу территории вчетверо выше средней по государству, а ежегодный валовый выброс вредных веществ от всех источников загрязнения в атмосферу составляет 4 млн. тонн. Вот почему Донецкую область можно считать некоей моделью оценки влияния неблагоприятной экологической ситуации на здоровье человека. Целью данного исследования стала оценка F и заболеваемости (G) ХГН в зависимости от различных неблагоприятных экологических воздействий на организм человека.

**М а т е р и а л и м е т о д ы**

Мы провели сопоставления распространенности и заболеваемости ХГН в 33 регионах Донецкой области (55% городских и 45% сельских) с экологическими показателями атмосферного воздуха, питьевой воды, почвы и грунтовых (подземных) водоисточников. Гигиеническая оценка антропогенного загрязнения окружающей среды ксенобиотиками выполнена санитарно-гигиеническими станциями и региональными отделениями Государственных комитетов по гидрометеорологии, контролю природной среды и экологической безопасности. Определены уровни выбросов в атмосферу (V) и накопление промышленных отходов (W) в воздухе за год (соответственно на площадь территории и одного жителя), доля в этом отдельных отраслей промышленности (металлургической, угледобывающей, химической, машиностроительной, производства стройматериалов), сельского хозяйства, железнодорожного и автомобильного транспорта, содержание во вдыхаемом воздухе аммиака, 3,4-бензпирена, фенола, сероводорода, диоксида азота, серы и углерода, степень минерализации питьевой воды, параметры концентрации в ней хлоридов, фосфатов, сульфатов и нитратов, показатели в почве и грунтовых водах эссенциальных и токсичных микроэлементов (МЭ) – бария (Ba), бериллия (Be), висмута (Bi), кобальта (Co), хрома (Cr), меди (Cu), железа (Fe), ртути (Hg), лития (Li), марганца (Mn), молибдена (Mo), никеля (Ni), свинца (Pb), олова (Sn), титана (Ti), ванадия (V) и цинка (Zn).



**Рис. 1.** Соотношение распространенности хронического гломерулонефрита среди городского и сельского населения Донецкой области, которое принято за 100%.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного и дисперсионного (ANOVA) анализа (программы “Microsoft Excel” и “Statistica-Stat-Soft”, США). Оценивали средние значения, стандартные от-

клонения и ошибки, коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента, Макнемара-Фишера и достоверность статистических показателей (p).

#### Результаты и обсуждения

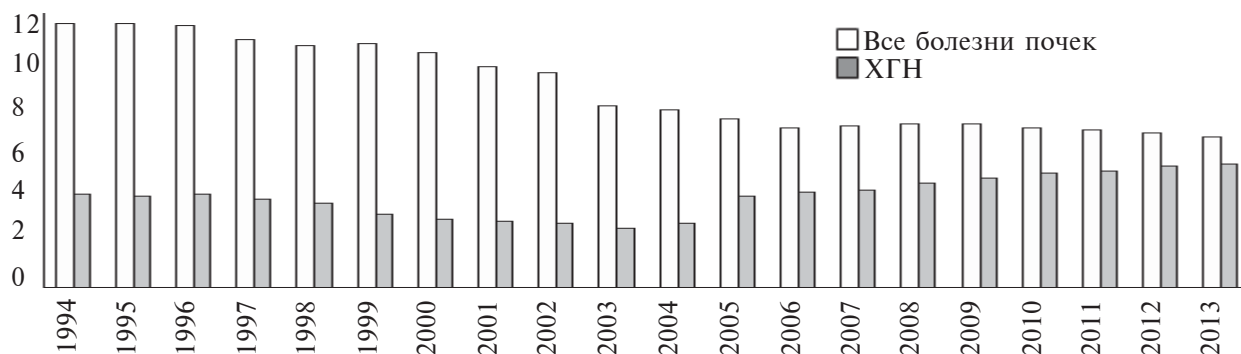
По Донецкой области F и G ХГН соответственно составляют  $7,8 \pm 0,56$  и  $0,5 \pm 0,09$  на 10 тыс. населения. Ин-

тегральные измененные показатели ( $>1$  о.е.) установлены в 15,2% и 12,1% от числа регионов. В городских и сельских районах F и G недостоверно отличаются между собой, хотя в городах средние параметры F выше на 28%, а G – на 20%. Однофакторный дисперсионный анализ также демонстрирует отсутствие влияния места жительства людей на F и G.

На G ХГН достоверно влияют параметры R, а F прямо коррелирует с V. F ХГН тесно связана с развитием в регионе машиностроительной промышленности, о чем свидетельствует выполненный дисперсионный и корреляционный анализ. Необходимо отметить, что из большого объема промышленных выбросов, попадающих в окружающую среду, на машиностроение приходится лишь незначительная его часть – 1-2%. Однако на машиностроительных предприятиях имеются основные и обеспечивающие технологические процессы про-

**Таблица.** Связь распространенности (F) и заболеваемости (G) ХГН с уровнями в почве зон проживания людей отдельных микроэлементов (МЭ).

МЭ	Медицинские статистические показатели							
	F				G			
	Влияние на F		Корреляции с F		Влияние на G		Корреляции с G	
	D	p D	r	p r	D	p D	r	p r
Ba	1,01	0,475	+0,303	0,087	0,68	0,516	+0,02	0,911
Be	1,34	0,27	+0,124	0,492	5,33	0,011	-0,246	0,167
Bi	1,25	0,316	+0,309	0,08	5,71	0,008	+0,072	0,689
Co	1,21	0,342	+0,18	0,317	1,51	0,237	-0,051	0,779
Cr	0,94	0,527	-0,196	0,275	0,48	0,625	-0,151	0,403
Cu	0,79	0,653	+0,265	0,137	1,13	0,336	+0,132	0,465
Hg	0,54	0,863	+0,141	0,433	0,18	0,835	+0,215	0,229
Li	0,59	0,824	+0,131	0,467	0,47	0,628	-0,147	0,414
Mn	0,84	0,611	-0,049	0,785	0,26	0,775	-0,113	0,531
Mo	1,16	0,369	+0,386	0,027	1,3	0,287	+0,038	0,834
Ni	1,14	0,383	+0,196	0,274	0,99	0,382	+0,16	0,375
Pb	1,39	0,25	+0,318	0,072	0,56	0,577	+0,017	0,926
Sn	0,73	0,707	+0,13	0,472	1,1	0,345	+0,205	0,251
Ti	2,97	0,015	+0,548	0,001	0,46	0,637	+0,147	0,414
V	3,28	0,009	+0,539	0,001	0,56	0,576	+0,017	0,927
Zn	0,86	0,598	+0,284	0,109	0,60	0,556	-0,045	0,805

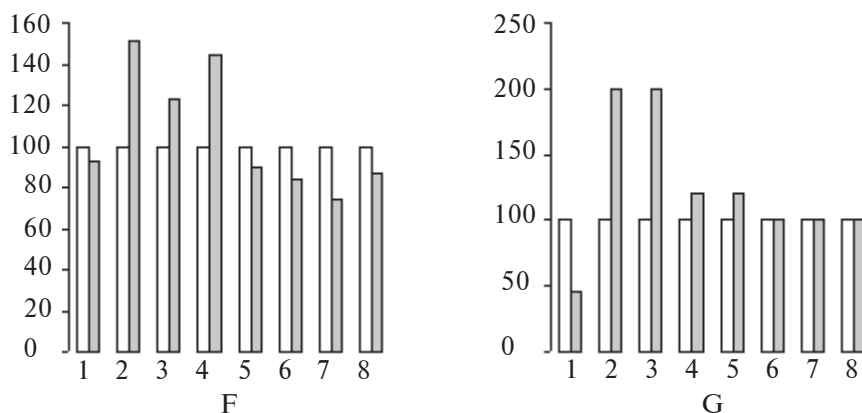


**Рис. 2.** Смертность населения от заболеваний почек в Донецкой области на 100 тыс. населения (светлый столбец – все болезни почек, темный столбец – ХГН).

изводства с весьма высоким уровнем загрязнения окружающей среды, к которым относятся: 1) внутризаводское энергетическое производство и другие процессы, связанные со сжиганием топлива; 2) литейное производство; 3) металлообработка конструкций и отдельных деталей; 4) сварочное производство; 5) гальваническое производство; 6) лакокрасочное производство. По уровню загрязнения окружающей среды районы гальванических и красильных цехов сопоставимы с такими крупнейшими источниками экологической опасности, как химическая промышленность.

Как свидетельствует ANOVA, на параметры F ХГН влияет содержание в атмосферном воздухе диоксида азота. С уровнями диоксида серы и 3,4-бензпирена существуют достоверные прямые корреляционные связи. Кроме того, концентрация фенола позитивно соотносится с показателями G.

Показатели F ХГН прямо связаны с содержанием в питьевой воде сульфатов и нитратов, а обратно коррелируют со степенью ее минерализации и концентрации хлоридов. Кроме того, имеет место дисперсионное влияние на F минерализации воды и уровня нитратов. Необходимо подчеркнуть, что от характера питьевой воды параметры G не зависят.



**Рис. 3.** Различия F и G ХГН в зонах проживания людей с повышенными предельно допустимыми концентрациями веществ по сравнению с нормальными значениями во вдыхаемом воздухе и питьевой воде, которые приняты за 100%.

*Примечание:* воздух: 1 – аммиак, 2 – 3,4-бензпирен, 3 – диоксид азота, 4 – диоксид углерода; питьевая вода: 5 – минерализация, 6 – сульфаты, 7 – нитраты, 8 – фосфаты.

F тесно связана с содержанием в почве эссенциальных Ti и V (таблица), о чем свидетельствуют однофакторный дисперсионный и корреляционный анализ. Существует также прямая корреляция F с показателями в этом объекте исследования Mo. На уровень G в регионах оказывают достоверное влияние значения в почве токсичных Be и Bi. От концентраций токсичных Ni и Pb в подземных водах зависит F ХГН, на что соответственно указывает прямая корреляционная и дисперсионная связь.

Если в Донецкой области смертность от всех болезней почек из года в год уменьшается, то в группе ХГН наблюдается рост этого статистического показателя, что нашло свое отражение на рис. 2. В свою очередь, констатируется ежегодное повышение показателей распространенности почечной патологии, причем, как в городских, так и в сельских районах.

Следует отметить существующее высокодостоверное влияние на летальность в стационарах области регионов проживания больных, хотя средние показатели в городах и сельских районах мало отличаются между собой, соответственно составляя  $9,8 \pm 3,88$  и  $11,1 \pm 0,35$ . По данным ANOVA, на летальность влияют степень развития в регионе металлургической, химической и машиностроительной отраслей промышленности, содержание в воздухе оксида углерода, в воде – фосфатов, Ti и Zn, в почве Pb.

На рис. 3 представлены параметры F и G ХГН в зависимости от предельно допустимых концентраций отдельных веществ в воздухе и воде отдельных регионов проживания людей. Установлены достоверные различия в отношении показателей в атмосфере диоксида углерода на 44% (F) и аммиака на 54% (G).

В заключение отметим, что отношение к экологии стало серьезно рассматриваться в качестве

критерия цивилизованности стран, поскольку пренебрежение неблагоприятной средой обитания человека подрывает их поступательное социально-экономическое развитие. Оценка загрязненности окружающей среды ксенобиотиками имеет исключительную значимость в качестве одного из интегральных показателей общего уровня здоровья населения и является важнейшим фактором его мониторинга.

Таким образом, существует связь развития ХГН с экологическим состоянием зон проживания больных, городскими и сельскими районами, с характером атмосферного воздуха, почвы, питьевой и грунтовых вод, роль в степени загрязнения ксенобиотиками разных отраслей промышленности, сельского хозяйства, автомобильного и железнодорожного транспорта. Интегральный состав питьевой и грунтовых вод дисперсионно влияет на уровень Г ХГН, отмечается прямая корреляция F с параметрами V, причем, существует зависимость F от развития в регионе машиностроительной промышленности, железнодорожного и автомобильного транспорта, концентрации в атмосфере 3,4-бензпирена, диоксидов азота и серы, степени минерализации питьевой воды, содержания в ней нитратов, уровней в почве Mo, Ti и V, в грунте – Ni и Pb, а показатели G связаны с концентрациями во вдыхаемом воздухе фенола и в почве токсичных Be и Bi. Представленные данные будут полезны для разработки целенаправленной медицинской технологии наблюдения и лечения больных ХГН в отдельных регионах страны, способствовать разработке принципиально новых методов профилактических и реабилитационных мероприятий.

Т.В. Bevzenko

### **Incidence of chronic glomerulonephritis, depending on environmental factors**

Integral part of drinking water and groundwater dispersion effects on the incidence of chronic glomerulonephritis (CGN), there is a direct correlation with the prevalence of the disease burden parameters of xenobiotics on the atmosphere, and there is a dependence on the prevalence of CGN development in the engineering industry, rail and road transport, the concentration in the air inhaled 3,4 benzpyrene, nitrogen, and sulfur dioxide, the degree of mineralization of drinking water, nitrates content in it, soil levels of molybdenum, titanium and vanadium, in the ground – lead and nickel, and morbidity is associated with the phenol concentration in the atmosphere and toxic beryllium and bismuth in the soil (University clinic. – 2014. – Vol.10, №1. – P. 52-55).

**Keywords:** glomerulonephritis, prevalence, morbidity and ecology.

Т.Б. Бевзенко

### **Частота розвитку хронічного гломерулонефриту в залежності від чинників довкілля**

Інтегральний склад питної і ґрунтових вод дисперсійно впливає на рівень захворюваності на хронічний гломерулонефрит (ХГН), наголошується пряма кореляція поширеності хвороби з параметрами

навантаження ксенобиотиками на атмосферу, причому, існує залежність поширеності ХГН від розвитку в регіоні машинобудівної промисловості, залізничного й автомобільного транспорту, концентрації у повітрі, що вдихується, 3,4-бензпирену, діоксидів азоту та сірки, ступеня мінералізації питної води, вмісту в ній нітратів, рівнів в ґрунті молібдену, титану і ванадію, в ґрунті – нікелю й свинцю, а показники захворюваності пов'язані з концентраціями в атмосфері фенолу та в ґрунті токсичних берилію і вісмуту (Університетська клініка. – 2014. – Т.10, №1. – С. 52-55).

**Ключові слова:** гломерулонефрит, поширеність, захворюваність, екологія.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Alfaro-Lira S.* Malignant transformation of rat kidney induced by environmental substances and estrogen / S. Alfaro-Lira, M. Pizarro-Ortiz, G. M. Calaf // Int. J. Environ. Res. Public. Health. - 2012. - Vol. 9, N 5. - P. 1630 - 1648.
2. *Boverhof D. R.* Assessment of the immunotoxic potential of trichloroethylene and perchloroethylene in rats following inhalation exposure / D. R. Boverhof, S. M. Krieger, J. A. Hotchkiss [et al.] // J. Immunotoxicol. - 2012. - Vol. 20, N 11. - P. 95 - 98.
3. *Estevez-Carmona M. M.* Hypothyroidism maintained reactive oxygen species-steady state in the kidney of rats intoxicated with ethylene glycol: effect related to an increase in the glutathione that maintains the redox environment / M. M. Estevez-Carmona, E. Melendez-Camargo, R. Ortiz-Butron [et al.] // Toxicol. Ind. Health. - 2013. - Vol. 4, N 4. - P. 75 - 78.
4. *Fanos V.* Neonatal drug induced nephrotoxicity: Old and next generation biomarkers for early detection and management of neonatal drug-induced nephrotoxicity, with special emphasis on uNGAL and on metabolomics / V. Fanos, R. Antonucci, M. Zaffanello, M. Mussap // Curr. Med. Chem. - 2012. - Vol. 19, N 27. - P. 4595 - 4605.
5. *Nelson P. J.* Glomerular disease in 2011: New clues to environmental influences in glomerular disease / P. J. Nelson, C. E. Alpers // Nat. Rev. Nephrol. - 2011. - Vol. 8, N 2. - P. 65 - 66.
6. *Norris K.* Race, gender, and socioeconomic disparities in CKD in the United States / K. Norris, A. R. Nissenson // J. Am. Soc. Nephrol. - 2008. - Vol. 19, N 7. - P. 1261 - 1270.
7. *Odubanjo M. O.* End-stage renal disease in Nigeria: an overview of the epidemiology and the pathogenetic mechanisms / M. O. Odubanjo, C. A. Okolo, A. O. Oluwasola, A. Arije // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. - 2011. - Vol. 22, N 5. - P. 1064 - 1071.
8. *Phuong J.* Predicted toxicity of the biofuel candidate 2,5-dimethylfuran in environmental and biological systems / J. Phuong, S. Kim, R. Thomas, L. Zhang // Environ. Mol. Mutagen. - 2013. - Vol. 53, N 6. - P. 478 - 487.
9. *Sivakumar S.* Bioaccumulations of aluminum and the effects of chelating agents on different organs of *Cirrhinus mrigala* / S. Sivakumar, C. P. Khatiwada, J. Sivasubramanian // Environ. Toxicol. Pharmacol. - 2012. - Vol. 34, N 3. - P. 791 - 800.
10. *Weiner D. E.* The Central American Epidemic of CKD / D. E. Weiner, M. D. McClean, J. S. Kaufman, D. R. Brooks // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. - 2012. - Vol. 25, N 10. - P. 162 - 167.
11. *You L.* Renal function, bisphenol A, and alkylphenols: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2003-2006) / L. You, X. Zhu, M. J. Shrubsole [et al.] // Environ. Health Perspect. - 2011. - Vol. 119, N 4. - P. 527 - 533.
12. *Yu S.* Metal accumulation and evaluation of effects in a freshwater turtle / S. Yu, R. S. Halbrook, D. W. Sparling, R. Colombo // Ecotoxicology. - 2011. - Vol. 20, N 8. - P. 1801 - 1812.
13. *Zaza G.* Incidence of primary glomerulonephritis in a large North-Eastern Italian area: a 13-year renal biopsy study / G. Zaza, P. Bernich, A. Lupo // Nephrol. Dial. Transplant. - 2012. - Vol. 6, N 12. - P. 145 - 147.

Надійшла до редакції: 17.03.2014

*М.О. Христиненко***ВПЛИВ БУСПІРОНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ І НАЯВНІСТЮ ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ***Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна*

**Реферат.** Метою дослідження була оцінка впливу буспіро-ну гідрохлориду на якість життя (ЯЖ) пацієнтів з тривожно-депресивними розладами (ТДР) та хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ішемічної етіології. За результатами заповнення опитувальника HADS, шкали депресії Бека і Спілбергера-Ханіна всі пацієнти були поділені на дві групи: першу склали хворі з ТДР, другу - без них. Для оцінювання ЯЖ хворих обох груп використовувались опитувальники MLHFQ і SF-36 початково та через 3 місяці лікування буспіроном гідрохлориду. Включення буспірому гідрохлориду в комплексну терапію пацієнтів з ХСН і ТДР дозволяє не тільки нормалізувати психоемоційний статус даного контингенту хворих, але й вірогідно підвищити їх ЯЖ.

**Ключові слова:** тривожно-депресивні розлади, якість життя, хронічна серцева недостатність, буспірому гідрохлориду

Незважаючи на значні досягнення сучасної кардіології, розроблені міжнародні та національні стандарти ведення пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та хронічною серцевою недостатністю (ХСН), результати лікування такого контингенту хворих не можна визнати задовільними. Прогресування ХСН не тільки скорочує тривалість життя, а й істотно знижує його якість [2]. У зв'язку з цим проблема поліпшення якості життя (ЯЖ) хворих з ХСН набуває важливе значення.

Як свідчать результати численних досліджень, частота виявлення ТДР при ХСН в кілька разів вище, ніж в популяції в цілому, а їх наявність достовірно погіршує клініко-функціональний стан пацієнтів з ХСН ішемічної етіології, знижує толерантність до фізичного навантаження, негативно впливає на прихильність до лікування [3, 19, 20]. На думку деяких авторів, тривожно-депресивні розлади (ТДР) можуть виступати як найбільш важлива детермінанта ЯЖ хворих з ХСН [1, 4].

Таким чином, розробка ефективних і безпечних методів корекції ТДР у обговорюваного контингенту пацієнтів є актуальним клінічним завданням.

Метою даного дослідження була оцінка впливу буспірому гідрохлориду на ЯЖ пацієнтів з ТДР і ХСН ішемічного генезу.

**М а т е р і а л і м е т о д и**

Обстежено 142 пацієнти (85 чоловіків і 57 жінок, середній вік  $66,4 \pm 10,5$  роки) з ХСН II-IV функціональних класів (ФК) за NYHA. Всі пацієнти страждали на стенокардію напруги II-III ФК, 86 з них (60,6%) перенесли інфаркт міокарда. Обстежені отримували стандартну те-

рапію ХСН і ІХС (інгібітори ангіотензінперетворюючого ферменту - 78%, в-адреноблокатори - 63%, діуретики - 79%, антагоністи альдостерону - 84%, антагоністи рецепторів до ангіотензину II - 19%, серцеві глікозиди - 31%, омега-3-поліненасичені кислоти - 17%, аспірин - 92%, статини - 86%, нітрати - 71%).

Перед початком обстеження всі пацієнти підписали добровільну інформовану згоду. З дослідження виключалися особи молодше 18 років, а також ті, що перенесли гострий інфаркт міокарда або нестабільну стенокардію протягом останніх 2 місяців, з психічними захворюваннями в анамнезі, вираженим порушенням когнітивних функцій, алкогольною і наркотичною залежністю, які отримують психотропні препарати, що мають наслідки перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу, декомпенсований цукровий діабет, неконтрольовану артеріальну гіпертензію, вроджені та набуті вади серця, хронічну печінкову або ниркову недостатність, онкологічні та інші тяжкі супутні захворювання.

Для виявлення та оцінки ступеня вираженості тривожності і депресії використовувалися Госпітальна шкала тривоги і депресії (HADS), шкали Спілбергера-Ханіна та Бека, ЯЖ - Мінесотський опитувальник ЯЖ «Життя з серцевою недостатністю» (MLHFQ) і опитувальник SF-36 (російська версія).

Опитувальник HADS складається з 14 тверджень і має дві субшкали - тривоги (парні пункти) і депресії (непарні пункти). Кожному твердженню відповідають 4 варіанти відповідей. При інтерпретації враховується сумарний показник по обом субшкалам, при цьому виділяють три області його значень: 0 - 7 балів - «Норма» (відсутність достовірно виражених тривоги / депресії), 8-10 - «Субклінічно виражена тривога / депресія», 11 і вище - «Клінічно виражена тривога / депресія».

Для вивчення рівня тривожності в цьому дослідженні використана шкала Спілбергера - Ханіна. За результатами тесту можна судити про оцінку реактивної тривожності як стану в даний момент часу і особистої тривожності як риси характеру. Особиста тривожність свідчить про стійку схильності індивідуума сприймати велике коло ситуацій як загрозливі, реагувати на такі ситуації тривогою. Реактивна тривожність характеризується занепокоєнням, напругою, нервозністю в конкретний інтервал часу. Шкала самооц-



інки особистісної та реактивної тривожностей включає 20 питань-суджень. На кожне питання можливі 4 варіанти відповіді за ступенем інтенсивності. Підсумковий показник може перебувати в діапазоні від 20 до 80 балів. При інтерпретації показників необхідно орієнтуватися на наступні оцінки тривожності: менше 30 балів - низька; 31 - 44 бали - помірна; 45 і більше - висока.

Шкала Бека призначена для самооцінки депресії і є досить чутливим тестом відстеження динаміки депресивних розладів, що дозволяє використовувати її для оцінки ефективності лікування. Вона охоплює 21 симптом депресії: знижений настрій, песимізм, почуття невдоволення собою, незадоволеності, провини, самозвинувачення, потяг до смерті, дратівливість, нездатність до роботи, порушення сну і т.п. При заповненні бланка шкали пацієнт відзначає осередки тих варіантів відповідей, які найбільш точно відпо-

і заняттями легкими видами спорту; 12 - вираженість задишки; 13 - вплив на ЯЖ відчуття втоми). Друга група складається з питань, що відображають емоційні чинники (пункти 17 - відчуття себе тягарем для сім'ї; 18 - відчуття безпорадності; 19 - відчуття неспокою; 20 - нездатність сконцентруватися і зниження пам'яті; 21 - відчуття депресії). Пункти 8 (неможливість повноцінно заробляти на життя) і 10 (неможливість нормального статевого життя) були об'єднані в третю групу через відсутність чіткого зв'язку з іншими параметрами і між собою. Четверта група факторів складається з пунктів 1 (набряки), 14 (необхідність госпіталізації), а також 15 і 16, які стосуються вартості лікування і його побічних ефектів. Пацієнт відповідає на 21 питання, відзначаючи у вільній колонці відповідний його сприйняттю стан. 0 балів при відповіді означає, що даного ускладнення свого стану він не відчуває, а 5 балів, що саме цей пункт

**Таблиця 1.** Вираженість (середній бал) тривожності і депресії у пацієнтів 1 групи початково і через 3 місяці прийому бупіпронон гідрохлориду.

Вид ТДР	Використовувані опитувальники, результат в балах					
	HADS		Спілбергера-Ханіна		Бека	
	початково	Через 3 місяці	початково	Через 3 місяці	початково	Через 3 місяці
Тривожність	13,8 ± 2,5	8,1 ± 1,9*				
Тривожність особистісна			41,6 ± 5,4	25,2 ± 4,9**		
Тривожність реактивна			42,3 ± 4,8	31,7 ± 6,2*		
Депресія	14,10 ± 3,7	10,8 ± 2,3			27,2 ± 6,3	19,6 ± 7,4

Примітка: \* - відмінності статистично достовірні,  $p < 0,05$ , \*\* - відмінності статистично достовірні,  $p < 0,01$

відають його стану. Стосовно до кожного питання можливі чотири твердження, що відображають різні ступені самооцінки і відповідні балам 0-3. При інтерпретації отриманих результатів орієнтуються на наступні показники: 1) менше 11 балів - немає депресії; 2) 11-19 - початкові ознаки депресії; 3) 19-26 - мінімальна тяжкість депресії; 4) 26-30 - помірна депресія; 5) більше 30 - важка депресія [10].

Використаний в цьому дослідженні опитувальник MLHFQ є одним з найбільш поширених, відносно нескладних, досить інформативних і адаптованих саме для ХСН [17]. Всі його пункти можна розділити на чотири підгрупи. Перша - що оцінює фактори, які характеризують фізичні можливості пацієнта або їх обмеження (пункти 2 - необхідність денного сну; 3 - здатність до ходьби і підйому по сходах; 4 - здатність роботи по будинку або на присадибній ділянці; 5 - неможливість денних поїздок; 6 - повноцінний сон; 7 - труднощі у взаєминах з членами сім'ї і друзями; 9 - здатність до активного відпочинку

максимально ускладнював його життя протягом останнього місяця. Бали підсумовуються, при цьому 0 балів відповідають повному здоров'ю, 105 балів - критичному абсолютному нездоров'ю.

Водночас навіть така досконала методика, якою є MLHFQ, не оцінює всі компоненти ЯЖ [6]. У зв'язку з цим в цьому дослідженні використаний також загальноприйнятий у міжнародній практиці опитувальник SF-36. Він складається з 11 розділів і дозволяє оцінити суб'єктивну задоволеність хворого своїм фізичним і психічним станом, соціальним функціонуванням, а ЯЖ відображає самооцінку ступеня вираженості больового синдрому. Опитувальник SF-36 включає в себе 36 питань. Результати представляються у вигляді оцінок в балах за 8 шкалами, складених таким чином, що більш висока оцінка вказує на кращу ЯЖ (100 - повне здоров'я). При цьому кількісно оцінюються наступні показники: 1. PF - фізичне функціонування, що відбиває ступінь, в якому здоров'я лімітує виконання фізичних навантажень (та-

**Таблиця 2.** Показники ЯЖ (за SF-36) у пацієнтів з різними видами тривожно-депресивними розладами і без них початково і при повторному обстеженні

Шкала	Пацієнти з ізольованою тривожністю (N = 23)	Пацієнти з ізольованою депресією (N = 32)	Пацієнти з поєднанням тривожності і депресії (N = 56)	Пацієнти без ТДР (2 група) (N = 31)
Фізичне функціонування - початково	43,3±13,5*	42,0±15,1*	36,8±14,9**	61,9±16,2
Через 3 місяці	58,4±11,3***	48,8±13,9	56,9±12,0***	59,9±15,8
Рольове фізичне функціонування - Початково	32,4±9,7*	29,3±11,8*	22,6±10,4**	52,3±12,0
Через 3 місяці	49,3±10,5***	36,5±12,7	39,4±12,2***	54,0±14,2
Фізичний біль - Початково	47,3±11,7	46,8±13,0	39,9±10,1*	53,8±14,2
Через 3 місяці	50,6±10,3	49,3±13,4	50,0±9,7***	55,5±12,8
Загальний стан здоров'я - Початково	40,5±10,1*	41,3±11,5*	34,0±9,9**	54,4±13,2
Через 3 місяці	49,4±11,8	47,0±10,5	46,3±10,6***	50,2±10,9
Життєздатність - Початково	47,7±11,8	42,4±10,2*	33,5±13,1**	54,6±13,3
Через 3 місяці	49,0±12,5	44,6±11,5	47,3±11,9***	52,6±12,0
Соціальне функціонування - Початково	51,8±12,0*	50,3±10,1*	41,2±11,8**	67,2±10,9
Через 3 місяці	64,6±10,0***	62,3±10,9***	60,2±12,6***	65,9±11,7
Рольове емоційне функціонування - Початково	45,8±10,7*	46,5±11,3*	30,4±12,3**	65,9±14,4
Через 3 місяці	59,3±10,0***	59,5±9,4***	50,7±15,9***	63,3±13,2
Ментальне здоров'я - Початково	49,4±13,7*	48,0±12,6*	42,3±10,2*	62,5±11,5
Через 3 місяці	55,6±10,2	50,1±11,2	57,7±11,4***	61,6±14,1

*Примітка:* \* - відмінності статистично достовірні в порівнянні з 2 групою при вихідному обстеженні,  $p < 0,05$ , \*\* - відмінності статистично достовірні в порівнянні з 2 групою при вихідному обстеженні,  $p < 0,01$ , \*\*\* - відмінності статистично достовірні в порівнянні з вихідним обстеженням,  $p < 0,05$

ких, як самообслуговування, ходьба, підйом по сходах, перенесення ваги і т.п.); 2. RP - рольове фізичне функціонування, відображає вплив фізичного стану на рольове функціонування (роботу, виконання буденної діяльності); 3. BP - фізичний біль, інтенсивність болю і його вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза домом; 4. GH - загальний стан здоров'я, характеризує оцінку хворим свого стану здоров'я в зараз і перспективу лікування; 5. VT - життєздатність (передбачає відчуття себе повним сил і енергії або, навпаки, знесиленим); 6. SF - соціальне функціонування; визначається ступенем, в якому фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність та спілкування; 7. RE - рольове емоційне функціонування - вплив емоційного стану на рольове

функціонування; передбачає оцінку ступеня, в якому емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи великі витрати часу, зменшення обсягу роботи, зниження її якості і т. п.); 8. MH - ментальне здоров'я, дозволяє оцінити психічне здоров'я, характеризує настрій (наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій). Шкали групуються в два окремих сумарних показника - «фізичний компонент здоров'я» та «психологічний компонент здоров'я».

У разі виявлення ТДР, що вимагали медикamentозної корекції, пацієнтам призначався буспірону гідрохлорид у стартовій дозі 5 мг 3 рази на добу з поступовим протягом 2 тижнів підвищенням дози до ефективної (10 мг 3 рази на добу). Загальна тривалість лікування / спостереження

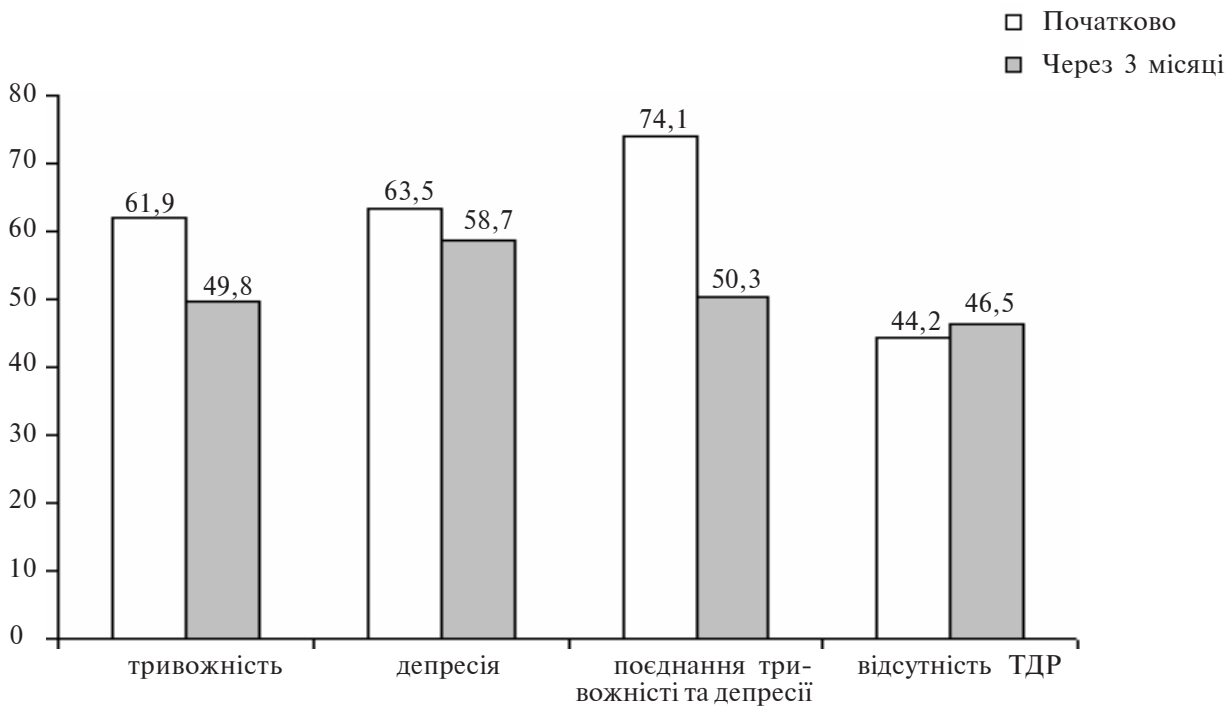


Рис 1. Показники ЯЖ (за MLHFQ) у пацієнтів з різними видами ТДР і без ТДР початково і при повторному обстеженні

становила 3 місяці, після чого обстеження повторювали.

Отримані дані оброблялися за допомогою статистичного пакету Statistica 6.0 for Windows і представлялися у вигляді  $M \pm u$  (середнє  $\pm$  стандартне відхилення). Достовірність відмінностей між незалежними групами визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. За мінімально допустимого брали статистичну значущість при  $p < 0,05$ .

#### Результати та обговорення

З урахуванням сумарного показника опитувальників HADS, Спілбергера-Ханіна та Бека, ТДР були виявлені у 111 (78,1%) обстежених, при цьому ізольована тривожність відзначалася у 23 (16,2%) пацієнтів, ізольована депресія - у 32 (22,5%), а поєднання тривожності і депресії - у 56 (39,4%) хворих. Поширеність ТДР серед жінок була достовірно вище, ніж у чоловіків (93,0% і 83,5%, відповідно). Пацієнти з ТДР ( $n = 111$ ) увійшли до 1 групи, 2 групи ( $n = 31$ ) склали обстежені без афективних порушень.

Згідно з результатами опитувальника HADS, середній рівень як тривожності, так і депресії у пацієнтів 1 групи міг бути охарактеризований як «клінічно виражена тривога / депресія».

За даними шкали Спілбергера-Ханіна тривожні розлади були виявлені у 77 (54,2%) хворих, причому у 68 (47,8%) осіб рівень як реактивної, так і особистісної тривожності відповідав градації «помірна», у 4 (2,8%) відзначалася помірна особистісна і висока реактивна, у 1 (0,7%) - низька особистісна і помірна реактивна, у 5 (3,5%) - висока особистісна і реактивна тривожності.

При аналізі анкетування за шкалою Бека депресивні розлади визначалися у 83 (58,5%) обстежених, при цьому рівень депресії як «мінімальна» міг бути розцінений у 7 (4,9%)

пацієнтів, «помірна» - у 68 (47,8%), «важка» - у 8 (5,6%).

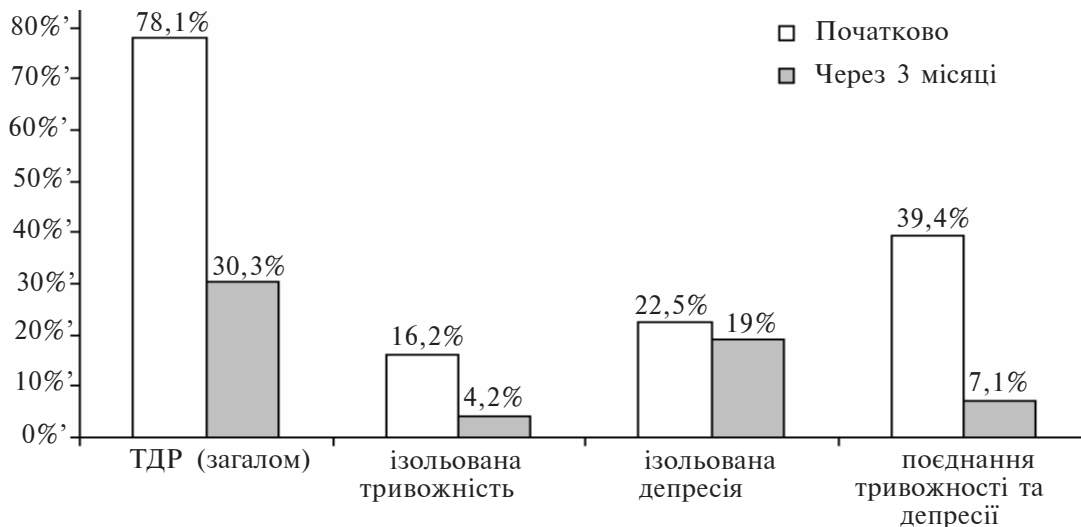
Тяжкість ТДР початково і при повторному обстеженні (згідно опросникам HADS, Спілбергера-Ханіна та Бека) відображені в таблиці 1.

Кількість балів за MLHFQ у пацієнтів 1-ї групи склала в середньому  $62,4 \pm 10,7$ , 2-ї -  $44,2 \pm 9,5$  ( $p < 0,01$ ), що вказувало на істотне зниження ЯЖ у пацієнтів з ТДР в порівнянні з хворими без афективних порушень. Показники ЯЖ згідно MLHFQ у пацієнтів з різними видами ТДР і при їх відсутності початково і при повторному обстеженні представлені на рис. 1.

Так, показники ЯЖ пацієнтів з ХСН з ізольованою тривожністю склали  $61,9 \pm 12,8$  бала, з ізольованою депресією -  $63,5 \pm 14,1$  бала, у хворих з поєднанням тривожності і депресії -  $74,1 \pm 15,2$  бала, у осіб без афективних розладів -  $44,2 \pm 13,3$  бала. Отже, ЯЖ у пацієнтів як з ізольованою тривожністю, ізольованою депресією так і поєднанням тривожності і депресії було достовірно гірше (всі  $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів без розладів психічного статусу.

Результати вивчення ЯЖ із застосуванням опитувальника SF-36 представлені в таблиці 2.

Погіршення ЯЖ визначалося у всіх хворих з ХСН, однак найбільш виражене його зниження реєструвалося у пацієнтів з поєднанням тривожності і депресії. У пацієнтів без ТДР воно було найбільш виражено за шкалами «рольове фізичне функціонування», «фізичний біль», «загальний стан здоров'я» та «життєздатність». У групі хворих з ізольованою тривожністю переважало зниження ЯЖ за шкалами «рольове фізичне функціонування» і «загальний стан здоров'я», з ізольованою депресією - за шкалами «рольове фізичне функціонування», «загальний стан здоров'я» та «життєздатність». При аналізі ЯЖ в групі пацієнтів



**Рис 2.** Розповсюдженість та структура ТДР початково та через 3 місяці лікування буспіроном гідрохлоридом у пацієнтів з ХСН ішемічної етіології

з поєднанням тривожності і депресії звертало на себе увагу істотне зниження показників за шкалами «рольове фізичне функціонування», «загальний стан здоров'я», «життєздатність» і «рольове емоційне функціонування».

При повторному обстеженні з урахуванням даних всіх опитувальників ТДР були виявлені у 43 пацієнтів 1 групи (30,3% всіх обстежених,  $p < 0,001$ ), у тому числі ізолювана тривожність відзначалася у 6 (4,2%,  $p < 0,01$ ) пацієнтів, ізолювана депресія - у 27 (19,0%,  $p > 0,05$ ), а поєднання тривожності і депресії - у 10 (7,1%,  $p < 0,001$ ) хворих. Гендерні особливості поширеності ТДР збереглися (таблиця 1).

При аналізі структури різних видів ТДР звертало на себе увагу її перерозподіл: статистично значимо зменшилася частка ізолюваною тривожності і поєданого ТДР, в той час як частка хворих з ізолюваним депресивним розладом практично не змінилася (рис. 2). Ймовірно, це пов'язано з вираженим анксиолітичним ефектом буспірому гідрохлориду та притаманими йому лише в деякій мірі властивостями антидепресанта [11].

Зменшення поширеності поєднання тривожності і депресії можна вважати найбільш позитивним досягнутим ефектом терапії, оскільки зазначені два порушення психоемоційної сфери взаємно обтяжують одне одного і призводять до найгірших клінічних наслідків [8].

Цікавий той факт, що через 3 місяці спостереження у 2 пацієнтів 2 групи також були виявлені афективні порушення (1 випадок ізолюваною тривожності і 1 - поєданого ТДР). Не можна виключити, що погіршення стану психоемоційної сфери зазначених хворих було пов'язано з прогресуванням ХСН і, відповідно, їх соматичного статусу.

Аналіз повторного заповнення опитувальників MLHFQ і SF-36 показав статистично достовірне поліпшення ЯЖ пацієнтів 1 групи через 3 місяці терапії буспіроном гідрохлоридом. Найбільш чітко даний ефект простежувався у підгрупах пацієнтів

з ізолюваною тривожністю і поєднаним ТДР і торкався підшкали «фізичне функціонування», «рольове фізичне функціонування», «соціальне функціонування», а також «рольове емоційне функціонування» (рис. 1, таблиця 2). Корекція ТДР буспірому гідрохлоридом дозволила поліпшити суб'єктивні та об'єктивні складові ЯЖ, зменшила вплив присутності соматичної хвороби і афективних порушень на виконання пацієнтом його повсякденної активності, підвищила соціальну адаптацію обстежених. У підгрупі хворих з поєднаним ТДР поліпшення психоемоційного статусу призвело до переоцінки пацієнтом свого стану здоров'я, дозволило відмовитися від думок про безперспективність лікування, підвищити довіру до лікаря і, отже, прихильність до призначеної терапії.

Таким чином, поширеність ТДР у хворих з ХСН ішемічної етіології дуже висока і, за даними нашого дослідження, складає 78,1%, причому найбільший відсоток припадає на поєднання тривожного і депресивного афективних порушень. Наявність ТДР асоціюється з достовірним зниженням ЯЖ пацієнтів з ХСН, при цьому найбільш значуще його погіршення спостерігається при поєднанні тривожності і депресії.

Тримісячний курс лікування буспіроном гідрохлоридом дозволив не тільки істотно знизити поширеність афективних порушень і зменшити ступінь їх вираженості у пацієнтів з ХСН ішемічної етіології, але й вірогідно поліпшити ЯЖ даної категорії хворих за даними опитувальників MLHFQ і SF-36.

Механізми негативного впливу ТДР на ЯЖ пацієнтів з ХСН багатогранні і до кінця не вивчені. Відомо, що тривога і депресія є додатковим фактором зниження їх фізичної, психічної та соціальної активності, що є важливою складовою ЯЖ. Крім того, наявність соматичних симптомів, безпосередньо обумовлених ТДР (розлад сну, втрата або збільшення ваги, слабкість, підвищена втома і т.п.), також відіграє певну роль у погіршенні ЯЖ таких хворих [7, 12].

Важливо відзначити, що наявність ТДР асоціюється зі зниженням ефективності лікування ХСН, що зумовлено негативним ставленням хворого до лікування. Показано, що такі пацієнти мають низьку прихильність до модифікації способу життя та медикаментозної терапії [3, 4, 5, 10].

Погіршення ЯЖ даної когорти хворих може бути також обумовлено посиленням клінічних проявів ХСН, які викликані безпосереднім впливом тривоги і депресії [6, 7]. Негативний вплив ТДР на перебіг і прогноз ХСН реалізується за допомогою безлічі патофізіологічних механізмів, серед яких виділяють активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, гіперпродукцію прозапальних цитокінів, ендотеліальну і тромбоцитарну дисфункції [12, 13]. Відомо, що активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, яка спостерігається при тривожності і депресії, супроводжується зростанням рівня кортикотропінрелізінг-фактора і продукції гіпофізом адренкортикотропного гормону. Це збільшує вироблення кортизолу і норадреналіну, підвищує частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск, збільшує потребу міокарда в кисні, знижує варіабельність серцевого ритму, сприяє затримці натрію і води, що створює ґрунт для прогресування ХСН і виникнення життєвонебезпечних аритмій [16, 18].

Не менш важливу роль в негативному впливі ТДР на серцево-судинну систему грає гіперпродукція під їх впливом прозапальних цитокінів. Зокрема, у пацієнтів з депресіями виявляються незвично високі рівні інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин, С-реактивного білка, що також може сприяти прогресуванню ХСН, тому що під їх впливом прискорюється патологічне ремоделювання лівого шлуночка і посилюється його контрактильна дисфункція [9, 13, 17].

Вищевказані патофізіологічні порушення, що супроводжують тривожність і депресію, безсумнівно призводять до погіршення перебігу ХСН. З іншого боку, прогресування ХСН у свою чергу посилює наявні у пацієнта ТДР, замикаючи, таким чином, порочне коло і сприяючи подальшому погіршенню ЯЖ.

Таким чином, наявність ТДР асоціюється з достовірним зниженням ЯЖ пацієнтів з ХСН ішемічної етіології. Найбільш істотно погіршення ЯЖ спостерігається при поєднанні тривожності і депресії.

Включення буспірону гідрохлориду в комплексну терапію пацієнтів з ХСН і ТДР дозволяє не тільки нормалізувати психоемоційний статус даного контингенту хворих, але й вірогідно підвищити їх ЯЖ.

М.А. Христинченко

### **Влияние буспилона гидрохлорида на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью**

### **ишемического генеза и наличием тревожно-депрессивных расстройств**

Целью исследования явилась оценка влияния буспилона гидрохлорида на качество жизни (КЖ) пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемической этиологии. По результатам заполнения опросника HADS, шкалы депрессии Бека и Спилбергера-Ханина все пациенты были разделены на две группы: первую составили больные с ТДР, вторую - без них. Для оценки КЖ пациентов обеих групп использовались опросник MLHFQ и SF-36 исходно и через 3 месяца лечения/наблюдения контингента больных гидрохлоридом. Включение буспилона гидрохлорида в комплексную терапию пациентов с ХСН и ТДР позволяет не только нормализовать психоэмоциональный статус данного контингента больных, но и достоверно повысить их КЖ (Университетская клиника. — 2014. — Т.10, №1. — С. 56-62).

**Ключевые слова:** тревожно-депрессивные расстройства, качество жизни, хроническая сердечная недостаточность, буспилона гидрохлорид.

М.А. Khrystichenko

### **Influence of buspirone hydrochloride on the quality of life of patients with chronic heart failure of ischemic etiology and anxiety-depressive disorder**

The purpose of the study was to assess the influence of buspirone hydrochloride on quality of life (QoL) in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic etiology and anxiety-depressive disorders (ADD). According to the results of HADS, Beck Depression Questionnaire and Spielberger Anxiety scale all the patients were divided into two groups: the 1st one with ADD, the 2nd one - without them. For assessment of QoL MLHFQ and SF-36 questionnaires were used in patients of both groups before and after treatment with buspirone hydrochloride. Incorporation of buspirone hydrochloride in to the complex therapy of patients with CHF and ADD allows not only to normalize the psycho-emotional status of this group of patients, but also significantly improve their QoL (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 56-62).

**Key words:** anxiety-depressive disorder, quality of life, chronic heart failure, buspirone hydrochloride.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Ватутин Н.Т., Христинченко М.А., Кетинг Е.В., Адаричев В.В. Качество жизни пациентов с тревожными расстройствами и хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза // Материалы 1-го международного образовательного форума «Российские дни сердца». Российский кардиологический журнал, 2013; 2 (100), приложение 2. — С. 36-37.
2. Воронков Л.Г., Паращенко Л.П. Качество жизни при хронической сердечной недостаточности: актуальные аспекты. Часть 1//Серцева недостатність.- 2010. - №2. — С. 10-15.
3. Воронков Л.Г., Паращенко Л.П., Луцак Е.А. Качество жизни при хронической сердечной недостаточности: актуальные аспекты. Часть 2//Серцева недостатність.- 2010. - №3. — С. 18-25.
4. Горина Л.В., Либис Р.А. Качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии антидепрессантом// Врач.- 2010. - №5. — С. 79-82.
5. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України, 2012 р.
6. Ресина И.А. Выявление состояний депрессии и тревоги, качество жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью // Актуальные вопросы военной и практической медицины. Сб. трудов II научно-практи-

- ческой конференции врачей Приволжско-Уральского военного округа. Оренбург.- 2001.
7. *Albert N.M.*, Depression and clinical outcomes in heart failure: an OPTIMIZE-HF analysis / N.M. Albert, G.C.Fonarow, W.T. Abraham et al. // *Am J Med.*- 2009.- Vol.122.-N. 4.- P. 366-373.
  8. *Carels R.A.* The association between disease severity, functional status, depression and daily quality of life in congestive heart failure patients / R.A. Carels // *Qual Life Res.*- 2004.- Vol.13.- N.1.- P.63-72.
  9. *Faller H., Angermann C.E.* Depression in chronic heart failure: complication, risk factor or autonomous disease? / *Internist (Berl).*- 2008.- Vol.49.- N. 4.- P. 394-404.
  10. *Gretchen A.*, Anxiety, Depression, and Quality of Life in Primary Care Patients, *Prim Care Companion // J. Clin. Psychiatry.* - 2007; 9 (6): 437-443.
  11. *Havranek E., Ware M., Lowes B.* Prevalence of depression in congestive heart failure // *Am. J. Cardiol.* - 2009; 84: 348-350.
  12. *Holzapfel N.* Self-care and depression in patients with chronic heart failure / N. Holzapfel, B. Lowe, B.Wild et al. // *Heart Lung.*- 2009.- Vol.38.- N. 5.- P.392-397.
  13. *Parissis J.T.* Plasma B-type natriuretic peptide and anti-inflammatory cytokine interleukin-10 levels predict adverse clinical outcome in chronic heart failure patients with depressive symptoms: a 1-year follow-up study / J.T. Parissis, D. Farmakis, M. Nikolaou et al. // *Eur J Heart Fail.*- 2009.- Vol.11.- N 10.- P. 967-972.
  14. *Sullivan M.D.* Depression and health status in elderly patients with heart failure: a 6month prospective study in primary care / M.D. Sullivan, K. Newton, J. Hecht et al. // *Am J Geriatr Cardiol.*- 2004.- Vol.13.- N.5.- P.252-260.
  15. *Sullivan M.D.* Usefulness of depression to predict time to combined end point of transplant or death for outpatients with advanced heart failure / M.D. Sullivan, W.C. Levy, B.A. Crane et al. // *Am J Cardiol.*- 2004.-Vol. 94.- N. 12.- P.1577-1580.
  16. *Szygula-Jurkiewicz B.* Is depression a problem in patients with chronic heart failure? / B. Szygula-Jurkiewicz, A. Duszanska, L. Polonski // *Pol Arch Med Wewn.*- 2008.- Vol. 118.-N. 1-2.- P. 52-56.
  17. *Thomas S.A.* Depression in patients with heart failure. Prevalence, pathophysiological mechanisms, and treatment / S.A. Thomas, Chara D.W., Friedman E. et al. // *CriticalCareNurse.*- 2008.- Vol.28.- N.2.- P.40—55.
  18. *Vaccarino V., Kasl S., Abramson J. et al.* Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001; 38: 199-205.
  19. *Vatutin M.T., Khrystychenko M.O., Keting O.V.* Quality of life in patients with chronic heart failure of ischemic etiology: role of anxiety and depressive disorders // *Journal of V.N.Karazin KhNU.* - 2013. - N.1090. - P. 46-52.
  20. *World Health Statistics Annual.* - WHO, Geneva, Switzerland, 1999.

Є.В. Єщенко

**ДИНАМІКА ПАРАМЕТРІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПІД ВПЛИВОМ НАВЧАННЯ ЇХ САМОКОНТРОЛЮ ТА САМОДОПОМОЗИ***Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна*

**Реферат.** Метою дослідження була оцінка впливу індивідуального та групового навчання хворих з хронічною серцевою недостатністю самоконтролю та самодопомози на часові і спектральні параметри варіабельності серцевого ритму за даними добового моніторингу електрокардіограми. У дослідженні взяли участь 93 пацієнта з хронічною серцевою недостатністю ішемічної етіології (середній вік  $62,9 \pm 9,6$  років), які були розділені на 3 групи: в 1-й – проводили індивідуальне навчання після оцінки рівня медичної грамотності, пацієнти 2-ї групи відвідували групові лекції, пацієнтам контрольної групи надавали загально прийняті рекомендації. На початку дослідження та через 6 місяців всім пацієнтам виконували добове моніторування електрокардіограми, за результатами якого проводили аналіз варіабельності серцевого ритму. Показано, що навчання хворих на хронічну серцеву недостатність самоконтролю та самодопомози позитивно впливає на показники варіабельності серцевого ритму. Отримані результати вказують на активацію парасимпатичної ланки нервової системи, пригнічення впливу симпатичної нервової системи і зростання варіабельності серцевого ритму, у пацієнтів, яких навчали самоконтролю та самодопомози.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, навчання самоконтролю та самодопомози, варіабельність серцевого ритму

В патогенезі хронічної серцевої недостатності (ХСН) важливу роль відіграє надмірна активація симпатичної нервової системи, яка разом з підвищенням активності ренін – ангіотензин – альдостеронової системи призводить до затримки іонів натрію і води, вазоконстрикції та зниженню скорочувальної функції лівого шлуночка [9]. На сьогоднішній час в клінічній практиці найбільш інформативним та розповсюдженим способом оцінки впливу вегетативної нервової системи на міокард вважається аналіз варіабельності серцевого ритму. Цей метод також використовується для прогнозування ризику раптової смерті та життєнебезпечних аритмій в осіб, що страждають на ХСН [6, 14]. Відомо, що для ХСН характерно зниження параметрів варіабельності серцевого ритму [4].

Цікавим, на наш погляд, є те, що за даними декількох досліджень зміни варіабельності серцевого ритму при ХСН можуть характеризувати ефективність програм реабілітації пацієнтів, які включають фізичні тренування [7, 10]. А вже зараз багато уваги приділяється розробці програм ведення хворих на ХСН, їх навчання та підвищенню прихильності до лікування [2, 3, 8].

Раніше нами було встановлено, що індивідуальне навчання хворих з ураженням їх медичної грамотності сприяє зменшенню важкості захворювання, покращенню якості життя пацієнтів та

підвищенню толерантності до фізичних навантажень, що призводить до зменшення частоти і тривалості декомпенсацій ХСН, а також госпіталізацій, пов'язаних з ними [1]. Динаміка параметрів варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з ХСН після навчання їх самоконтролю та самодопомози за різними методиками раніше не вивчалась.

У зв'язку з цим, метою цього дослідження була оцінка впливу індивідуального та групового навчання хворих з ХСН самоконтролю та самодопомози на часові і спектральні параметри варіабельності серцевого ритму за даними добового моніторування електрокардіограми (ЕКГ).

**М а т е р і а л т а м е т о д и**

У дослідженні взяли участь 93 пацієнта з ХСН ішемічної етіології (середній вік  $62,9 \pm 9,6$  років). Критеріями включення були: наявність клінічних ознак ХСН II-IV функціонального класу за класифікацією NYHA, синусовий ритм за даними добового моніторування ЕКГ, застосування медикаментозної терапії у відповідності до європейських та національних стандартів, підписана інформована згода пацієнта. Не включалися у дослідження пацієнти з гострим коронарним синдромом, нестабільною та тяжкою стабільною ( $\geq$  III функціонального класу за класифікацією Канадського товариства кардіологів) стенокардією, супутніми захворюваннями в стадії декомпенсації, алкогольною чи наркотичною залежністю, деменцією, а також при неможливості проведення навчання.

Методом конвертів хворих розділили на 3 порівняні між собою групи. На початку дослідження в 1-й групі ( $n = 33$ ) оцінювали рівень медичної грамотності, володіння навичками самоконтролю і самодопомози, використовуючи спеціально розроблений опитувальник. Залежно від отриманих результатів, пацієнтів навчали за індивідуальною програмою, яка була спрямована на поповнення відсутніх знань і умінь. Якщо у пацієнта виявляли низький рівень медичної грамотності, індивідуальне навчання проводили за наступними темами: «Загальна інформація про ХСН», «Спосіб життя, дієта, фізична активність при ХСН», «Принципи самоконтролю при ХСН», «Медикаментозне лікування ХСН». При цьому більше уваги приділялось тим питанням, у яких хворий, згідно з проведеним опитуванням, був менш обізнаний. Якщо у пацієнта виявляли середній або високий рівень медичної грамотності, а ступінь виконання рекомендацій та

**Таблиця 1.** Клініко - демографічні показники груп пацієнтів

Показник	1-а група (n=33)	2-а група (n=29)	Контрольна група (n=31)	Відмінності між групами
Стать, чоловіки, n (%)	18 (54,5%)	17 (58,6%)	19 (61,3%)	$\chi^2=0,3$ , $p=0,859$
Вік, років (M±сигма)	62,6±10,1	65,3±8,3	61,0±10,1	$p=0,229$
Тривалість ХСН, років (M±сигма)	8,2±6,4	10,4±7,1	7,7±4,8	$p=0,206$
Інфаркт міокарда в анамнезі, n (%)	18 (55%)	18 (62%)	18 (58%)	$\chi^2=0,36$ , $p=0,836$
Цукровий діабет, n (%)	10 (30%)	8 (28%)	11 (36%)	$\chi^2=0,45$ , $p=0,797$
ФК ХСН, n (%) II ФК	16 (49%)	9 (31%)	15 (48%)	$\chi^2=2,47$ , $p=0,291$
III ФК	12 (36%)	16 (55%)	12 (39%)	$\chi^2=2,58$ , $p=0,275$
IV ФК	5 (15%)	4 (14%)	4 (13%)	$\chi^2=0,07$ , $p=0,966$

*Примітка:* ФК – функціональний клас, ХСН – хронічна серцева недостатність,  $\chi^2$  – критерій хі-квадрат.

застосування навичок самоконтролю і самопомоги була низькою, навчання було направлене на підвищення мотивації і переконання хворого у важливості слідування рекомендаціям.

Пацієнти 2-ї групи (n = 29) відвідали 4 групові лекції за темами: «Загальна інформація про ХСН», «Спосіб життя, дієта, фізична активність при ХСН», «Принципи самоконтролю при ХСН», «Медикаментозне лікування ХСН». Пацієнти контрольної групи (n = 31) отримували загальноприйнятні рекомендації з лікування ХСН без додаткового навчання.

Тривалість періоду спостереження становила 6 місяців.

На початку дослідження та через 6 місяців всім пацієнтам виконували добове моніторування ЕКГ з використанням комплексу «Кардіотехніка 04-3Р» («ІНКАРТ», Росія), за результатами якого проводили аналіз варіабельності серцевого ритму. Методика цього аналізу відповідає стандартам виміру, фізіологічної інтерпретації та клінічному використанню, виробленими робочою групою Європейського кардіологічного товариства й Північно-Американського товариства стимуляції й електрофізіології [5].

При цьому використовували статистичні, геометричні та спектральні методи аналізу. Оцінювали динаміку стандартного відхилення середніх величин нормальних інтервалів RR на всіх 5-хвилинних сегментах до всього ЕКГ-запису (SDNN), квадратного кореня із середнього квадрата різниць величин послідовних пар інтервалів

RR (RMSSD), відсотка (частки) послідовних інтервалів NN, різниця між якими перевищує 50 мс (pNN50%), високочастотних коливань (HF), низькочастотних коливань (LF), дуже низькочастотних коливань (VLF), потужності в діапазоні високих частот, вираженої в нормалізованих одиницях (HF<sub>n</sub>), потужності в діапазоні низьких частот, вираженої в нормалізованих одиницях (LF<sub>n</sub>) та загальної потужності спектра (TP).

Обробку результатів виконували на персональному комп'ютері з використанням пакету для статистичного аналізу медико-біологічних даних «MedStat». Для перевірки розподілу на нормальність використовувалися критерії хі-квадрат і W Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі дані приводилися у вигляді середне ± стандартне відхилення (M±s) для безперервних величин. При розподілі

відмінному від нормального дані приводилися у вигляді медіан та інтерквартильних інтервалів (Me (25-; 75—процентилі)). Для порівняння двох вибірок протяжних змінних, які підлягають нормальному закону розподілу, використовували парний і непарний t-критерії Стьюдента, відмінному від нормального - критерій Вілкоксона. Для порівняння більше двох вибірок, які підлягали нормальному закону розподілу, застосовувався однофакторний дисперсійний аналіз і при наявності статистично значущої відмінності між групами – парне порівняння з використанням критерію Шеффе, а з контрольною групою – критерію Даннета. Якщо закон розподілу відрізнявся від нормального проводився ранговий однофакторний дисперсійний аналіз Крускала-Уолліса і при наявності статистично значущої відмінності між групами – парне порівняння з використанням критерію Данна. Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез приймався рівним 0,05.

**Результати та обговорення**

На початку дослідження групи були подібні за віком, статтю, тяжкістю та тривалістю ХСН, наявністю супутньої патології (табл. 1). Достовірних відмінностей досліджуваних параметрів варіабельності серцевого ритму до навчання самоконтролю та самопомоги між групами також не було ( $p>0,05$ ) (табл. 2). Результати часового і спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму хворих через 6 міс наведені у таблиці 3.

При порівнянні часових параметрів варіабель-



**Таблиця 2.** Часові і спектральні показники варіабельності ритму серця у пацієнтів з ХСН на початку дослідження (Ме (25-; 75-процентилі)).

Параметр	Пацієнти			Відмінності між групами (p)
	1-а група (n=33)	2-а група (n=29)	Контрольна група (n=31)	
SDNN, мс	63 (56; 88)	69 (58; 78)	62 (55; 75)	0,552
RMSSD, мс	20 (19; 25)	23 (18; 27)	19 (16; 23)	0,154
pNN50, %	2 (1; 5)	2 (1; 5)	3 (2; 5)	0,660
TP, мс <sup>2</sup>	1230 (740; 3385)	1566 (847; 3625)	2134 (1432; 3236)	0,376
VLF, мс <sup>2</sup>	927 (543; 2623)	1164 (515; 2524)	1466 (834; 2071)	0,540
LF, мс <sup>2</sup>	239 (152; 654)	308 (190; 777)	327 (214; 475)	0,384
HF, мс <sup>2</sup>	108 (64; 121)	133 (105; 178)	128 (89; 189)	0,082
LFn, н.од.	73 (67; 86)	67 (65; 75)	79 (64; 89)	0,064
HFn, н.од.	27 (14; 33)	29 (20; 43)	21 (11; 36)	0,469

ності серцевого ритму з вихідними даними було виявлено статистично значуще збільшення SDNN, RMSSD та pNN50% в 1-й та 2-й групах. В контрольній групі ці показники не змінилися.

При множинному порівнянні 1-ї групи з контрольною відмінності SDNN, RMSSD та pNN50 були достовірними (Q=2,71, p<0,05; Q=4,53, p<0,01; Q=3,49, p<0,01 відповідно).

В 2-й групі RMSSD та pNN50 відрізнялися від контрольної групи (Q=3,58, p<0,01; Q=2,78, p<0,05 відповідно), але відмінностей SDNN не було (Q=0,43, p>0,05).

При оцінці динаміки спектральних параметрів варіабельності серцевого ритму в 1-й та 2-й групах відмічалось статистично значуще збільшення TP (при порівнянні з вихідними даними p=0,02 та p=0,01 відповідно, при порівнянні з контрольною групою Q=2,38, p<0,05 та Q=2,41, p<0,05 відповідно) та HF (при порівнянні з вихідними даними p<0,001 для обох груп, при порівнянні з контрольною групою Q=3,81, p<0,01 та Q=5,08, p<0,01 відповідно).

Параметри LF та VLF в 1-й і 2-й групах суттєво не змінилися. При порівнянні з контрольною групою відмінності також не були статистично значущими.

Параметр LFn, що характеризує вплив симпатичної нервової системи, зменшився як в 1-й, так і в 2-й групах (при порівнянні з вихідними даними p<0,001 та p=0,002 відповідно, при по-

рівнянні з контрольною групою Q=3,80, p<0,01 та Q=3,83, p<0,01 відповідно).

Показник HFn, що характеризує вплив парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, навпаки збільшився в цих групах (при порівнянні з вихідними даними p=0,013 та p=0,005 відповідно, при порівнянні з контрольною групою Q=2,26, p<0,05 та Q=3,64, p<0,01 відповідно). В контрольній групі LFn та HFn статистично значуще не змінилися (p>0,05).

Таким чином, згідно з результатами нашого дослідження у пацієнтів груп втручання спостерігалось достовірне покращення варіабельності серцевого ритму, що проявлялось зростанням SDNN, RMSSD, pNN50%, TP, HF. Крім того, зареєстроване зниження LFn та зростання HFn демонструють відповідно пригнічення впливу симпатичної нервової системи та активацію парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи у пацієнтів груп навчання. Симпато - вагальний індекс (LF/HF) також значно зменшився в цих групах.

Отримані результати, перш за все, можуть бути обумовлені покращенням прихильності хворих до лікування після їх навчання. Адже доказано, що основні препарати, рекомендовані при ХСН (інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, бета-блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів), знижують симпатичний і підвищують парасимпатичний вплив нервової системи [12, 13].

Крім того, обов'язковим компонентом навчання, незалежно від методики, було обговорення важливості фізичних навантажень в комплексному лікуванні ХСН, а саме необхідності регулярних тренувань. Ми припускаємо, що пацієнти після навчання більше уваги приділяли фізичним вправам. Адже за даними декількох досліджень [7, 10] встановлено, що фізична активність позитивно впливає на параметри варіабельності серцевого ритму при ХСН. Так, в роботі Selig SE et al. [11] було показано зменшення співвідношення LF/HF на 44%±53% (p<0,01) у хворих на ХСН після тримісячного регулярного тренування.

Таким чином, результати нашого дослідження продемонстрували позитивний вплив навчання хворих на ХСН самоконтролю та самопомозі на показники варіабельності серцевого ритму. Отримані результати вказують на активацію парасимпатичної ланки нервової системи, пригнічення впливу симпатичної нервової системи і зростання варіабельності серцевого ритму, у пацієнтів, яких навчали самоконтролю та самопомозі.

**Таблиця 3.** Часові і спектральні показники варіабельності ритму серця у пацієнтів з ХСН через 6 міс. спостереження (Ме (25-; 75-процентилі))

Параметр	Пацієнти			Відмінності між групами (р)
	1-а група (n=33)	2-а група (n=29)	Контрольна група (n=31)	
SDNN, мс	90 (78; 115) <sup>1,2</sup>	75 (72; 80) <sup>2</sup>	76 (50; 109)	0,003
RMSSD, мс	26 (23; 30) <sup>1,2</sup>	25 (20; 28) <sup>1,2</sup>	20 (16; 23)	<0,001
pNN50, %	7 (5; 8) <sup>1,2</sup>	6 (2; 8) <sup>1,2</sup>	4 (2;5)	0,001
TP, мс <sup>2</sup>	1654 (1235;3229) <sup>1,2</sup>	1865 (1223;3277) <sup>1,2</sup>	1476 (1100;1576) <sup>2</sup>	0,022
VLF, мс <sup>2</sup>	1024 (551; 2560)	1207 (740; 2154)	987 (875; 1329) <sup>2</sup>	0,371
LF, мс <sup>2</sup>	358 (279; 517)	395 (255; 640)	354 (166; 480)	0,972
HF, мс <sup>2</sup>	219 (127; 315) <sup>1,2</sup>	228 (207; 386) <sup>1,2</sup>	124 (59; 135)	<0,001
LFn, н.од.	59 (50; 77) <sup>1,2</sup>	59 (53; 66) <sup>1,2</sup>	74 (64; 85)	<0,001
HFn, н.од.	36 (23; 44) <sup>1,2</sup>	41 (34; 47) <sup>1,2</sup>	26 (15; 36)	0,001

*Примітки:* <sup>1</sup> - достовірні відмінності при порівнянні з контрольною групою (p<0,05); <sup>2</sup> - достовірні відмінності при порівнянні з вихідними показниками (p<0,05).

Y.V. Yeshchenko

### Dynamics of parameters of heart rate variability in patients with chronic heart failure after their self-control and self-care education

The aim of the study was to evaluate the impact of individual and group patient self-control and self-care education on temporal and spectral parameters of heart rate variability according to the Holter monitoring of the electrocardiogram. 93 patients with chronic ischemic heart failure (mean age 62,9±9,6 years) participated in the study. Patients were divided into 3 groups. In the 1<sup>st</sup> group patients were trained on the individual programs that took into account the level of patients' health literacy, patients from the 2<sup>nd</sup> group attended lectures, patients from the control group were not trained. At baseline and after 6 months the Holter monitoring of the electrocardiogram with analysis of heart rate variability was performed. It was demonstrated that patient self-control and self-care education influenced positively on heart rate variability. The results indicate activation of the parasympathetic autonomic nervous system, inhibition of the sympathetic nervous system and increase of heart rate variability in patients after self-control and self-care education (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 63-67).

**Key words:** chronic heart failure, patient self-control and self-care education, heart rate variability.

Е.В. Ещенко

### Динамика параметров вариабельности сердечного ритма пациентов с хронической недостаточностью под влиянием обучения их самоконтролю и самопомощи

Целью исследования была оценка влияния индивидуального и группового обучения больных с хронической сердечной недостаточностью самоконтролю и самопомощи на временные и спектральные параметры вариабельности сердечного ритма по данным суточного мониторирования электрокардиограммы. В исследовании приняли участие 93 пациента с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии (средний возраст 62,9±9,6 лет), которые были разделены на 3 группы: в 1-й — проводили индивидуальное обучение после оценки уровня медицинской грамотности, пациенты 2-й группы посещали групповые лекции, пациентам контрольной группы предоставляли общепринятые рекомендации. В начале исследования и через 6 месяцев всем пациентам выполняли суточное мониторирование электрокардиограммы, по результатам которого проводили анализ вариабельности сердечного ритма. Показано, что обучение больных хронической сердечной недостаточностью самоконтролю и самопомощи положительно влияет на показатели вариабельности сердечного ритма. Полученные результаты указывают на активацию парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, угнетение влияния симпатической нервной системы и рост вариабельности сердечного ритма у пациентов, которых обучали самоконтролю и самопомощи (Университетська клініка. — 2014. — Т.10, №1. — С. 63-67).

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, обучение самоконтролю и самопомощи, вариабельность сердечного ритма.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Ватутин Н.Т., Капинкина Н.В., Ещенко Е.В. Эффективность индивидуальных программ обучения больных хронической сердечной недостаточностью навыкам самоконтроля и самопомощи // Украинський кардіологічний журнал.-2013.-№5.- С. 29-34.
2. Ватутин Н.Т., Капинкина Н.В., Ещенко Е.В., Христинченко М.А. Обучение самоконтролю и самопомощи в лечении хронической сердечной недостаточности (обзор литературы и собственные данные) // Журнал Сердечная Недостаточность. — 2013. - №5. С. 284 – 292.
3. Boyde M., Turner C., Thompson D.R., S. Stewart S. Educational interventions for patients with heart failure: a systematic review of randomized controlled trials // J. Cardiovasc. Nurs. — 2011. — Vol. 26(4). — P. E27 - 35.

4. *Cygankiewicz I., Zareba W., de Luna A.B.* Prognostic value of Holter monitoring in congestive heart failure // *Cardiol. J.* – 2008. – Vol. 15(4). – P. 313 - 323.
5. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and Electrophysiology // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.
6. *Huikuri H.V., Stein P.K.* Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2013. – Vol. 56 (2). – P. 153 - 159.
7. *Iliou M.C., Zerhouni K., Prunier L. et al.* Improvement of heart rate variability by exercise training in chronic heart failure is associated with a reduction of future cardiac events // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 20(Suppl.). – P. 118.
8. *Lainscak M., Blue L., Clark A.L. et al.* Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13(2). – P. 115 - 126.
9. *Parati G., Esler M.* The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33(9). – P. 1058 - 1066.
10. *Routledge F.S., Campbell T.S., McFetridge-Durdle J.A., Bacon S.L.* Improvements in heart rate variability with exercise therapy // *Can. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 26(6). – P. 303 - 312.
11. *Selig S.E., Carey M.F., Menzies D.G. et al.* Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow // *J. Card. Fail.* – 2004. – Vol. 10. – P. 21–30.
12. *Shehab A., Elnour A.A., Struthers A.D.* A randomised, controlled, double-blind, cross-over pilot study assessing the effects of spironolactone, losartan and their combination on heart rate variability and QT dispersion in patients with chronic heart failure // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2008. – Vol. 19 (6). – P. 292 - 296.
13. *Skvortsov A.A., Mareev V.Iu., Orlova Ia.A., Chelmakina S.M., Baklanova N.A., Belenkov Iu.N.* Effect of long term therapy with spironolactone on parameters of 24-hour heart rhythm variability and ventricular arrhythmias in patients with heart failure receiving optimal therapy // *Kardiologija.* – 2008. – Vol. 48(2). – P. 52-64.
14. *Xhyheri B., Manfredini O., Mazzolini M. et al.* Heart rate variability today // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2012. – Vol. 55 (3). – P. 321 - 331.

А.В. Налетов

**СОСТОЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ  
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ***Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина*

**Реферат.** Представлены результаты диагностики синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки, дисбиоза толстой кишки и оценки системной эндотоксинемии у детей с хронической гастродуоденальной патологией. Установлено, что прогрессирование хронической гастродуоденальной патологии протекает на фоне персистенции *Helicobacter pylori* и сочетается с нарушением нормального соотношения кишечной микрофлоры различных отделов кишечника с развитием дисбиоза толстой кишки и синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки. При лечении детей с хронической гастродуоденальной патологией эрадикацию *Helicobacter pylori* необходимо проводить с учетом выявленных микробиологических изменений. Коррекция нарушений микрофлоры кишечника позволит улучшить эффективность терапии данных пациентов.

**Ключевые слова:** дети, хроническая гастродуоденальная патология, микрофлора, эндотоксин

Кишечный микробиоценоз представляет собой высокоорганизованную систему с регуляцией качественного и количественного состава микрофлоры в различных динамических состояниях организма человека [6]. Нормальная численность и состав микрофлоры, а также ее функциональная активность в различных отделах пищеварительного тракта может быть только при нормальном физиологическом состоянии организма [1,7]. С одной стороны, нарушение качественного и количественного состава микробиоты кишечника связано с повышением риска развития различной патологии внутренних органов. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что микробиологический дисбаланс в пищеварительной системе отягощает течение заболеваний, способствует хронизации патологического процесса и снижает эффективность терапии [5]. Колонизация кишечника различными патогенными микроорганизмами способствует структурным изменениям в слизистой оболочке (СО) кишки, снижает местный иммунитет и инициирует развитие воспаления. С другой стороны, наличие хронических заболеваний, особенно патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), приводит к возникновению и прогрессированию дисбиоза кишечника в результате действия эндотоксинов, нарушения адаптационных и иммунологических механизмов защиты [3,8].

Длительное существование инфекции *Helicobacter pylori* (НР) в организме пациента, использование антибактериальных препаратов в эрадикации данной бактерии может приводить к развитию дисбиоза различных отделов пищеварительного тракта с угнетением бифидо- и лактобактерий, кишечной палочки и прогрессивным

ростом условно-патогенной флоры. Патогенетическое значение дисбиоза объясняется не только снижением количества нормальной микрофлоры, но и влиянием факторов патогенности кишечной микрофлоры на иммунную систему и организм в целом. При снижении барьерной функции СО ЖКТ, обусловленной как воспалительными, деструктивными изменениями, так и дисбиотическими сдвигами на фоне проводимой эрадикационной терапии, возможна транслокация бактерий и их антигенов в несвойственные им биотопы. В свою очередь, дисбиотические изменения кишечной микрофлоры могут рассматриваться как одна из причин формирования резистентности НР к антибиотикам, традиционно используемым в схемах антихеликобактерной терапии. Изменение биоценоза одного биотопа влечет за собой транслокацию микроорганизмов в нехарактерные биотопы со снижением колонизационной резистентности как отдельных биотопов, так и всей микробиологической системы в целом [9]. Проявлением такой транслокации микрофлоры может служить синдром избыточного бактериального роста (СИБР) тонкой кишки, в основе развития которого лежит повышенное заселение проксимальных отделов тонкой кишки преимущественно фекальной микрофлорой в количестве, превышающем  $10^5$  колониеобразующих единиц в 1 мл аспирата. Таким образом, СИБР тонкой кишки можно рассматривать как дисбактериоз данного отдела кишечника [2,9].

Известно, что грамотрицательная микрофлора кишечника является источником эндотоксина, массивное образование которого происходит при ее избыточном росте и гибели под действием антибиотиков во время эрадикации НР. Нарушение нормального соотношения микрофлоры различных отделов кишечной трубки может быть сопряжено с накоплением эндотоксинов грамотрицательных бактерий в просвете кишечника с последующим их всасыванием, поступлением в системный кровоток и развитием синдрома эндотоксикации. Эндотоксины – липополисахариды (LPS) грамотрицательных бактерий являются мощным токсическим фактором, играют важную роль в регуляции активности иммунитета и поддержании хронического воспаления. LPS при концентрации в сыворотке до 1,0 ЕУ/мл выполняют адаптивную функцию, тогда как более высокий их уровень способствует развитию различных воспалительных реакций. Известно, что при массивном поступлении в кровоток

LPS выступают как общепатологический фактор, индуцирующий возникновение каскада реакций и различных синдромов.

В последние годы важная роль в развитии и рецидивировании эрозивных и язвенных поражений СО желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) отводится изменениям микроэкологии пищеварительного тракта на фоне персистенции НР [4,6]. Однако данные работы касаются лишь взрослого контингента пациентов и носят в большинстве своем микробиологический характер. Работы, посвященные изучению влияния состояния микрофлоры на течение хронического гастродуоденальной патологии (ХГДП) в детском возрасте, являются единичными, что и обуславливает интерес к данному вопросу.

Целью работы было изучить частоту возникновения СИБР тонкой кишки, состояние микрофлоры толстой кишки и уровень системной бактериальной эндотоксинемии у детей в зависимости от тяжести ХГДП.

#### М а т е р и а л и м е т о д ы

На базе городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка обследовано 280 пациентов с ХГДП в возрасте от 9 до 17 лет. Все пациенты были разделены на четыре группы сравнения: I группа – 50 (17,9±2,3 %) детей с хроническим поверхностным гастродуоденитом (ХПГД), неассоциированным с НР (НР-), II группа – 50 (17,9±2,3 %) с ХПГД, ассоциированным с НР (НР+), III группа – 60 (21,4±2,5 %) с язвенной болезнью (ЯБ) ДПК, IV группа – 120 (42,9±3,0 %) с эрозивным бульбитом (ЭБ). У пациентов III, IV групп ХГДП была ассоциирована с НР-инфекцией. В качестве контрольной группы обследовано 30 условно здоровых детей.

Для подтверждения диагноза всем пациентам проводилось эндоскопическое исследование желудка и ДПК с биопсией СО. Для диагностики НР использовали два метода: инвазивный – быстрый уреазный тест с биопсийным материалом и неинвазивный – уреазный дыхательный тест с использованием тест системы «Хелик» с индикаторными трубками («АМА», Россия). Об инфицированности НР говорили в случае положительных результатов обоих методов.

Диагностика СИБР тонкой кишки была проведена всем обследованным пациентам при помощи водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой с использованием цифрового анализатора выдыхаемого водорода «ЛактофаН2» («АМА», Россия). Бактериологическое исследование кала проводилось согласно общепринятой методике.

Исследование системной бактериальной эндотоксинемии проведено у 60 детей с эрозивно-язвенными изменениями СО ДПК, ассоциированными с НР: 20 пациентов с ЯБ ДПК и 40 детей с ЭБ. В качестве контрольной группы обследовано 20 условно здоровых детей.

Концентрацию LPS в сыворотке крови определяли при помощи адаптированного к клинике ЛАЛ-теста «E-toxate» («SIGMA», США), основанного на способности эндотоксина вызывать коагуляцию белковых фракций лизата гемолимфы краба *Limulus polyphemus*, в ЕУ/мл.

Статистический анализ результатов проводили в пакете MedStat.

#### Р е з у л ь т а т ы и о б с у ж д е н и е

При проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой установлено, что ХГДП у большинства детей сочеталась с развитием СИБР тонкой кишки. При этом избыточный рост фекальной флоры в просвете тонкой кишки у пациентов с ХГДП, ассоциированной с НР, выявлялся достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) относительно детей без НР-инфекции. Так, СИБР тонкой кишки установлен у 57 (95,0±2,8 %) пациентов с ЯБ ДПК, что было достоверно выше ( $p < 0,01$ ), чем в группах детей с ХПГД. Среди пациентов с ЭБ СИБР тонкой кишки выявлен у 103 (85,8±3,2 %) детей, что достоверно выше относительно группы пациентов с ХПГД (НР-), где дисбактериоз тонкой кишки зарегистрирован в 23 (46,0±7,0 %) случаях. При ХПГД (НР+) СИБР тонкой кишки выявлен в 37 (74,0±6,2 %) случаях. Среди детей группы контроля установлено, что частота встречаемости СИБР тонкой кишки была достоверно реже ( $p < 0,001$ ) относительно пациентов с ХГДП. Лишь у 4 (13,1±6,2 %) детей группы контроля был диагностирован СИБР тонкой кишки.

Анализ результатов бактериологического исследования кала подтвердил данные о том, что для детей с ХГДП характерным является наличие нарушений состава нормального соотношения кишечной микрофлоры с развитием дисбиоза толстой кишки. Так, нормальный состав микрофлоры толстой кишки нами был выявлен лишь у 2 (3,3±2,3 %) детей с ЯБ ДПК и у 10 (8,3±2,5 %) пациентов с ЭБ, что было достоверно реже ( $p < 0,05$ ) относительно детей без деструктивных изменений СО, где нормальное соотношение микрофлоры толстой кишки выявлено у 10 (20,0±5,7 %) детей II группы и у 21 (42,0±7,0 %) ребенка I группы. При этом у детей с ХГДП, ассоциированной с НР, достоверно чаще регистрировался дисбиоз толстой кишки в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Для детей с ХГДП было характерным снижение облигатной микрофлоры на фоне роста условно-патогенных бактерий. Так, дефицит лакто-, бифидобактерий и кишечной палочки регистрировался достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) среди пациентов, инфицированных НР относительно группы контроля. Наиболее часто наблюдалось снижение концентрации лактобацилл, которое выявлено у 52 (86,7±4,4 %) детей с ЯБ ДПК, у 96 (80,0±3,7 %) – с ЭБ и у 32 (64,0±6,8 %) пациентов с ХПГД (НР+). На фоне снижения общего количества кишечной палочки у пациентов с ХГДП отмечался рост кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами и гемолизующей кишечной палочки. Снижение количества представителей облигатной микрофлоры толстой кишки у детей с ХГДП сочеталось с ростом условно патогенной флоры (клебсиелла, протей, энтеробактер и др.). Среди детей с эрозивно-язвенными поражениями СО усиленный рост условно-патогенной флоры выявлен более чем у половины пациентов – в 35

(58,3±6,4 %) случаях при ЯБ ДПК, и в 66 (55,0±4,5 %) – при ЭБ, что достоверно чаще, чем у пациентов с ХПГД ( $p<0,01$ ), где данные изменения выявлены во II группе у 15 (30,0±6,5 %) детей и в I группе – у 11 (22,0±5,9). Кроме того, среди пациентов с ЯБ ДПК достоверно чаще ( $p<0,05$ ) относительно пациентов с ХПГД (НР-) регистрировалось повышение количества стафилококка, грибов рода кандиды, энтерококка.

Анализ уровня системной бактериальной эндотоксинемии, проведенный у пациентов с деструктивными изменениями СО ДПК, установил, что дисбиотические нарушения микрофлоры кишечника и длительная персистенция НР сочетаются с повышенной концентрацией LPS в сыворотке крови, превышающей нормальные значения данного показателя. Установлено, что уровень системной эндотоксинемии у обследованных больных, независимо от глубины поражения СО гастроудоденальной зоны, достоверно превышал ( $p<0,001$ ) показатели детей группы контроля (0,52±0,1 ЕУ/мл,) и составил при ЭБ 1,9±0,1 ЕУ/мл, а при ЯБДПК – 2,1±0,1 ЕУ/мл. Наиболее высокое содержание эндотоксина в сыворотке крови отмечалось у детей с ЯБ ДПК. Среди группы контроля у всех детей установлена эндотоксинемия в пределах физиологической нормы, которая не превышала 1,0 ЕУ/мл. Физиологическая эндотоксинемия выявлена лишь у 2 (10,0±6,7 %) пациентов с ЯБ ДПК и у 5 (12,5±5,2 %) с ЭБ.

Таким образом, ХГДП, ассоциированная с персистенцией НР, протекает на фоне выраженных изменений в количественном и качественном составе кишечной микробиоты как в тонкой, так и в толстой кишке. Наиболее значительные изменения в соотношении микрофлоры различных отделов кишечной трубки развиваются среди пациентов с эрозивно-язвенными изменениями в СО ДПК. При этом персистенция НР и деструктивные процессы в СО ДПК сочетаются с более выраженными изменениями в концентрации кишечной микрофлоры, вызывая развитие системной бактериальной эндотоксинемии. При лечении детей с ХГДП эрадикацию НР необходимо проводить с учетом выявленных микробиологических изменений в кишечнике.

A.V. Nalyotov

### The state of the intestine microflora among children who suffer from chronic gastroduodenal pathology

The results are presented of the diagnostics of the small intestine bacterial overgrowth syndrome, large intestine disbiosis and estimate of the systemic endotoxemia among the children who suffer from chronic gastroduodenal pathology. It is estimated that the progression of the chronic gastroduodenal pathology proceeds against the background of persistence of *Helicobacter pylori* and combines with the abnormality of the ratio of intestine microflora of different intestine parts to the development of large intestine disbiosis and small intestine bacterial overgrowth syndrome. It is necessary to take into account the detected microbiological changes to eradicate *Helicobacter pylori* during the treatment of the children who suffer from gastroduodenal pathology.

The correction of intestine microflora abnormality will make it possible to increase the effectiveness of the therapy among the mentioned patients (University clinic. – 2014. – Vol.10, №1. – P. 68-70).

**Keys words:** children, chronic gastroduodenal pathology, microflora, endotoxin.

A.V. Nalyotov

### Стан мікрофлори кишечника у дітей з хронічною гастроудоденальною патологією

Представлено результати діагностики синдрому надлишкового бактеріального росту тонкої кишки, дисбіозу товстої кишки та оцінки системної ендотоксинемії у дітей з хронічною гастроудоденальною патологією. Встановлено, що прогресування хронічної гастроудоденальної патології протікає на тлі персистенції *Helicobacter pylori* та поєднується з порушенням нормального співвідношення кишкової мікрофлори різних відділів кишечника з розвитком дисбіозу товстої кишки та синдрому надлишкового бактеріального росту тонкої кишки. При лікуванні дітей з хронічною гастроудоденальною патологією ерадикацію *Helicobacter pylori* необхідно проводити з урахуванням виявлених мікробіологічних змін. Корекція порушень мікрофлори кишечника дозволить поліпшити ефективність терапії цих пацієнтів (Університетська клініка. – 2014. – Т.10, №1. – С. 68-70).

**Ключові слова:** діти, хронічна гастроудоденальна патологія, мікрофлора, ендотоксин.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Арданская М.Д.* Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процесса пищеварения и всасывания / М.Д. Арданская // Поликлиника. – 2009. – № 2. – С. 38-40.
2. *Белоусова Е.А.* Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему / Е.А. Белоусова // Фарматека. – 2009. – № 2. – С. 8-16.
3. Дисбиоз кишечника – инфекция *Helicobacter pylori* – синдром раздраженного кишечника – метаболический синдром: что их объединяет? / Н.В. Барышникова, Ю.А. Фоминых, Е.В. Балуква, Ю.П. Успенский // Практическая медицина. – 2012. – № 3 (58). – С. 11-16.
4. *Казимирова А.А.* Клинико-микробиологические и структурные основы оптимизации терапии хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита у детей / А.А. Казимирова, Е.Л. Казачков // Пермский медицинский журн. 2009. Т. 26, № 1. – С.71-77.
5. Коррекция синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки при хронической гастроудоденальной патологии у детей / А.В. Налетов, Н.П. Гуз, Н.Н. Анисимова, К.А. Цыганок // Актуальні питання захворювань шлунково-кишкового тракту: матеріали наук.-практ. конф. – Донецьк, 2013. – С.62-65.
6. *Леонтьева Н.И.* Роль дисбактериоза кишечника у больных хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с пилорическими хеликобактерами / Н.И. Леонтьева, Н.М. Грачева, И.Т. Шербаков // Вестник Башкирского университета. – 2011. – № 3. – С. 702-704.
7. *Налетов А.В.* Особенности диагностики синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки / А.В. Налетов, Н.П. Гуз // Актуальні питання гастроентерології: матеріали наук.-практ. конф. – Донецьк, 2014. – С.42-46.
8. *DuPont A.W.* The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut / A.W. DuPont, H.L. DuPont // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 16, № 8 (9). – P. 523-531.
9. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / Bures J., Cyrany J., Kohoutova D. [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, № 24. – P. 2978-2990.

Надійшла до редакції: 24.12.2013

*Е.Г.Игнатенко, П.О.Синяченко, М.Ф.Гюльмамедова***ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АДсорбЦИОННО-РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ***Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина*

**Реферат.** При системной красной волчанке уменьшаются показатели вязкоэластичности и релаксации сыворотки крови на фоне повышения ее межфазной активности в зоне очень коротких и коротких времен существования поверхности, что регистрируется соответственно у 47%, 51%, 58% и 48% обследованных. Характер исходных изменений физико-химического состояния крови определяет эффективность дальнейшего использования микофенолата мофетила, метотрексата и циклоспорина. В процессе патогенетического лечения цитостатики оказывают влияние на динамику физико-химических свойств крови.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, лечение, цитостатики, кровь, адсорбция, реология

Распространенность системной красной волчанки (СКВ) в некоторых регионах Украины достигает 30 человек на 100 тыс. населения, причем за последние годы наблюдается рост численности таких больных [2]. Социально-экономический ущерб в связи с утратой трудоспособности пациентов постоянно увеличивается, при этом эффективность лечения болезни зачастую остается неудовлетворительной, а прогноз неблагоприятным [6, 11].

В качестве патогенетической терапии СКВ сейчас широко используют иммунодепрессанты цитотоксического действия или цитостатики: циклофосамид (ЦФ), микофенолата мофетил (ММ), азатиоприн (АТ), метотрексат (МТ), циклоспорин (ЦС) [4, 7, 8], а у больных волчаночным нефритом и нейролюпусом они являются обязательным компонентом лечения [5, 12]. Необходимо отметить, что поскольку применение цитостатиков при СКВ зачастую проводится эмпирически эффективность их нередко неудовлетворительна [3]. Актуальной остается проблема прогнозирования результатов лечения [10].

Целью и задачами данного исследования стали оценка изменения физико-химических адсорбционно-реологических свойств сыворотки крови, которые считаются интегральным отражением белковых, липидных и неорганических электролитных поверхностно-активных (сурфактантов) и поверхностно-неактивных (инсурфактантов) веществ при СКВ, их связей с дальнейшей цитостатической иммунодепрессивной терапией болезни, выделение критериев для прогнозирования ее эффективности.

**Материал и методы**

Под наблюдением находилась 91 женщина, страдающая СКВ, в возрасте от 16 до 54 лет (в среднем  $35 \pm 1,1$  лет). Длительность болезни составляла от 1 года до 20 лет (в среднем  $6 \pm 0,5$  лет).

У 2% от числа больных констатировано острое течение СКВ, у 41% – подострое, у 57% – хроническое. I степень активности патологического процесса установлена в 18% наблюдений, II – в 22%, III – в 60%. У 76% от числа обследованных больных диагностировано поражение суставов (артрит, артралгии, контрактуры), у 43% – мышц (миозит, миалгии), у 75% – кожи (васкулитная «бабочка», дискоидные очаги, эритематозный фотодерматит, синдром Роуэлла, анулярные очаги, пурпура, сетчатое ливедо), у 54% – придатков кожи и слизистых оболочек (алопеция, хейлит, язвенный стоматит), у 51% – лимфоузлов, у 79% – миокарда (миокардит, миокардиодистрофия, коронарит), у 35% – перикарда (сухой или экссудативный перикардит), у 70% – эндокарда и клапанов сердца, у 48% – легких (дисковидные ателектазы, интерстициальный пневмонит, фиброзирующий альвеолит, легочная гипертензия), у 36% – плевры (сухой или экссудативный плеврит), у 47% – печени (гепатит, гепатодистрофия), у 24% – селезенки, у 45% – центральной нервной системы, у 85% – почек (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит). В 23% случаев установлен антифосфолипидный синдром, у 22% – синдром Рейно.

60% больных в комплексном лечении получали цитостатики, 93% – глюкокортикоидные гормоны (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон), 15% – антикоагулянты (фраксипарин, клексан), 55% – антиагреганты (пентоксифиллин, трентал), 41% – полиферментные смеси системной энзимотерапии (вобэнзим, флогэнзим). Среди цитостатиков ЦФ (эндоксан) назначали 27% больных (50-200 мг/сут), ММ – 15% (1000-2000 мг/сут), АТ (имуран) – 26% (50-150 мг/сут), МТ – 13% (7,5-15 мг/нед), ЦС (сандимун, лайфмун) – 20% (100-200 мг/сут). Эффективность лечения больных СКВ оценивали спустя 3-27 недель от начала наблюдения (в среднем через  $13 \pm 0,8$  недель).

Межфазная тензиореометрия сыворотки крови проведена с помощью методов максимального давления в пузырьке и анализа формы осесимметричных капель. Использованы компьютерные адсорбционные тензиореометры «MPT2-Lauda» (Германия) и «ADSA-Toronto» (Канада). Результаты поверхностного натяжения (ПН) представлялись в виде тензиограмм – кривых зависимости его от времени (t), на которых компьютер определял точки, соответствующие  $t=0,01$  с (ПН1),  $t=1$  с (ПН2),  $t=100$

**Таблица.** Достоверность влияния (р D) исходных адсорбционно-реологических показателей сыворотки крови на дальнейшую эффективность лечения больных СКВ.

Группы медикаментозных препаратов	Показатели					
	ВЭ	ВР	ПН1	ПН2	ПН3	ПН4
Цитостатики	0,809	0,017	0,753	0,831	0,758	0,107
Из них:						
ЦФ	0,359	0,498	0,32	0,824	0,646	0,751
ММ	0,394	0,382	0,477	0,026	0,002	0,175
АТ	0,693	0,16	0,558	0,261	0,977	0,543
МТ	0,583	0,469	0,498	0,003	0,741	0,465
ЦС	0,005	0,046	0,111	0,52	0,165	0,191
Глюкокортикоидные гормоны	0,913	0,13	0,817	0,51	0,86	0,392
Антикоагулянты	0,152	0,113	0,287	0,884	0,376	0,415
Антиагреганты	0,844	<0,001	0,933	0,856	0,76	0,134
Полиферментные смеси	0,857	0,623	0,246	0,363	0,558	0,403

с (ПН3) и  $t > \infty$  (ПН4). Оценивали также модуль вязкоэластичности (ВЭ) и время релаксации (ВР) [1, 9].

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft»). Определяли средние значения (M), их стандартные ошибки (m) и отклонения (SD), коэффициенты корреляции, критерии регрессии, дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона-Рао, Макнемара-Фишера и достоверность статистических показателей (р).

#### Результаты и обсуждения

У больных СКВ показатели ВЭ крови составляют  $27,0 \pm 0,69$  мН/м, ВР –  $99,8 \pm 3,50$  с, ПН1 –  $72,8 \pm 0,19$  мН/м, ПН2 –  $68,9 \pm 0,17$  мН/м, ПН3 –  $59,1 \pm 0,33$  мН/м, ПН4 –  $46,5 \pm 0,41$  мН/м. По сравнению со здоровыми женщинами обнаружено уменьшение вязкоэластичных свойств сыворотки на 20% ( $p < 0,001$ ), релаксационных – на 22% ( $p < 0,001$ ), на фоне увеличения межфазной активности в зоне очень коротких и коротких времен (соответственно  $p = 0,008$  и  $p = 0,027$ ). Такие сдвиги адсорбционно-реологических свойств крови (меньше или больше  $M \pm SD$  здоровых) констатируются соответственно в 47%, 51%, 58% и 48% наблюдений.

Эффективность лечения больных СКВ связана с исходными параметрами ВР крови ( $p = 0,037$ ).

По данным однофакторного дисперсионного анализа (таблица) релаксационные свойства сыворотки определяют результаты использования цитостатиков ( $p = 0,017$ ) и антиагрегантов ( $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что на эффект применения ММ оказывают достоверное воздействие параметры ПН2 ( $p = 0,026$ ) и ПН3 ( $p = 0,002$ ), на МТ – только межфазная активность при  $t = 1$  с ( $p = 0,003$ ), на эффективность циклоsporинотерапии – ВЭ ( $p = 0,005$ ) и ВР ( $p = 0,046$ ).

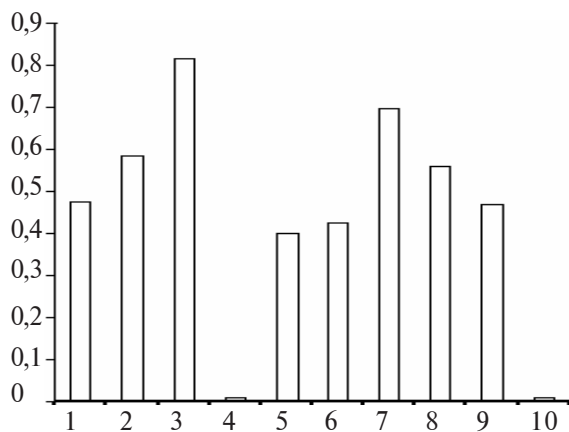
Анализ множественной регрессии свидетельствует о положительной связи результатов терапии больных СКВ цитостатиками с исходными релаксационными свойствами крови ( $p = 0,030$ ), а эффективность применения ММ – с параметрами ПН3 ( $p = 0,036$ ). На наш взгляд, представленные данные дисперсионного и регрессионного анализа имеют определенную практическую значимость. Так, прогностическим критерием дальнейшего использования

иммунодепрессивной цитотоксической терапии при СКВ можно считать значения  $ВР > 110$  с ( $> M + 3m$  больных), а назначения больным ММ, кроме того, показатель  $ПН3 > 60$  мН/м.

По результатам многофакторного дисперсионного анализа (рис. 1) на интегральную динамику изученных физико-химических показателей в процессе лечения оказывает достоверное влияние использование антиагрегантов ( $p = 0,010$ ), но не цитостатиков, глюкокортикоидных гормонов, антикоагулянтов и полиферментных смесей. Вместе с тем, среди иммунодепрессантов цитотоксического действия имеет место отчетливое действие ЦС ( $p < 0,001$ ).

Если без использования цитостатиков параметры АРСК у больных СКВ недостоверно изменяются в процессе лечения, то на фоне цитостатической терапии происходит нормализация показателей ВЭ и ВР (рис. 2). Как свидетельствует ANOVA/MANOVA, на интегральное исходное адсорбционно-реологическое состояние сыворотки крови оказывают влияние возраст больных ( $p = 0,006$ ), степень активности патологического процесса ( $p = 0,005$ ), поражение миокарда ( $p < 0,001$ ), эндокарда ( $p = 0,003$ ) и размеры камер сердца ( $p = 0,003$ ). Дальнейшую интегральную динамику изученных биофизических параметров определяют активность СКВ ( $p < 0,001$ ), изменения миокарда ( $p = 0,045$ ), наличие серозитов ( $p = 0,043$ ), вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы ( $p = 0,046$ ) и функция почек ( $p = 0,004$ ).

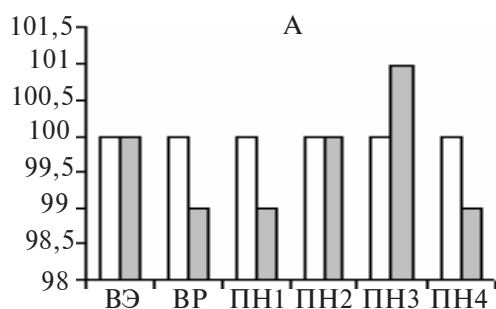




**Рис. 1.** Достоверность влияния отдельных групп препаратов патогенетической терапии больных СКВ на интегральную динамику адсорбционно-реологических параметров сыворотки крови. 1 – цитостатики, 2 – глюкокортикоидные гормоны, 3 – антикоагулянты, 4 – антиагреганты, 5 – полиферментные смеси, 6 – ЦФ, 7 – ММ, 8 – АТ, 9 – МТ, 10 – ЦС.

У больных СКВ, получавших и не получавших цитостатики, параметры межфазной активности сыворотки крови в процессе лечения изменяются недостоверно. Следующим этапом нашей работы была оценка динамического поверхностного натяжения у лиц, которым назначали отдельные группы иммунодепрессантов цитотоксического действия. В группе больных, получавших различные цитостатики, но не ЦФ, констатируется уменьшение ПН2 крови с  $69,0 \pm 0,24$  мН/м до  $68,3 \pm 0,35$  мН/м ( $p=0,046$ ), тогда как на фоне циклофосфамидотерапии регистрируется увеличение межфазной активности в зоне  $t=100$  с (с  $57,5 \pm 1,23$  мН/м до  $60,3 \pm 0,52$  мН/м;  $p=0,016$ ). Можно высказать гипотезу, согласно которой ЦФ уменьшает в крови уровень высокомолекулярных соединений, с которыми обратны связаны показатели ПН3. ММ повышает адсорбционные свойства сыворотки крови при очень длинных временах существования поверхности, приближающихся к равновесию. Так, до лечения показатели ПН4 у больных СКВ составляли  $43,7 \pm 1,26$  мН/м, а к концу наблюдения –  $47,2 \pm 1,14$  мН/м ( $p=0,013$ ).

Таким образом, при СКВ уменьшаются показатели ВЭ и ВР сыворотки крови на фоне повышения ее межфазной активности в зоне очень коротких и коротких времен существования поверхности, что регистрируется соответ-



ственно у 47%, 51%, 58% и 48% обследованных. Характер исходных изменений адсорбционно-реологического физико-химического состояния крови определяет эффективность дальнейшей цитостатической терапии, в частности, использования ММ, МТ и ЦС. В процессе патогенетического лечения на интегральную динамику вязкоэластичных, релаксационных и межфазных адсорбционных свойств крови оказывают влияние исходная степень активности патологического процесса, тяжесть поражения миокарда, серозных оболочек, центральной нервной системы и почек, применение в комплексе терапевтических мероприятий ЦС, а ЦФ способен увеличивать ПН сыворотки при  $t=100$  с, ММ – при  $t$ —приближающихся к бесконечности, уменьшая тем самым уровень в крови высокомолекулярных сурфактантов.

К.Г.Игнатенко, П.О.Синяченко,  
М.Ф.Гюльмамедова

### Immunosuppressive efficacy of therapy in patients with lupus erythematosus depending on the adsorptive and rheological properties of blood

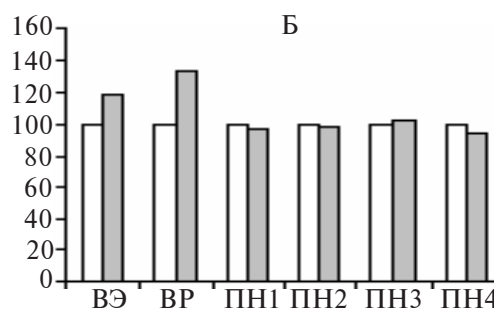
Serum viscoelasticity and relaxation indices in systemic lupus erythematosus decrease against its interfacial activity increase in the zone of very short and short-time existence of the surface, which is observed in 47%, 51%, 58% and 48% of patients respectively. The character of initial changes of physical and chemical state of blood determines the effectiveness of further use of mycophenolate mofetil, methotrexate and cyclosporine. In the course of pathogenetic treatment cytostatics influence the dynamics of physical and chemical properties of blood (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 71-74).

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, treatment, cytostatics, blood, adsorption, rheology.

К.Г.Игнатенко, П.О.Синяченко,  
М.Ф.Гюльмамедова

### Ефективність імунодепресивної терапії хворих на системний червоний вовчак в залежності від адсорбційно-реологічних властивостей крові

При системному червоному вовчаку зменшуються показники в'язкоеластичності й релаксації сироватки крові на тлі підвищення її міжфазної активності в зоні дуже коротких і коротких часів



**Рис. 2.** Изменения параметров АРСК после лечения (белые столбцы - показатели до лечения приняты за 100%). А – без использования цитостатиков, Б – с применением цитостатиков.

існування поверхні, що реєструється відповідно у 47%, 51%, 58% і 48% обстежених. Характер вихідних змін фізико-хімічного стану крові визначає ефективність подальшого використання мікофенолату мофетилу, метотрексату та циклоспорину. В процесі патогенетичного лікування цитостатики впливають на динаміку фізико-хімічних властивостей крові (Університетська клініка. — 2014. — Т.10, №1. — С. 71-74).

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, лікування, цитостатики, кров, адсорбція, реологія.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Думанский Ю. В.* Физико-химические адсорбционно-реологические исследования в медицине / Ю. В. Думанский. - Донецк: Донеччина, 2011. - 385 с.
2. *Дядик О.* Клініко-імунологічна характеристика “легкого” та “тяжкого” системного червоного вовчача / О. І. Дядик, І. В. Ракитська, М. В. Хоменко, О. В. Шукіна // Універ. клініка. - 2011. - Т. 7, № 1. - С. 22 - 26.
3. *Коваленко В. М.* Ревматичні захворювання в Україні: стан проблеми та шляхи вирішення / В. М. Коваленко // Укр. ревматол. журн. - 2012. - Т. 49, № 3. - С. 3 - 5.
4. *Amoura Z., Piette J.C.* Treatment of systemic lupus erythematosus // Rev. Med. Interne. - 2007. - Vol. 28, suppl. 4. - P. 306-309.
5. *Barber C. E.* Sustained remission of lupus nephritis / C. E. Barber, L. Geldenhuys, J. G. Hanly // Lupus. - 2011. - Vol. 15, N 2. - P. 94 - 101.
6. *Doi Y.* Trends in mortality from intractable diseases in Japan, 1972-2004 / Y. Doi, T. Yokoyama, M. Sakai // Nippon Koshu Eisei Zasshi. - 2007. - Vol. 54, N 10. - P. 684 - 694.
7. *Dooley M. A.* Newer therapeutic approaches for systemic lupus erythematosus: immunosuppressive agents / M. A. Dooley, E. M. Ginzler // Rheum. Dis. Clin. North Am. - 2012. - Vol. 32, N 1. - P. 91 - 102.
8. *Fischer-Betz R.* Modern therapy for systemic lupus erythematosus / R. Fischer-Betz, M. Schneider // Z. Rheumatol. - 2007. - Vol. 66, N 8. - P. 662 - 671.
9. *Kazakov V. N.* Dynamic surface tensiometry in medicine / V. N. Kazakov, O. V. Siniachenko, V. D. Fainerman, R. Miller. - Amsterdam: Elsevier, 2000. - 373 p.
10. *Petri M.* Monitoring systemic lupus erythematosus in standard clinical care / V. Petri // Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol. - 2010. - Vol. 21, N 4. - P. 687 - 697.
11. *Trethewey P.* Systemic lupus erythematosus / P. Trethewey // Dimens. Crit. Care Nurs. - 2014. - Vol. 23, N 3. - P. 111 - 115.
12. *Vadacca M.* Neuropsychiatric lupus erythematosus / M. Vadacca, F. Buzzulini, A. Rigon, G. Coppolino // Reumatismo. - 2009. - Vol. 58, N 3. - P. 177 - 186.

*Л.В.Лукашенко, О.В.Синяченко, М.В.Ермолаева, А.Ю.Яковленко*

## ВЯЗКОЭЛАСТИЧНЫЕ СВОЙСТВА СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ АРТРИТАХ

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина*

**Реферат.** У здоровых взрослых людей показатели объемной вязкости сыворотки крови значительно выше, чем у детей, и тесно связаны с содержанием белково-липидных сурфактантов и поверхностно-неактивных веществ. Независимо от нозологической формы резко возрастает вязкость крови, причем при ювенильном ревматоидном артрите увеличение параметров регистрируется в 100% случаев, при подагрическом – в 92%, при анкилозирующем спондилите и остеоартрите – в 80%, при ревматоидном, реактивном и псориатическом артритах – в 76%. Повышение значений модуля вязкоэластичности регистрируется только у больных ювенильным и реактивным артритами, при которых констатируются обратные корреляционные взаимосвязи вязких и вязкоэластичных свойств крови.

**Ключевые слова:** артрит, кровь, вязкость, эластичность

Как известно, патогенетические построения ревматоидного артрита (РА), ювенильного идиопатического (ЮИА), реактивного хламидийиндуцированного (РеА), псориатического (ПсА) и подагрического (ПА), анкилозирующего спондилита (АС) и остеоартрита (ОА) тесно связаны с изменениями эритроцитарно-тромбоцитарного звеньев реологических свойств крови [8, 13, 20], сопровождающихся гипервязким синдромом [4, 15]. Всем воспалительным заболеваниям суставов свойственны выраженные нарушения сосудистой микроциркуляции в виде изменений интравазальной текучести крови [6, 18], на степень которых оказывает влияние тяжесть морфологических повреждений капиллярной сети [7]. Необходимо отметить, что имеют место нарушения гемореологии в капиллярах синовиальной мембраны таких больных [19], а при ЮИА с позиции гипервязкого синдрома рассматриваются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы [16, 22].

Разработка метода анализа формы осесимметричных капель с помощью тензиореометра «ADSA-Toronto» позволила впервые оценивать не только вязкие, а и вязкоэластичные свойства сыворотки крови у пациентов с воспалительно-дегенеративными болезнями опорно-двигательного аппарата [10, 21]. Установлено, что, например, при ПсА помимо вязкозных нарушаются и вязкоэластичные свойства крови, но эти вопросы требуют своего уточнения [14]. Сравнительная оценка с такими показателями при других болезнях суставов еще не проводилась. В этой связи целью данной работы стало изучение вязких и вязкоэластичных свойств сыворотки крови, отражающих реологическое состояние данной биологической жидкости, при РА, ЮИА, РеА, АС, ПсА, ПА и ОА.

**Материал и методы**

Под наблюдением находились 49 больных РА

в возрасте 29-63 лет, 59 – ЮИА в возрасте 3-16 лет, 37 – РеА в возрасте 26-62 лет, 39 – АС в возрасте 20-59 лет, 45 – ПсА в возрасте 18-61 лет, 39 – ПА в возрасте 37-77 лет, 35 – ОА в возрасте 40-63 лет. Соответственно число мужчин и женщин при РА составило 14% и 86%, при РеА – 76% и 24%, при АС – 80% и 20%, при ПсА – 29% и 71%, при ОА – 17% и 83%. Все пациенты с ПА были представителями мужского пола, а среди детей, страдающих ЮИА, оказалось 36% мальчиков и 64% девочек. Обследованные пациенты были распределены на подгруппы в зависимости от степени активности и стадии заболевания, распространенности и тяжести суставного синдрома, оцененной по индексам Ричи и Лансбури, от наличия остеопороза и тех или иных экстраартикулярных признаков патологического процесса в группах с «системными артритами».

Пациентам выполняли рентгенологическое (аппарат «Multix-Compact-Siemens», Германия) и ультразвуковое (аппарат «Envisor-Philips», Нидерланды) исследование периферических суставов, крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника, а также двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости (аппарат «QDR-4500-Delphi-Hologic», США). С помощью ротационного вискозиметра «Low-Shear-30» (Швейцария) исследовали объемную вязкость сыворотки крови (Q), а при использовании компьютерного тензиореометра «ADSA-Toronto» (Германия-Канада) определяли модуль вязкоэластичности (W) данной биологической жидкости [11, 12]. В качестве контроля обследованы 52 практически здоровых взрослых человека и 56 здоровых детей.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного и однофакторного дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения (M), их стандартные ошибки (m) и отклонения (SD), коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента (t) и достоверность статистических показателей (p).

**Результаты и обсуждение**

Изученные физико-химические показатели у здоровых людей представлены в таблице, а гистограммы Q и W в разных возрастных группах нашли свое отражение на рис. 1 и 2. У взрослых больных параметры Q на 8% достоверно выше, чем у детей (t=2,30, p=0,024), а возрастной диморфизм значений W отсутствует. Нужно подчеркнуть, что на вязкие и вязкоэластичные

**Таблица.** Показатели вязкоэластичных свойств сыворотки крови у здоровых и больных ( $M \pm SD \pm m$ ).

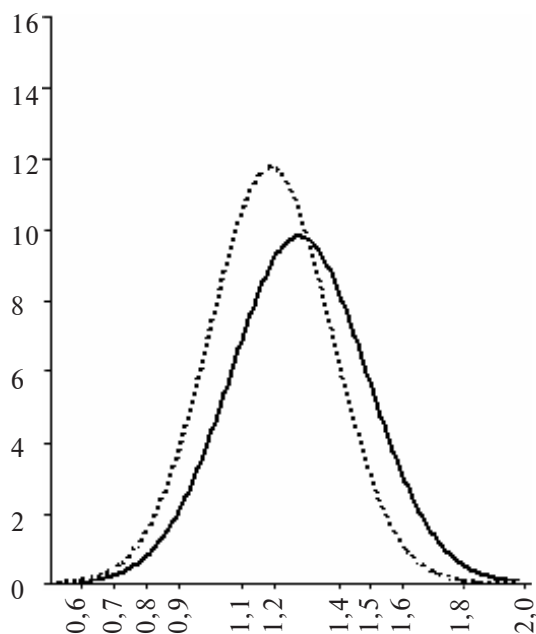
Группы обследованных	Число обследованных	Показатели		
		Q, мПа × с	W, мН/м	
Здоровые	взрослые	52	$1,27 \pm 0,212 \pm 0,029$	$23,7 \pm 7,58 \pm 1,05$
	дети	56	$1,18 \pm 0,189 \pm 0,025$	$22,9 \pm 7,81 \pm 1,04$
	РА	49	$2,08 \pm 0,608 \pm 0,087$	$22,4 \pm 7,70 \pm 1,10$
	ЮИА	59	$2,10 \pm 0,606 \pm 0,079$	$26,5 \pm 4,88 \pm 0,64$
	РеА	37	$2,12 \pm 0,584 \pm 0,075$	$26,6 \pm 5,13 \pm 0,66$
Больные	АС	39	$2,17 \pm 0,745 \pm 0,119$	$25,5 \pm 7,56 \pm 1,21$
	ПсА	45	$2,63 \pm 0,596 \pm 0,069$	$23,7 \pm 7,92 \pm 0,92$
	ПА	39	$2,42 \pm 0,656 \pm 0,105$	$21,5 \pm 7,94 \pm 1,27$
	ОА	35	$2,12 \pm 0,629 \pm 0,106$	$22,6 \pm 8,80 \pm 1,49$

Как видно из рис. 3, Q сыворотки крови у больных со всеми вариантами артритов высокодостоверно ( $p < 0,001$ ) возрастает, тогда как W повышается только у пациентов, страдающих ЮИА ( $t=2,93$ ,  $p=0,005$ ) и РеА ( $t=2,40$ ,  $p=0,018$ ). Частота изменений показателей Q ( $>M \pm SD$  здоровых людей) оказалась следующей: при ЮИА увеличение Q регистрируется в 100% случаев, при ПА – в 92%, при АС и ОА – в 80%, при РА, РеА и ПсА – в 76%. В случаях ПА имеет место прямая корреляционная взаимосвязь значений поверхностной вязкости и W ( $r=+0,385$ ,  $p=0,015$ ). У больных ОА уровень Q, а при ПА W коррелирует с адсорбционными физико-химическими параметрами межфаз-

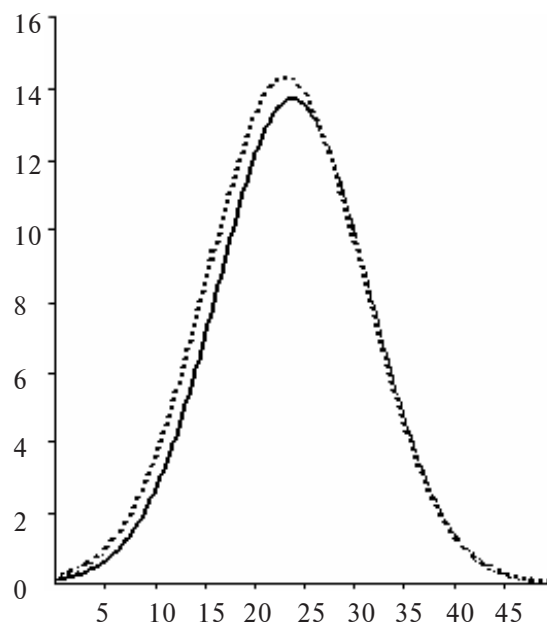
ной активности (динамическим поверхностным натяжением и временем релаксации), которые четко отражают содержание в сыворотке крови белково-липидных сурфактантов (поверхностно-активных веществ) и инсурфактантов (неактивных), к которым относятся неорганические электролиты.

У больных ЮИА и РеА констатируется обратная корреляционная связь между Q и W (соответственно  $r=-0,489$ ,  $p < 0,001$  и  $r=-0,518$ ,  $p < 0,001$ ). Однофакторный дисперсионный анализ демонстрирует значительное влияние W на Q (соответ-

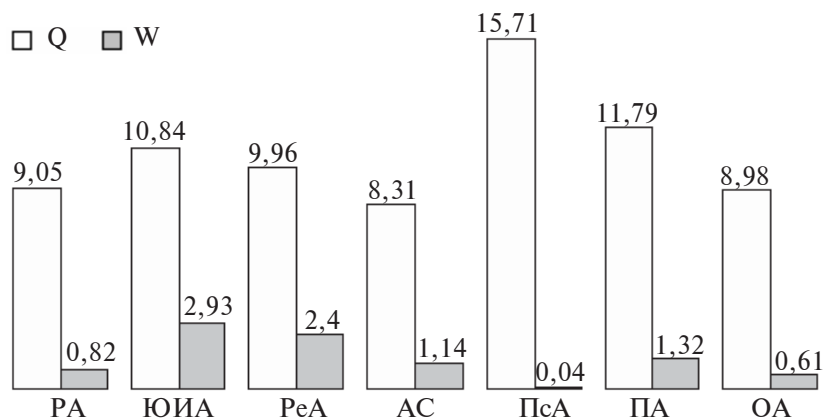
ственно  $r=-0,489$ ,  $p < 0,001$  и  $r=-0,518$ ,  $p < 0,001$ ). Однофакторный дисперсионный анализ демонстрирует значительное влияние W на Q (соответ-



**Рис. 1.** Гистограммы Q здоровых детей (пунктирная кривая) и взрослых людей (сплошная кривая).



**Рис. 2.** Гистограммы W здоровых детей (пунктирная кривая) и взрослых людей (сплошная кривая).



**Рис. 3.** Различия показателей Q и W при артритах по сравнению с показателями у здоровых людей (критерии Стьюдента).

ственно  $D=8,70$ ,  $p<0,001$  и  $D=14,67$ ,  $p<0,001$ ), но не наоборот, тем самым указывая на связь вязких от вязкоупругих свойств крови именно у такой категории больных.

Повышенную Q при артритах во многом определяют молекулярный состав и конфигурация сывороточных белков. Выявляется прямая зависимость гипервязкого синдрома с активностью заболевания, причем изучение Q для оценки степени активности патологического процесса превосходит значимость скорости оседания эритроцитов и содержания С-реактивного протеина. Более отчетливое увеличение параметров Q обнаруживается у больных ревматоидным васкулитом с дигитальным артериитом. В таких случаях наблюдается наибольшее снижение текучих свойств крови, а, значит, и гемореологических нарушений в сосудах различного калибра. Нами установлено, что при ЮИА уровни  $Q>2,5$  мПа·с ( $>M+5m$  больных) указывают на высокую активность патологического процесса.

При всех заболеваниях суставов Q прямо зависит от распространенности суставного синдрома и наличия висцеритов. Нужно подчеркнуть, что Q определяется реологическим «поведением» вязкости цельной крови и эритроцитарно-тромбоцитарного звеньев ее реологических свойств, что демонстрируется достоверными прямыми корреляционными связями с индексами деформируемости эритроцитов, агрегации эритроцитов и тромбоцитов.

С учетом полученных данных можно высказать следующую гипотезу. Как известно, восстанавливать повышенные Q и W способны полиферментные смеси системной энзимотерапии (вобэнзим, флогэнзим) [12], обладающие противовоспалительным, противоотечным, антиагрегантным, фибринолитическим, иммуномодулирующим, антиоксидантным, гипополипидемическим и анальгетическим действием. Системная энзимотерапия сопровождается ферментным расщеплением С-реактивного протеина, провоспалительных простагландинов, гаптоглобина и кининов, повышает функцию макрофагов и активирует естественные киллеры. Не исключается, что вобэнзим (флогэнзим) станет средством

обязательной патогенетической терапии при всех вариантах артритов, сопровождающихся гипервязким синдромом.

Таким образом, у здоровых взрослых людей показатели Q (но не W) значительно выше, чем у детей, и тесно связаны с содержанием в сыворотке крови белково-липидных сурфактантов и поверхностно-неактивных веществ (инсурфактантов). Независимо от нозологической формы артрита резко возрастают параметры Q, причем при ЮИА увеличение Q регистрируется в 100% случаев, при ПА – в 92%, при АС и ОА – в 80%, при РА, РеА и ПсА – в 76%. Повышение значений W регистрируется только у больных ЮИА и РеА, т.е. в тех группах обследованных, где констатируются обратные корреляционные связи W и Q, а также дисперсионное влияние первого физико-химического теста на второй. Представленные данные открывают хорошие перспективы для оценки вязкоэластичных реологических свойств сыворотки крови с целью улучшения качества дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний, что, мы надеемся, позволит повысить уровень прогнозирования течения патологического процесса и эффективность проводимых лечебных мероприятий, разработать принципиально новые методы терапии заболевания.

L.V.Lukashenko, O.V.Syniachenko, M.V.Ermolaeva, A.Y.Yakovlenko

### Viscoelastic properties of blood

In healthy adults, the volume indicators of blood serum viscosity are significantly higher than in children, and are closely related to the content of protein – lipid surfactants and surface inactive substance. Regardless of the nosology of blood viscosity increases sharply, and in juvenile rheumatoid arthritis the increase of the parameters are registered in 100% of cases, in 92%- of gouty arthritis, in 80% in ankylosing spondylitis and osteoarthritis; of rheumatoid, reactive and psoriatic arthritis – in 76% of cases. The increase in viscoelasticity modulus values is registered in patients in which inverse correlations of viscous and viscoelastic properties of blood are ascertained (University clinic. — 2014. — Vol.10,№1. — P. 75-78).

**Keywords:** arthritis, blood viscosity and elasticity.

Л.В.Лукашенко, О.В.Синяченко, М.В.Ермолаева, А.Ю.Яковленко

### В'язкоеластичні властивості сироватки крові при артритах

У здорових дорослих людей показники об'ємної в'язкості сироватки крові значно вище, ніж у дітей, і щільно пов'язані із вмістом білково-ліпідних сурфактантів та поверхнево-неактивних речовин. Незалежно від нозологічної форми різко зростає в'язкість крові, причому при ювеніль-

ному ревматоїдному артриті збільшення параметрів реєструється в 100% випадків, при подагричному – в 92%, при анкілозивному спондиліті й остеоартриті – в 80%, при ревматоїдному, реактивному та псоріатичному артриті – в 76%. Підвищення значень модуля в'язкоеластичності реєструється тільки у хворих на ювенільний і реактивний артрити, при яких констатуються обернені кореляційні зв'язки в'язких й в'язкоеластичних властивостей крові (Університетська клініка. – 2014. – Т.10, №1. – С. 75-78).

**Ключові слова:** артрит, кров, в'язкість, еластичність.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Acosta E. J.* Restoring the charge and surface activity of bovine lung extract surfactants with cationic and anionic polysaccharides / E. J. Acosta, Z. Policova, S. Lee, A. Dang // *Biochim. Biophys. Acta.* - 2012. - Vol. 1798, N 5. - P. 882 - 890.
2. *Baldursdottir S. G.* Adsorption of proteins at the oil/water interface – observation of protein adsorption by interfacial shear stress measurements / S. G. Baldursdottir, M. S. Fullerton, S. H. Nielsen, L. Jorgensen // *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* - 2010. - Vol. 79, N 1. - P. 41 - 46.
3. *Bor-Kucukatay M.* Effect of thrombocytapheresis on blood rheology in healthy donors: Role of nitric oxide / M. Bor-Kucukatay, A. Keskin, H. Akdam, S. Kabukcuhanoglu // *Transfus. Apher. Sci.* - 2011. - Vol. 39, N 2. - P. 101 - 108.
4. *Ernst E.* Hemorheologic changes in ankylosing spondylitis / E. Ernst, C. Roloff, J. Magyarosy, H. Drexel // *Z. Rheumatol.* - 2014. - Vol. 43, N 4. - P. 190 - 192.
5. *Farver R. S.* Lipid polymorphism induced by surfactant peptide SP-B(1-25) / R. S. Farver, F. D. Mills, V. C. Antharam, J. N. Chebukati // *Biophys. J.* - 2010. - Vol. 99, N 6. - P. 1773 - 1782.
6. *Gallucci F.* Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice / F. Gallucci, R. Russo, R. Buono, R. Acampora // *Adv. Med. Sci.* - 2008. - Vol. 53, N 2. - P. 149 - 157.
7. *Hern S.* In vivo quantification of microvessels in clinically uninvolved psoriatic skin and in normal skin / S. Hern, P. S. Mortimer // *Br. J. Dermatol.* - 2010. - Vol. 156, N 6. - P. 1224 - 1229.
8. *Ipatova O. M.* Hemorheological and clinical efficiency of a new phospholipid hepatoprotective drug Phosphogliv in patients with psoriatic arthritis / O. M. Ipatova, E. L. Nasonov, T. V. Korotaeva, N. N. Firsov // *Biomed. Khim.* - 2009. - Vol. 49, N 5. - P. 484 - 490.
9. *Katayama Y.* Determinants of blood rheology in healthy adults and children using the microchannel array flow analyzer / Y. Katayama, H. Horigome, H. Takahashi, K. Tanaka // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* - 2010. - Vol. 16, N 4. - P. 414 - 421.
10. *Kazakov V. N.* Dynamic surface tensiometry in medicine / V. N. Kazakov, O. V. Syniachenko, V. B. Fainerman, R. Miller. - Amsterdam: Elsevier, 2000. - 373 p.
11. *Kazakov V. N.* Dilational rheology of serum albumin and blood serum solutions as studied by oscillating drop tensiometry / V. N. Kazakov, V. B. Fainerman, P. G. Kondratenko, O. V. Syniachenko // *Colloids Surf. B. Biointerface.* - 2008. - Vol. 62, N 1. - P. 77 - 82.
12. *Kazakov V. N.* Interfacial rheology of biological liquids: application in medical diagnostics and treatment monitoring. - Interfacial rheology / V. N. Kazakov, V. M. Knyazevich, O. V. Syniachenko, V. B. Fainerman / Ed. R. Miller, L. Liggieri. - Brill: Leiden - Boston, 2009. - P. 519 - 566.
13. *Li B.* Study of syndrome differentiation factor of gouty arthritis with blood stasis syndrome based on connection number / B. Li, R. Xu, F. L. Li, K. Q. Zhao // *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* - 2011. - Vol. 7, N 8. - P. 724 - 728.
14. *Marty J. P.* Rheological properties of three different vitamin D ointments and their clinical perception by patients with mild to moderate psoriasis / J. P. Marty, C. Lafforgue, J. L. Grossiord, P. Soto // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* - 2009. - Vol. 19, suppl. 3. - P. 7 - 10.
15. *Matrai A.* Hemorheologic and clinical changes in ankylosing spondylitis during hyperthermia / A. Matrai, E. Ernst // *Acta Med. Austriaca.* - 2009. - Vol. 18, N 5. - P. 120 - 124.
16. *Oguz D.* Left ventricular diastolic functions in juvenile rheumatoid arthritis / D. Oguz, B. Ocal, U. Ertan // *Pediatr. Cardiol.* - 2006. - Vol. 21, N 4. - P. 374 - 377.
17. *Park Y. J.* Inference from clinical and fluid dynamic studies about underlying cause of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection / Y. J. Park, C. W. Park, K. B. Park, Y. N. Roh // *J. Vasc. Surg.* - 2011. - Vol. 53, N 1. - P. 80 - 86.
18. *Qin J.* In vivo volumetric imaging of microcirculation within human skin under psoriatic conditions using optical microangiography / J. Qin, J. Jiang, L. An, D. Gareau // *Lasers Surg. Med.* - 2011. - Vol. 43, N 2. - P. 122 - 129.
19. *Rovenska E.* Structure of synovial lymphatic capillaries in rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis / E. Rovenska, E. Rovenska, J. Neumuller // *Int. J. Tissue React.* - 2013. - Vol. 25, N 1. - P. 29 - 39.
20. *Sitton N. G.* Serum biochemistry in rheumatoid arthritis, seronegative arthropathies, osteoarthritis, SLE and normal subjects / N. G. Sitton, J. S. Dixon, H. A. Bird, V. Wright // *Br. J. Rheumatol.* - 2007. - Vol. 26, N 2. - P. 131 - 135.
21. *Syniachenko O. V.* Dynamic surface tension and surface rheology of biological liquids / O. V. Syniachenko, D. V. Trukhin, V. N. Kazakov, S. V. Lylyk // *Coll. Surf. Biointerface.* - 2010. - Vol. 21. - P. 231 - 238.
22. *Van Doornum S.* Reducing the cardiovascular disease burden in rheumatoid arthritis / S. Van Doornum, G. L. Jennings, I. P. Wicks // *Med. J. Aust.* - 2009. - Vol. 184, N 6. - P. 287 - 290.

*О.В.Шукіна, А.С.Воробйов, В.С.Танасічук<sup>1</sup>, Е.А.Багрії***СУЧАСНІ НЕІНВАЗИВНІ ЗАСОБИ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ СТАНУ МІОКАРДА ТА КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ КАРДІОМІОПАТІЮ***Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна,  
Донецький діагностичний центр ДОКТМО, Україна<sup>1</sup>*

**Реферат.** Розглядаються новітні можливості застосування неінвазивних інструментальних засобів оцінки стану міокарду і коронарних артерій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця й кардіоміопатією ішемічного генезу. Наведено дані власного дослідження із застосуванням трансторакальної тканинної ехокардіографії, мультиспіральної комп'ютерної томографії коронарних артерій в цієї категорії осіб.

**Ключові слова:** неінвазивна інструментальна діагностика, ішемічна кардіоміопатія

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається найбільш поширеною патологією в структурі серцево-судинної захворюваності й смертності населення України та більшості країн світу. Ішемічна кардіоміопатія (ІКМП) є ключовим моментом формування й прогресування серцевої недостатності (СН) у хворих на ІХС. Ремодельовання міокарду при ІКМП характеризується структурним перетворенням його стінок і камер, а також розвитком його систолічної та діастолічної дисфункції [1, 2, 7].

Нажаль, первинний контакт лікаря-кардіолога і хворого нерідко встановлюється вже на етапі появи симптоматичної стенокардії, гострого інфаркту міокарда, або сформованої ІКМП, що супроводжується симптомами СН. Отже своєчасна діагностика із застосуванням новітніх інструментальних засобів візуалізації (imaging) стану міокарду та коронарних артерій в осіб з ІХС активно розвивається й впроваджується в кардіологічну практику [10].

Ехокардіографія – неінвазивний метод дослідження структури і функції серця, заснований на реєстрації відбитих імпульсних сигналів ультразвуку, що генеруються ультразвуковим датчиком з частотою близько 2,5-4,5 МГц. Ця процедура є інформативною у пацієнтів із ІХС при динамічному дослідженні анатомічних змін і функціональних властивостей міокарда і камер серця: в оцінці регіональної скоротності міокарда; у вимірі його маси; у виявленні наявності й характеру і ступеню гіпертрофії міокарда і дилатації камер серця та ін. [3].

Тканинна доплерографія в даний час займає особливе місце в діагностиці ремодельовання міокарда, дозволяючи детально виявляти навіть мінімальні порушення регіонарної міокардіальної функції, а також порушення діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ). Слід відзначити, що найбільш інформативним є поєднане визначення параметрів трансмітрального кровообігу за допомогою традиційної імпульсно-хвильової доплерографії (піки Е та А, їх співвідношення)

та показників імпульсно-хвильової тканинної доплерографії (піки Е<sub>тi</sub>А<sub>тi</sub> в різних відділах фіброзного кільця мітрального клапану) з підрахунком низки індексів. Важливою перевагою цих індексів стану діастолічної функції ЛШ є їх низька залежність від перенавантаження ЛШ і вентрикулярних об'ємів, висока відтворюваність, можливість використання з метою ранньої діагностики і прогнозування розвитку ремодельовання ЛШ. Однією з найбільш перспективних можливостей цього методу є оцінка швидкості систолічної деформації міокарда в режимі графічного зображення руху і зсуву різних сегментів лівого шлуночку – strain-rate [3, 6].

Нами оцінено особливості глобальної діастолічної функції ЛШ у 38 хворих на ІКМП (30 чоловіків і 8 жінок, середній вік 53,9 ± 19,4 роки) за допомогою тканинної міокардіальної імпульсної доплерографії (при визначенні параметрів руху фіброзного кільця мітрального клапана в місці кріплення його задньої стулки), а також виконано співставлення отриманих результатів з параметрами трансмітрального кровотоку при оцінці за допомогою імпульсної доплерографії. Зміни параметрів трансмітрального кровотоку за даними імпульсної доплерографії встановлені в 26 (68,4 %) хворих (1 ступеню – порушення релаксації – в 18 (47,4 %) випадках, 2 ступеню – псевдо нормальний варіант – в 6 (15,8 %), 3 ступеню – рестриктивний варіант – в 2 (5,3 %)). В 12 (31,6 %) хворих змін параметрів трансмітрального кровотоку не було відмічено. Оцінка руху фіброзного кільця мітрального клапана за допомогою тканинної доплерографії дозволила встановити наявність порушень глобальної діастолічної функції ЛШ у 29 (76,3 %) хворих: 1 ступеню – в 24 (63,2 %) випадках і 3 ступеню – в 5 (13,2 %). Лише в 9 (23,7 %) спостереженнях глобальна діастолічна функція ЛШ за даними тканинної доплерографії була не зміненою. Таким чином, за даними тканинної доплерографії було виявлено додатково 4 хворих з 1 ступенем порушення глобальної діастолічної функції.

При оцінці регіональної діастолічної функції ЛШ (за допомогою тканинної доплерографії) вивчали рух структур міокарда в базальних і серединних сегментах ЛШ, для чого відбирали найбільші найменш потовщені сегменти) порушення регіональної діастолічної функції окремих сегментів ЛШ встановлено в 34 (89,4%) хворих; лише в 4 (10,7%) випадках регіональні діастолічні порушення не визначалися.

Важливо, що порушення діастолічної функції в окремих сегментах ЛШ виявлялися в 5 з 9 хворих, які не мали порушення глобальної діастолічної функції ЛШ ні при оцінці за допомогою іпульсної доплерографії, ні при оцінці за допомогою тканинної доплерографії.

Таким чином, при використанні тканинної доплерографії порушення глобальної діастолічної функції ЛШ виявлено у 76,3 %, а регіональної – у 89,4 % хворих на ішемічну кардіоміопатію. Отриманні данні свідчать о ролі тканинної доплерографії в ранньому виявленні порушень діастолічної функції ЛШ.

Мультиспиральна комп'ютерна томографія (МСКТ) серця – неінвазивний радіологічний метод візуалізації серця, що є високоінформативним і який динамічно розвивається. Під час проведення цього дослідження виробляється тривимірна реконструкція зображень структури і функції різних відділів серця, вінцевих артерій і крупних судин. Метод представляє особливий інтерес в діагностиці (а також динамічному спостереженні) у постінфарктних осіб таких станів як фіброз і запалення міокарда, стоншування стінки і аневризми лівого шлуночка, внутрішньосерцевий тромбоз. МСКТ коронарних артерій дозволяє досліджувати стенозування коронарних артерій, ступінь їх кальцифікації; оцінювати характер і особливості атеросклеротичних уражень судинної стінки; визначати стан і прохідність коронарних стентів і шунтів після оперативних втручань [5].

МСКТ виконано 86 пацієнтам з ішемічною кардіоміопатією (50 чоловіків: 36 жінок, середній вік  $59,3 \pm 11,7$ ) на 64- зрізовому комп'ютерному томографі «Brilliance 64» ( фірми Philips) із товщиною зрізу - 0,625 мм під контролем електрокардіограми, напрямком сканування – краніо-каудальним, середній час сканування – 7 с, в якості контрасту використовували внутрішньовенне болюсне введення 100 мл «Візіпак 320» зі швидкістю введення 5 мл/с. Пост- процесорна обробка даних проводилася на незалежній робочій станції ExtendedBrilliance з використанням наступних реконструкцій зображення: двомірної (2D), мультипланарної (MPR, проекції максимальної інтенсивності (MIP), тривимірних (3D, 3D-SSD), тривимірної об'ємної реконструкції (VolumeRendering). Променева навантаження на пацієнта складало від 7 до 12 мЗв. Переносимість МСКТ була задовільною в жодному випадку не зареєстрований розвиток рентгенконтрастною нефропатії.

За даними МСКТ-коронарографії гемодинамічно значущі стенози коронарних артерій (КА) діагностовано в 35 (40,7 %) пацієнтів, гемодинамічно незначущі – у 23 (26,7 %) обстежених. Патології коронарних артерій не виявлено у 28 (32,6 %). Найчастіше мало місце ураження передньої міжшлуночкової гілки – 36,5 % і гілки, що огинає – 32,0 %, рідше діагностували стенози правої КА – 23,3% і стовбур лівої КА – 8,2%. Більш ніж у 50 % пацієнтів, зазначалося ураження кількох гілок КА. У 21 (24,4 %) пацієнта діагностовано відстрочене накопичення контра-

стної речовини в міокарді, що свідчить про його пошкодження, причому в 9 із них мав місце виражений стеноз гілки лівої КА, аж до оклюзії проксимального відділу (у двох випадках).

При проведенні МСКТ-вентрикулографії у 64 (74,4 %) хворих встановлено ознаки пошкодження міокарда ЛШ – порушення регіональної скоротності ЛШ з наявністю в 27 випадках локальної гіпокінезії, в 3 – акінезії, в 2 – дискінезії та в 18 – гіперкінезії. Поєднання гіпокінезії/акінезії мало місце в 12 випадках та дискінезії/акінезії в 2 випадках. В 3 випадках виявлено постінфарктні аневризми верхівкових сегментів ЛШ. Порушення глобальної скоротності функції ЛШ мало місце в 4 випадках.

У групі пацієнтів з гемодинамічно значущими звуженнями КА мало місце статистично достовірне розширення порожнини лівого шлуночка (ЛШ) ( $p = 0,008$ ); збільшення кінцевого систолічного об'єму ЛШ ( $p = 0,009$ ); зниження фракції викиду ЛШ ( $p = 0,002$ ); порушення регіонарної скоротливості ( $p \leq 0,001$ ), а також трансмурального індексу накопичення контрастної речовини ( $p = 0,006$ ).

Слід зазначити, що проведення МСКТ дозволило оцінити особливості атеросклеротичних уражень судинної стінки: 1) встановити наявність кальцинованої бляшки (49 пацієнтів), м'якої (23 хворих) або змішаної (32 особи); 2) визначити довжину стенозу, яка становила від 6 мм до 35 мм); 3) оцінити діаметр бляшки.

Таким чином, 64-зрізова МСКТ – достовірний метод отримання зображення серця і КА, що дозволяє одночасно досліджувати глобальну і регіонарну функції ЛШ, виявляти на ранніх стадіях атеросклеротичні зміни КА, а також із високою достовірністю оцінити процеси ремоделювання ЛШ при ІХС [4].

Інформативність магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця зарекомендувала себе при оцінці анатомії серця, судин і їх просторових взаємин; вивченні структурних і функціональних особливостей камер і клапанів серця в різні фази роботи (систолу і діастолу). Особливістю МРТ серця є здобуття кінозображень, що значно розширює діагностичні можливості, дозволяючи оцінити функціональну складову: серцеві скорочення, скоротливу здатність міокарда, особливості роботи клапанів серця. У хворих на ІХС (особливо у хворих після перенесеного ІМ) метод дає можливість виявити «свіжі» ішемічні зміни і ділянки постінфарктного кардіосклерозу; оцінити життєздатність міокарду з використанням раннього та відстроченого контрастування. Метою контрастного посилення є оцінка перфузії міокарду в ранню фазу контрастування при гострих процесах (інфаркт, міокардит), а також оцінка відстрочених постконтрастних зображень на наявність фіброзних, постзапальних і постішемічних змін міокарда [9].

Радіонуклідне сканування міокарда – скінтіграфія міокарда (СГМ) – високоінформативний метод дослідження, що дозволяє виявити порушення перфузії міокарда на ранній стадії захворювання, оцінити тяжкість патологічного проце-



су у хворих, які перенесли ІМ, та визначити тактику їх ведення. Принцип СГМ полягає у тому, що радіофарм препарат, котрий тропний до життєздатного з наявністю перфузії міокарда, накопичується в ньому пропорційно об'єму коронарного кровопостачання. Чутливий спеціфічність СГМ в оцінці наявності ділянок ішемії міокарда складають 80–90 %, а постінфарктних рубцевих змін – 100 %. На відміну від коронарографії, що демонструє ступінь розповсюдженості коронарного стенозу, СГМ відображає функціональний стан перфузії міокарда у відповідній зоні коронарного ураження. Отже СГМ доцільно застосувати на ранніх етапах визначення стану перфузії міокарда поряд із традиційними методами функціональної діагностики й доплер-ехокардіографією [8].

Таким чином, широкий спектр сучасних інструментальних засобів здатний суттєво розширити практичні та дослідницькі можливості фахівців кардіоваскулярних напрямків та представляє перспективу оптимізації заходів щодо діагностики, моніторингу терапії та прогнозування у пацієнтів перебігу ІХС та її ускладнень.

E.V. Shukina, A.S. Vorobyov, V.S. Tanasichuk,  
E.A. Bagriy

### **Modern instrumental tools for myocardial and coronary structure and function imaging in patients with ischemic cardiomyopathy**

New possibilities of non-invasive imaging tools application for myocardial and coronary artery structure and function assessment in patients with coronary heart disease and ischemic cardiomyopathy are discussed in this review. Own study data on usage of transthoracic tissue echocardiography and multi-helical computer tomography of coronary arteries in this patients category are also presented (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 79-81).

**Key words:** non-invasive instrumental diagnostics, ischemic cardiomyopathy.

E.B. Шукина, А.С. Воробьев, В.С. Танасичук,  
Е.А. Багрий

### **Современные неинвазивные средства визуализации состояния миокарда и коронарных артерий у больных с ишемической кардиомиопатией**

Рассматриваются новые возможности применения инструментальных средств оценки состояния миокарда и коронарных артерий у больных с ишемической болезнью сердца и кардиомиопатией ишемического генеза. Приведены данные собственного исследования с использованием трансторакальной тканевой эхокардиографии, мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий у этой категории пациентов (Университетская клиника. — 2014. — Т.10, №1. — С. 79-81).

**Ключевые слова:** неинвазивная инструментальная диагностика, ишемическая кардиомиопатия.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Коваленко В. М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / В. М. Коваленко, М. І. Лутай, Ю. М. Сіренко; ДУ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска НАМН України». — К., 2010. — 96 с.
2. Багрий А.Э. Лечение больного со стабильной стенокардией / А.Э.Багрий, М.Н.Долженко, К.А.Багрий, Л.С.Холопов, О.Г.Гуков, О.А.Приколота, А.С.Воробьев, С.В.Поташев, А.Л.Приколота. — Киев: «Морион», 2012. — 88 с.
3. Рыбакова М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. / М.К.Рыбакова, М.Н.Алехин, В.В.Митьков. — М.: Видар, 2008. — 501 с.
4. Танасичук В. С. Роль мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в диагностике ишемической болезни сердца / В. С. Танасичук // 36.ст. «Питання експериментальної та клінічної медицини». — 2012. — Вип. 16, Т. 3. — С. 114-120.
5. Early validation study of 64-slice multidetector computed tomography for the assessment of myocardial viability and the prediction of left ventricular remodelling after acute myocardial infarction / A. Sato, M. Hiroe, T. Nozato [et al.] // Eur. Heart J. — 2008. — Vol. 29, № 4. — P. 490-498.
6. Iwano H. Novel Strain Rate Index of Contractility Loss Caused by Mechanical Dyssynchrony — A Predictor of Response to Cardiac Resynchronization Therapy / H. Iwano, S. Yamada, M. Watanabe [et al.] // Circulation Journ. — 2011. — Vol. 75. — P. 2167 — 2175.
7. Koitabashi N. Reverse remodeling in heart failure - mechanisms and therapeutic opportunities / N. Koitabashi, Kass D. // Nat. Rev. Cardiol. — 2012. — Vol. 9, № 3. — P. 147-157.
8. Fathala A. Myocardial Perfusion Scintigraphy: Techniques, Interpretation, Indications and Reporting / A. Fathala // Ann.SaudiMed. — 2011. — Vol. 31, № 6. — P. 625-634.
9. Left Ventricular Global Function Index by Magnetic Resonance Imaging - A Novel Marker for Assessment of Cardiac Performance for the Prediction of Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / N. Mewton, A. Opdahl, E. Choi [et al.] // Hypertension. — 2013. — [Epub ahead of print].
10. Sado D. Novel Imaging Techniques for Diffuse Myocardial Fibrosis / D. Sad, A. Flett; J. Moon // Future Cardiology. — 2011. — Vol. 7, №5. P. 643-650.

**ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ***С.П. Ярова<sup>1</sup>, А.Г. Попандонуло<sup>2</sup>, А.П. Брашкін<sup>1</sup>, В.В. Буше<sup>2</sup>***СПОСІБ ВИКОРИСТАННЯ ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМИ У ЛІКУВАННІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ II-III СТУПЕНЮ ТЯЖКОСТІ***Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна<sup>1</sup>  
ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В. К. Гусака», Україна<sup>2</sup>*

**Реферат.** У статті розглядається спосіб лікування генералізованого пародонтиту II-III ступеню тяжкості, заснований на ін'єкційному введенні плазми крові хворого, збагаченої тромбоцитами, у тканини пародонту. Клінічна апробація наведеного способу, що була застосована у лікуванні 7 хворих, та порівняння з результатами лікування за традиційною методикою показали простоту, легкість відтворення, низьку собівартість та значну ефективність, що дозволяє рекомендувати даний спосіб лікування для подальшого вивчення та застосування в стоматологічній практиці.

**Ключові слова:** генералізований пародонтит; лікування генералізованого пародонтиту; збагачена тромбоцитами плазма (ЗбТП)

Пошук шляхів рішення задач, які пов'язані з відновленням анатомічної і функціональної цілісності щелепної кістки, що спостерігається при генералізованому пародонтиті, розглядається в літературі як одна з актуальних проблем біології і медицини [3,5]. Рішення цих задач у першу чергу поєднано з оптимізацією умов регенерації кісткової тканини шляхом активізації остеогенних клітин-попередників, їхньої диференціації і проліферації [4].

На сьогодні відомо про розвиток нових медичних технологій, що впливають на процеси регенерації, заснованих на застосуванні живих клітинних і тканинних культур, та використанні їх композицій з остеопластичним матеріалом у якості носія, у різних галузях медицини [7, 9]. Висока ефективність цих методів, з використанням мезенхімальних стовбурових клітин, пов'язана із спорідненням їх з процесами регенерації [8].

Однак, ці технології для своєї реалізації потребують спеціально оснащених лабораторій культивування та підготовлений персонал. У той же час існують доступніші і простіші методики що дозволяють використати саногенний потенціал самого організму пацієнта, ґрунтовані на виділенні і концентрації локальних і загальних регуляторних і регенераторних чинників, що вважаються нам досить перспективним і ефективним в умовах хронічного запального запалення альвеолярної кістки при генералізованому пародонтиті [10].

Метою роботи стала розробка та вивчення ефективності нової методики виділення та ін'єкційного використання ростових, регенераторних і регуляторних факторів плазми, збагаченої тромбоцитами, аутологічної крові хворих на генералізований пародонтит [6].

**Матеріал та методи**

Апробацію запропонованого методу проведено на 7 хворих з діагнозом генералізований пародонтит II-III ступеню тяжкості, які регулярно (3-4 рази на рік) проходять протирецедивне лікування, знаходяться на диспансерному спостереженні у лікаря-пародонтолога, виконують усі рекомендації. У групу контролю увійшли 5 хворих з тими ж діагнозами, що знаходилися у аналогічних умовах, яким проводили лікування за загальноприйнятою методикою.

Для проведення лікування у пацієнтів, за стандартних умов, натщесердце, виконувався забір венозної крові. Далі, по запропонованій нами, оригінальній методиці отримували плазму крові, із підвищеною концентрацією тромбоцитів, що містяться в плазмі, ростових і регенераторних чинників регуляції. Отриману рідину, що не містить фібрину та інших твердих фракцій, вводили ін'єкційно у тканини пародонту у об'ємі 2 – 2,5 мл (загальна кількість тромбоцитів - близько 1 – 1,5 млн.) (рис.). Наступну ін'єкцію виконували через 7 діб. Загальний курс лікування складав 5 – 10 ін'єкцій.

Стан хворих, що прийняли участь у дослідженні, оцінювали за загально прийнятою методикою обстеження хворих на генералізований пародонтит [2].

**Результати та обговорення**

Відомо, що основними патогенетичними факторами запально-деструктивних процеси кісткової тканини є бактерії і їх токсини, що не тільки руйнують тканини, порушують тканинний метаболізм, а й частково або цілком блокують місцеві регуляторні фактори і, як наслідок, призводять до уповільнення процесів регенерації [1].

Відомо, що регенерація тканини, у тому числі і тканини пародонту, цілком залежить від наявності факторів росту та інших біологічних речовин у області регенерації. Основні лікарські засоби, що вводять до тканин пародонту володіють антимікробною (антибіотики), протизапальною та антигомотропною (гомеопатичні препарати) дією, але є чужерідними для організму хворого, та не мають регенераторних властивостей, тобто не містять речовин, що безпосередньо беруть участь в зниженні запалення та регенерації тканин.

У крові людини (плазмі) містяться усі необхідні елементи для нормальної життєдіяль-



**Рис.** Ін'єкція у тканини пародонту.

ності клітин і організму в цілому, а також власні механізми оновлення. Відомо, що біостимулюючі властивості крові помітно активуються при значному збільшенні концентрації тромбоцитів в плазмі. У тромбоцитах містяться молекули-регулятори, які забезпечують регенерацію тканин при їх ушкодженні і при згасанні активності клітин [5, 10].

Запропонована методика введення плазми, що збагачена тромбоцитами є перспективною та ефективною тому що використовує біоактивні речовини самого хворого та впливає на тканини у місці де регенераційні та регуляційні процеси порушені. В результаті, за рахунок власних резервів організму, запускається біологічний механізм природної регенерації без операційного втручання і інших інвазивних методик.

Для ілюстрації нашого методу, ми наводимо історії хвороб хворих, яким проводилося лікування за класичною та запропонованою методикою.

**Приклад 1** (запропонована методика). Хвора С., 45 років. Діагноз: генералізований пародонтит II ступеня тяжкості, хронічний перебіг. Клінічний стан: маргінальний край ясен, міжзубні сосочки гіперемійовані з цианотичним відтінком, незначно набряклі, кровоточать при зондуванні, наявність над- і під'ясеневих зубних відкладень. У ділянці 36, 37 зубів – травматична оклюзія. Визначаються пародонтальні кишені глибиною 3 - 4 мм, а у області 36 – 37 до 5 мм. Зуби рухомі I ступеню, 36, 37 зуби - II ступеню. Шийки зубів оголені на 2-3 мм. Гігієнічний індекс – 2,2 бали, РМА - 43%, ПІ - 1,5 бали. На рентгенограмі резорбція висоти міжальвеолярної перетинки до 1/2 довжини кореню зуба, остеопороз.

Проводили професійну гігієну ротової порожнини, яка включала: зняття над- і під'ясеневих зубних відкладень, антисептичну обробку, протизапальну терапію, додатково проводили курс фізіотерапії. У ході лікування хворому проведено ін'єкційне введення у тканини пародонту збагаченої тромбоцитами плазми по 2 – 2,5 мл у кількості 7 процедур через кожні 10 діб.

При огляді через 3 місяці: колір ясен блідо-рожевий, кровоточивість не визначається, слизова оболонка щільно охоплює шийки зубів, над'ясеневий камінь не визначається, є незначне відкладення м'якого зубного нальоту. На рентге-

нограмі в області пародонтальної кишені тінь молодої кісткової тканини.

При огляді через 1 рік: на рентгенограмі у ділянці 36, 37 зубів кісткова тканина на 1мм нижче рівня анатомічної шийки зубів, пародонтальна щілина візуалізується на всьому протязі. Після зняття адгезивних шин 36, 37 зуби нерухливі. Отримані результати свідчать про відновлення кісткового і зв'язочного апарату у ділянці пародонтальної кишені.

**Приклад 2** (ефективне лікування за традиційною методикою). Хворий Р., 52 роки. Діагноз: хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості, хронічний перебіг. Клінічний стан: гіперемія та ціаноз маргінального краю ясен, рухомість зубів I ступеню. Визначаються пародонтальні кишені глибиною 3 – 4 мм. Шийки зубів оголені у середньому на 2 – 3 мм. Гігієнічний індекс – 2,1 бали, РМА - 51%, ПІ - 1,3 бали. На рентгенограмі резорбція висоти міжальвеолярної перетинки до 1/2 довжини кореню зуба. Визначаються пародонтальні кишені глибиною 3 - 4 мм, а у області 24, 25 зубів - до 5 мм. Зуби рухомі I ступеню, 24, 25 зуби - II ступеню. З вестибулярної поверхні альвеолярного паростку визначається додаткова вуздечка, груба фіброзна.

Проводили стандартний комплекс лікування, що включав професійну гігієну ротової порожнини - зняття над- і під'ясеневих зубних відкладень, антисептичну обробку, протизапальну терапію, додатково проводили курс дистанційної магнітотерапії. Після ендодонтичного лікування, пластики вуздечки та адгезивного шинування 23, 24, 25, 26 зубів, контролю за індивідуальною гігієною ротової порожнини пацієнтом, проводили динамічне спостереження.

При огляді через 3 місяці: колір ясен блідо-рожевий, кровоточивість не визначається, слизова оболонка щільно охоплює шийки зубів, зондуються пародонтальні кишені до 2 мм. Над'ясеневий камінь не визначається. На рентгенограмі в області пародонтальної кишені тінь молодої кісткової тканини.

При огляді через 1 рік: після зняття адгезивних шин 24, 25 зуби нерухливі. Зондуються пародонтальні кишені до 2 мм з вестибулярної поверхні. На рентгенограмі у ділянці 24, 25 зубів кісткова тканина на 3 мм нижче рівня анатомічної шийки зубів, пародонтальна щілина візуалізується не на всьому протязі. Отримані результати свідчать про регенерацію кісткового апарату у ділянці пародонтальної кишені на 63%.

Безумовно, невелика кількість спостережень не дає можливості для статистично достовірних висновків, але попередні результати апробації показали, що використання способу дозволяє підвищити процент стабілізації запально-деструктивного процесу у пародонті на 20-25% при оцінці у віддалений термін через 1 роки.

Таким чином, методика базується на механізмі активізації власних клітин сполучної тканини за допомогою власної плазми, збагаченою тромбоцитами. Спосіб простий, легко виконується, доступний по собівартості за рахунок переважного використання матеріалів і препа-

ратів вітчизняного виробництва. Завдяки використанню аутологічної крові спосіб є безпечним та не потребує додаткового обстеження хворого. Все це дозволяє рекомендувати даний спосіб лікування генералізованого пародонтиту для подальшого вивчення та широкого застосування в стоматологічній практиці.

S.P. Jarova, A.G. Popandopulo, A.P. Brashkin, V.V. Bushe

### **The method of application of platelet-rich plasma of treatment of general parodontitis of II - III of degree of weight**

The method of treatment of general parodontitis of II - III of degree, based on injection introduction of rich thrombocytes plasma of blood of patient, in the tissue of parodontium is examined in the article. Clinical approbation the brought method over, that was used in treatment 7 patients, and comparison of results of treatment on traditional methodology was shown simplicity, lightness of application, subzero prime price and efficiency, that allows to recommend this method of treatment for a further study and use in stomatological practice (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 82-84).

**Key words:** general parodontitis; treatment of general parodontitis; platelet-rich plasma.

С.П. Ярова, А.Г. Попандопуло, А.П. Брашкін, В.В. Буше

### **Способ применения богатой тромбоцитарной плазмы при лечении генерализованного пародонтита II-III степени тяжести**

В статье рассматривается способ лечения генерализованного пародонтита II-III степени тяжести, основанный на инъекционном введении плазмы крови больного, богатую тромбоцитами, в ткани пародонта. Клиническая апробация приведенного способа, которая была использована в лечении 7

больных, и сравнение результатов лечения по традиционной методике показали простоту, лёгкость применения, низкую себестоимость и эффективность, что позволяет рекомендовать данный способ лечения для дальнейшего изучения и применения в стоматологической практике (Университетская клиника. — 2014. — Т.10, №1. — С. 82-84).

**Ключевые слова:** генерализованный пародонтит; лечение генерализованного пародонтита; богатая тромбоцитами плазма.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. *Баринов Э. Ф.* Патогенетические механизмы развития хронического пародонтита / Э. Ф. Баринов, О. Н. Сулаева // *Арх. клинич. и эксперим. медицины.* — 2006. — Т. 15, №. — С. 84-92.
2. *Белоклицкая Г.Ф.* Современный взгляд на классификации болезней пародонта // *Современная стоматология.* — 2007. — № 3. — С. 59-64.
3. *Данилевский Н. Ф.* Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевский, А. В. Борисенко. — К. : Здоров'я, 2000. — 461 с.
4. Использование мезенхимальных стволовых клеток для активизации репаративных процессов костной ткани челюсти в эксперименте / А. И. Воложин, А. Ю. Васильев, Н. Н. Мальгинов [и др.] // *Стоматология.* — 2010. — № 1. — С. 10-14.
5. Мазур І. П. Локальні фактори регуляції ремоделювання кісткової тканини / І. П. Мазур // *Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія.* — 2009. — № 2. — С. 20-27.
6. Пат. 86768 Україна, МПК А61N 2/06 (2006.01). Спосіб лікування генералізованого пародонтиту II-III ступеня тяжкості / Ярова С.П., Попандопуло А. Г., Брашкін А. П., Коваленко Я. О., Буше В. В., Яров Ю. Ю. — № u201308598; заявл. 08.07.2013; опубл. 10.01.2014, Бюл. № 1.
7. Применение костнопластического материала как носителя аутологических стволовых клеток кролика для замещения костного дефекта челюсти / В. И. Куцевляк, В. Ф. Куцевляк, Ю. Е. Микулинский, Е.А. Щегельская / *Стоматологічна імплантологія. Остеоінтеграція : матеріали другого укр. міжнар. конгр.* — К., 2006. — С. 72-84.
8. Трансплантация аутологических стромальных стволовых клеток как метод восстановления клеточных источников репарации (пилотные исследования) / В. Н. Казаков, В. Г. Климовицкий, В. К. Гринь [и др.] // *Травма.* — 2006. — Т. 7, № 3. — С. 368-377.
9. Угрін М. М. Огляд кістково-пластичних матеріалів в Україні / М. М. Угрін // *Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія.* — 2007. — № 1. — С. 11-15.
10. Marx R. E. Bone Graft Physiology with Use of Platelet-Rich Plasma and Hyperbaric Oxygen / R. E. Marx, A. K.Garg // *The Sinus Bone Graft* / O. Jensen. — Chicago : Quintessenc, 1999. — P. 183-189.

Надійшла до редакції: 21.11.2013

*М.П. Боро, В.В. Сорока, Е.Г. Сорока*

## ЛИЧНОСТНО-ОРИЕНТИРОВАННАЯ МОДЕЛЬ МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ И СОЦИАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

*Областная клиническая психоневрологическая больница “Медико-Психологический Центр”, Донецк, Украина*

**Реферат.** В статье обосновывается модель системно-ориентированной медико-психологической и социальной реабилитации пациентов с невротическими психическими расстройствами. Данная модель обеспечивает непрерывность лечебного процесса, его последовательность и преемственность на различных этапах медико-психологической и психиатрической помощи. Реализуемая модель позволяет в полном объеме проводить все этапы реабилитационно-восстановительной терапии с возможностью контроля эффективности; качественно и в полном объеме разрабатывать план реабилитационных мероприятий; организовать взаимодействие с другими медицинскими учреждениями социальными органами, принимающими участие в реабилитационном процессе.

**Ключевые слова:** системно-ориентированная модель, медико-психологическая помощь, реабилитация, невротические расстройства

В последние годы в нашей стране, реабилитационная, медико-психологическая (в том числе психотерапевтическая) помощь претерпела ряд серьезных изменений, как на законодательном, так и на практическом уровне. 6 марта 2010 г. Украина присоединилась к Конвенции ООН о правах инвалидов. В Конвенции ООН подчеркивается, что конечной целью реабилитационных мероприятий пациентов является их социальная интеграция в общество.

Ключевая роль психотерапии и психологической коррекции в процессе восстановительно-реабилитационной помощи закреплена Приказом Министерства здравоохранения Украины «Об утверждении Порядка применения методов психологического и психотерапевтического воздействия» от 15.04.2008 №199. Для достижения этой цели разрабатывается система организационных, диагностических и восстановительно-реабилитационных мероприятий пациентам с невротическими психическими расстройствами.

Предоставление психотерапевтической и психологической помощи осуществляется путем применения методов психологического и психотерапевтического воздействия. Психологическое воздействие заключается в применении направленных действий на психику человека, осознанного или неосознанного характера с помощью убеждения, психологического преформирования или суггестии для формирования конкретной системы представлений, действий и отношений, которые субъективно воспринимаются личностью как собственные.

Объемы применения методов психологического и психотерапевтического влияния врачом-психотерапевтом, медицинским психологом оп-

ределяются согласно приказу Минздрава Украины «Об утверждении Порядка применения методов психологического и психотерапевтического воздействия» (от 15.04.2008 №199).

Методы психологического и психотерапевтического влияния могут использоваться только при осознанном согласии дееспособного человека. Местом применения методов психологического и психотерапевтического влияния с целью диагностики, лечения, профилактики, реабилитации расстройств психики и поведения должны быть соответствующие кабинеты, отделения, центры.

Целью настоящей работы является обоснование лично-ориентированной модели психосоциальной реабилитации пациентов с невротическими психическими расстройствами, с учетом современных стратегий медико-психологической и психиатрической помощи.

Для понимания анализируемой системы помощи необходимо построить ее структурную модель, выявить реализуемые в этой системе формы передачи информации от одних подсистем к другим и способы их взаимодействия.

В Донецком регионе базовым лечебным учреждением, осуществляющим специализированную медико-психологическую, психотерапевтическую и психоневрологическую помощь при пограничных психических расстройствах, включая шахтеров с органическими невротическими психическими нарушениями, является Областная клиническая психоневрологическая больница – Медико-Психологический Центр (ОКПНБ-МПЦ). ОКПНБ-МПЦ принимает участие в оказании комплексной мультидисциплинарной психолого-психотерапевтической помощи, целевым предназначением которой является обеспечение реализации медицинских, психологических и других мероприятий врачебно-профилактических и реабилитационного характера, направленных на предупреждение возникновения и/или прогрессирования патологического процесса, устранение или максимально возможную компенсацию ограничений жизнедеятельности, восстановление здоровья и трудовых способностей пациентов.

Организационная структура ОКПНБ-МПЦ представлена: консультативной поликлиникой (в том числе кабинетом кризисных состояний); дневным стационаром; тремя стационарными отделениями (с койками кризисных состояний); психотерапевтическим отделением на 12 кабинетов врачей-психотерапевтов с кабинетом психо-

лога для проведения компьютерной патопсихологической диагностики (в том числе 11 кабинетов в г. Донецке, 1 кабинет в г. Мариуполе, кабинеты психологов в других районных центрах области для кризисного консультирования и психолого-реабилитационной коррекции); кабинетом «Телефон доверия»; кабинетом функциональной диагностики; физиотерапевтическим кабинетом.

Одно из стационарных отделений ОКПНБ-МПЦ с 2010 г. было перепрофилировано в отделение медико-психологической и социальной реабилитации инвалидов с пограничными состояниями и психосоматическими расстройствами.

Такая структура дает возможность реализовать программу реабилитационно-восстановительного лечения на всех этапах предоставления высокоспециализированной психиатрической и психотерапевтической помощи с соблюдением последовательности и преемственности.

Организационная структура ОКПНБ-МПЦ и путь пациента с невротическим психическим расстройством представлены на рис.1.

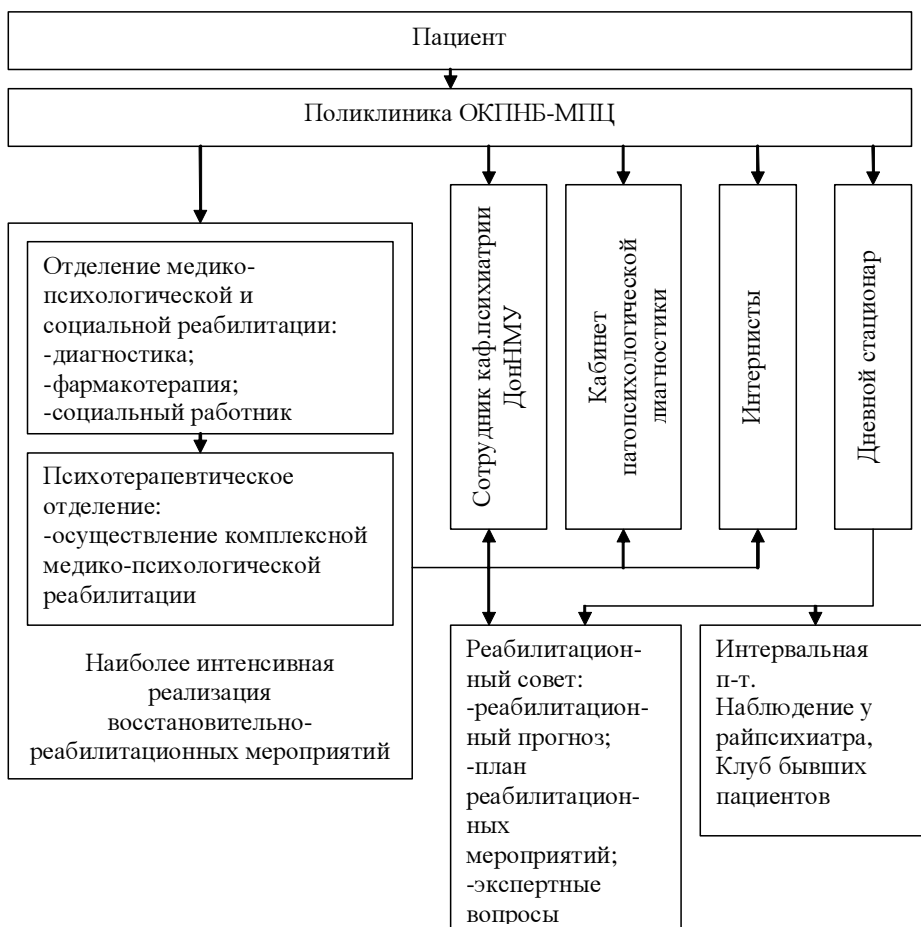
Этап консультативной помощи оказывает консультативно-поликлинический отдел ОКПНБ-МПЦ с отделением дневного стационара, где проводится реабилитационно-восстановительное лечение пациентов в состоянии нестойкой компенсации и частыми рецидивами.

Пациентам предоставляется квалифицированная мультидисциплинарная помощь врачами-психиатрами, психотерапевтами, практическими психологами, социальными работниками. Проводится диагностика психического и психологического состояния с использованием современных методов клинических, параклинических и экспериментально-психологических методов диагностики, функциональная диагностика, используется консультативная помощь, которая предоставляется сотрудниками кафедр психиатрии и медицинской психологии Донецкого национального медицинского университета.

При тяжелых формах психических нарушений и необходимости повышения уровня оказания квалифицированной специализированной помощи пациенты проходят курс реабилитационно-восстановительного лечения в условиях дневного стационара. Пациентам предоставляется комплексное лечение, осуществляется консультативная помощь врачей-интернистов с расширением спектра медикаментозной терапии в отношении сопутствующих и коморбидных заболеваний, осуществляется психотерапевтическая интервенция в расширенном объеме (групповые формы психотерапии, семейная психотерапия для детей и пациентов с проблемами в семье, арттерапия, символдрама, ароматерапия, тренинги когнитивных навыков, эмоционального состояния, социальных навыков).

Наибольший комплексный подход осуществляется на уровне стационарной помощи, который предусматривает проведение этапа реабилитационно-восстановительного лечения и этапа реадaptации при тяжелых формах пограничной психической патологии. Характерным и специфическим для стационарной психотерапии является то, что она может проводиться круглосуточно в форме разнообразных, подобранных индивидуально дозированных (вербальных и невербальных) методов, которые теоретически обоснованы и скоординированы между собой, в том числе сестринской психотерапии.

Показаниями для направления пациента на стационарный уровень реабилитационного лечения является:



-необходимость всестороннего обследования с целью уточнения диагноза в сложных для диагностики случаях;

-выраженная картина поведенческих, характерологических проявлений, невротических нарушений с явлениями тяжелой астенизации, стойкими и выраженными фобиями, навязчивостями, депрессивно-невротическими проявлениями и ипохондрическими тенденциями;

-необходимость круглосуточного наблюдения;

-отсутствие эффекта от амбулаторного лечения;

-невозможность проведения амбулаторного реабилитационно-восстановительного лечения при взаимосвязи с психотравмирующей ситуацией семейного плана.

При стационарном лечении проводится дифференциально-диагностическое обследование, восстановительная терапия в сочетании с использованием биологических методов лечения (включая медикаментозное лечение основного заболевания и сопутствующей патологии с применением современных антидепрессантов, нормотимиков) с разнообразными психосоциальными воздействиями (лечение средой, занятостью), психотерапевтическая интервенция в полном объеме.

Реадаптация в системе реабилитационно-восстановительного лечения должна быть проведена преимущественно на этапе стационарной помощи. В связи с чем, в стационарном отделении проводится подбор и реализация реабилитационной программы – психопрофилактики. Проводятся социальные тренинги саморегуляции и адаптации к труду.

Основными акцентами психотерапевтических мероприятий на стационарном уровне реабилитационно-восстановительной терапии являются:

-восстановление микросоциальных контактов с использованием коллективно-групповой психотерапии;

-короткофокусная психотерапия ведущего симптома;

-формирование уверенности в возможности восстановления профессиональных навыков с помощью релаксационной и аутогенной тренировок;

-преодоление стигматизации на фоне перенесенного психического расстройства с помощью индивидуальной психотерапии;

-терапия сопутствующих или коморбидных заболеваний, также являющихся дистрессом.

Оценка эффективности психотерапевтических методов в реабилитации пациентов с пограничными психическими расстройствами, кризисными состояниями изучается с помощью специально разработанной карты оценки лечебно-диагностического и реабилитационного процесса по конечным результатам и карты оценки эффективности психотерапии.

Осуществление организационных мероприятий совершенствующих реабилитацию больных и инвалидов, повышению ее эффективности возложено на Реабилитационный совет МПЦ, деятельность которого утверждена отдельным положением. Некоторые из заседаний Реабилитационного совета проводятся совместно с представителями МСЭК.

Одним из важнейших компонентов реабилитационно-восстановительного лечения является врачебно-трудовая экспертиза. Она осуществляется при взаимодействии ВКК учреждения и профильного МСЭК. Это дает возможность определить фактический уровень стойкого снижения трудоспособности пациента, его реабилитационный потенциал, дать обоснованные трудовые рекомендации.

На этом этапе также проводится оценка выполнения «Индивидуальной программы реабилитации» и, с учетом реабилитационного потенциала пациента и прогноза трудоустройства, оформляется заключение для МСЭК.

Заключение для МСЭК оформляется в виде «Плана реабилитационных мероприятий», учитывающего содержание, объемы, сроки и уровень проводимых реабилитационных мероприятий.

Придерживаясь принципа последовательности и взаимодействия с амбулаторно-поликлинической службой и участковыми психотерапевтами, выполнение разработанного плана реабилитационных мероприятий продолжается на этапе амбулаторной помощи.

Реализуемая системно-ориентированная модель медико-психологической и социальной реабилитации в ОКПНБ-МПЦ позволяет:

-в полном объеме проводить все этапы реабилитационно-восстановительной терапии с возможностью контроля эффективности;

-качественно и в полном объеме разрабатывать план реабилитационных мероприятий, для формирования бюро МСЭ «Индивидуальной программ реабилитации»;

-организовать взаимодействию с другими медицинскими учреждениями социальными органами, принимающими участие в реабилитационном процессе.

Таким образом, реализуемая в ОКПНБ-МПЦ системно направленная многоступенчатая лично-ориентированная модель медико-психологической и социальной реабилитации на современном этапе развития здравоохранения Украины основывается на нормативно-правовой базе, регламентирующей проведение реабилитации, определяет этапы проведения реабилитации, объемы предоставления специализированной и высокоспециализированной (в том числе психотерапевтической) помощи.

M.P. Bero, V.V. Soroka, E.G. Soroka

### **Personality-based model of psychological and social rehabilitation of patients with non-psychotic mental disorders**

The model of system-oriented psychological and social rehabilitation of patients with neurotic mental disorders was proved in the article. This model ensures treatment continuity, its sequence during various stages of psychological and psychiatric care. The implemented model allows carrying out all stages of rehabilitation therapy to monitor the efficacy, develop the rehabilitation plan, collaborate with other medical institutions and social entities involved in

the rehabilitation process (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 85-88).

Keywords: system-oriented model, psychological care, rehabilitation, neurotic disorders

М. П. Бєро, В. В. Сорока, О. Г. Сорока

### **Системно-орієнтована модель медико-психологічної та соціальної реабілітації пацієнтів з невротичними психічними розладами**

У статті обґрунтовується модель системно-орієнтованої медико-психологічної та соціальної реабілітації пацієнтів з невротичними психічними розладами. Дана модель забезпечує безперервність лікувального процесу, його послідовність і спадкоємність на різних етапах медико-психологічної та психіатричної допомоги. Реалізована модель дозволяє в повному обсязі проводити всі етапи реабілітаційно-відновлювальної терапії з можливістю контролю ефективності; якісно і в повному обсязі розробляти план реабілітаційних заходів; організувати взаємодії з іншими медичними установами, соціальними органами, що приймають участь у реабілітаційному процесі (Університетська клініка. — 2014. — Т.10, №1. — С. 85-88).

**Ключові слова:** системно-орієнтована модель, медико-психологічна допомога, реабілітація, невротичні розлади.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Бєро М. П.* Руководство по современной психотерапии при чрезвычайных ситуациях и кризисных состояниях с основами православной психотерапии / М. П. Бєро, Р. Краузе, Т. Д. Бахтеева [и др.]. — Донецк : «Каштан», 2010. — 360 с.
2. *Бєро М. П.* Організація психотерапевтичної допомоги в системі реабілітації хворих та інвалідів з граничними психічними розладами, кризовими станами і потерпілих в результаті техногенних аварій і катастроф / М. П. Бєро, О. В. Сергієні, В. В. Маруніч [та ін.]. — Донецьк : «Каштан», 2011. — 64 с.
3. *Бєро М. П.* Організація психотерапевтичної допомоги в системі реабілітації хворих та інвалідів з психічними й поведінковими розладами, кризовими станами і потерпілих у результаті техногенних аварій і катастроф в умовах реформування охорони здоров'я / М. П. Бєро, В. В. Маруніч, О. М. Зінченко [та ін.]. — Донецьк : «Каштан», 2012. — 84 с.
4. *Бєро М. П., Никифорова Е. Г.* Обоснование организационных и клинических подходов в системе медико-психологической реабилитации шахтеров, пострадавших при техногенных авариях на угольных шахтах. Архив психиатрии. - 2010. - Т. 16. - № 3 (62), С. 106-112.
5. *Марута Н. А., Явдак И. А., Каленская Г. Ю.* Комплекс психосоциальных тренингов для пациентов с первым эпизодом психоза / Н. А. Марута, И. А. Явдак, Г. Ю. Каленская. - Харьков, типография №18, 2010. - 96 с. (Методическое пособие).
6. *Марута Н. О.* Стан психічного здоров'я населення та психіатричної допомоги в Україні / Н. О. Марута // *Нейро News: психоневрологія і нейропсихіатрія.* - 2010. - № 5 (24). - С. 83-90.
7. *Сорока Е. Г.* Медико-психологическая реабилитация шахтеров, пострадавших в результате техногенных аварий и несчастных случаев на производстве // «Православная реабилитация пострадавших в кризисных ситуациях». - Научно-практический сборник. - Донецьк, 2012. - С. 27-29.

Надійшла до редакції: 20.03.2014



Г.Г.Макеев, Г.А.Макеев, А.А.Вильчик

**ПОТРЕБНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ В СЪЕМНОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ НА ЧАСТНОМ ПРИМЕРЕ***Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина*

**Реферат.** На основании анализа первичной медицинской документации пациентов, обратившихся к врачу-стоматологу-ортопеду, изучена возрастная структура больных с частичным отсутствием зубов, а также нуждаемость населения в различных видах зубного протезирования.

**Ключевые слова:** зубное протезирование, частичное отсутствие зубов, пациенты различного возраста

Частичная утрата зубов является распространенной патологией среди населения Украины. В научной литературе приводятся различные данные по частоте встречаемости данного состояния у пациентов лечебно-профилактических учреждений стоматологического профиля [1, 2, 5, 6,].

Основным методом лечения частичного отсутствия зубов при множественных и в особенности концевых дефектах зубных рядов остается изготовление частичных съемных пластиночных протезов. По мнению большинства исследователей, реабилитация пациентов с частичным отсутствием зубов при концевых дефектах зубных рядов является наиболее трудной задачей, что обусловлено анатомо-топографическими условиями и сложностью фиксации протезов в полости рта [3, 4].

Данное обстоятельство, по нашему мнению, должно найти статистическое подтверждение.

Целью данной работы явилось изучение нуждаемости в изготовлении частичных съемных протезов среди обратившихся за стоматологической помощью в стоматологическую поликлинику (СП) № 1 г. Донецка.

В задачи работы входило: выявить частоту частичного отсутствия зубов среди обратившихся за ортопедической помощью в данное лечебное учреждение и нуждаемость пациентов в изготовлении частичных съемных протезов для верхней и нижней челюсти за отчетный период времени.

**Материалы и метод**

Для определения частоты частичного отсутствия зубных рядов были проанализированы 2000 медицинских карт пациентов, обратившихся за помощью в ортопедическое отделение СП № 1 г. Донецка с 2000 по 2009 год.

Результаты обследований фиксировались в специально разработанной формализованной карте. При этом регистрировались паспортные данные, пол, возраст, диагноз, план протезирования. Графы «диагноз» и «план протезирования» заполнялись сначала для верхнего, а затем для нижнего зубного ряда. Если состояние зубов верхней или нижней челюсти не требовало ортопедического лечения, то в соответствующей гра-

фе ставили прочерк. Данные обследования были обработаны статистическим методом исследования.

В зависимости от возраста, пациенты были распределены на 6 групп.

Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 1.

**Результаты и обсуждения**

Как видно из таблицы 1, женщины (70,04%) чаще мужчин (29,96%) обращались за стоматологической помощью. При этом данное соотношение сохраняется в различных возрастных группах. Среди обследованных пациентов (табл.2) наибольший удельный вес приходится на возрастные группы 55-64 и 64-75 лет (более половины от общего числа всех обследованных). Наиболее низкий процент обращаемости отмечен в возрастной группе 25-34 года (3,26%). Для того чтобы систематизировать многообразие клинических ситуаций, все пациенты (2000 человек) распределены на три группы, в зависимости от установленного диагноза для каждой челюсти:

1) пациенты с дефектами коронковой части одного или нескольких зубов;

2) пациенты с частичным отсутствием зубов;

3) пациенты с полным отсутствием зубов.

Анализ показывает, что нуждались в протези-

**Таблица 1.** Распределение пациентов по возрасту и полу (чел.)

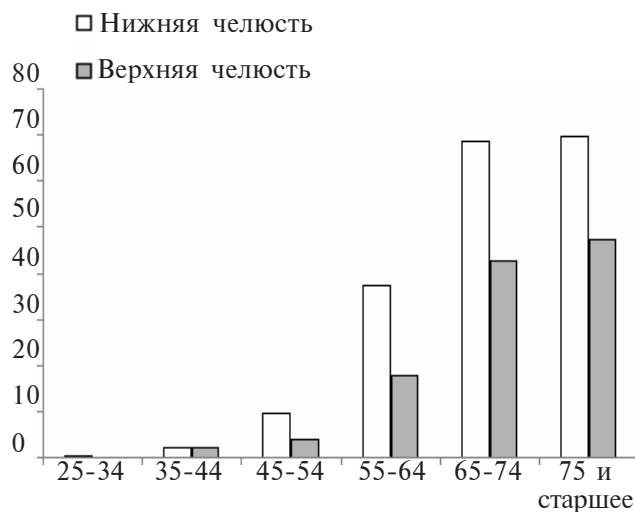
Возраст (лет)	Число обследованных пациентов			
	Женщины		Мужчины	
	Абс. значение	%	Абс. значение	%
25-34	49	73,86	18	25,16
35-44	102	73,04	38	26,95
45-54	216	64,19	121	35,83
55-64	536	69,34	236	30,65
65-74	387	71,76	153	28,26
75 и старше	112	76,34	34	23,24
Итого	1402	70,04	600	29,96

**Таблица 2.** Возрастная структура пациентов, обратившихся за стоматологической помощью (чел.)

Возраст (лет)	Количество обследованных	% к итогу
25-34	67	3,26
35-44	140	7,04
45-54	337	16,76
55-64	772	38,64
65-74	539	26,92
75 и старше	145	7,38
Всего	2000	100

ровании зубов верхней челюсти 1938 человек, это составило 96,9% от общего количества обследованных.

Из них дефект коронковой части одного или нескольких зубов верхней челюсти выявлен у 82 человек (41% от общего количества обследован-



**Рис.** Диаграмма распределения потребности в частичных съемных протезах в зависимости от возраста пациентов.

ных). Частичное отсутствие зубов — у 248 человек (12,4%). В протезировании зубов нижней челюсти нуждались 1927 человек — 96,35% от общего количества числа пациентов. Дефект коронковой части одного или нескольких зубов нижней челюсти определен у 49 человек (2,45% от общего количества обследованных). Частичное отсутствие зубов — у 1729 человек (86,45%). Полное отсутствие зубов — у 149 человек (7,45%).

Средний возраст пациентов с частичным отсутствием зубов на верхней челюсти составил  $59,98 \pm 6,9$  лет, на нижней челюсти  $61,54 \pm 5,8$  лет.

Далее была определена нуждаемость обследованных пациентов в частичных съемных протезах: в изготовлении частичного съемного протеза на верхнюю челюсть понадобилось 378 человек, что

составило 18,9% от общего числа обследованных пациентов. В изготовлении частичного съемного протеза на нижнюю челюсть понадобилось 179 человек (8,95%). Необходимость изготовления указанных конструкций в различных возрастных группах существенно отличалась (рис.1).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что необходимость протезирования верхней челюсти частичным съемным протезом вследствие утраты зубов встречается в два раза чаще, чем на нижней челюсти. Более того, при планировании протезирования нижней челюсти, максимально расширяются показания для сохранения зубов, так как протезирование нижней челюсти является наиболее сложным для полноценной реабилитации пациентов с частичной адентией, а особенно при двухсторонних концевых дефектах (I класс по Кеннеди).

G.G.Makeev, G.A.Makeev, A.A.Vilchik

### Special case of population demands in removable prosthetics

Patients of different ages with partially missing teeth who came to dental clinic were systematized on the base of patient's records. The necessity of population in different types of prosthetics was estimated (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 89-90).  
**Key words:** dental prosthetics, partial absence of teeth, patients of different age.

Г.Г.Макеєв, Г.А.Макеєв, Г.О.Вільчик

### Потреби населення у знімному протезуванні на особовому прикладі

На підставі аналізу первинної медичної документації пацієнтів, що звернулися до лікаря-стоматолога-ортопеда вивчена вікова структура хворих з частковою відсутністю зубів, а також потребність населення в різних видах зубного протезування (Університетська клініка. — 2014. — Т.10, №1. — С. 89-90).

**Ключові слова:** зубне протезування, часткова відсутність зубів, пацієнти різного віку.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Аболмасов Н.Г., Аболмасов Н.Н., Бычков В.А., Аль-Халим А. Ортопедическая стоматология. — М.: Медпресс-информ 2007. — С.272-273
2. Неспрядько В.П., Барановский А.В. Пути повышения фиксации и адаптации к съёмным протезам // Современная стоматология, 2006. — № 3. — С.7-9
3. Клёмин В.А., Куковинец В.Н. Особенности расположения границ частичных съёмных протезов // Стоматолог, 2009. — № 3. — С.40-44
4. Король М.Д., Макеєв В.Ф., Коробейніков Л.С. та ін. Пропедевтика ортопедичної стоматології. — Вінниця: Нова книга, 2005. — 240 с.
5. Нідзельський М.Ч., Механізм адаптації до стоматологічних протезів. — Полтава: ТОВ «Фірма» «Техсервіс», 2003. — 116 с.
6. Хоманн А., Хильшер В. Конструкции частичного зубного протеза. Науч. ред. изд. на русск. яз. проф. В.Ф.Макеєв. Пер. с нем. — Львов: ГалДент, 2002. — 192 с.

Надійшла до редакції: 18.01.2014

*А.А. Бессмертный, Ю.Ю. Яров*

## ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина*

**Реферат.** Представлен анализ современных подходов и схем поддерживающего лечения после дентальной имплантации, целью которого является профилактика осложнений в послеоперационном и протетическом периодах. Обоснована целесообразность и даны конкретные рекомендации практикующим врачам дифференцированного подхода к выбору гигиенических и медикаментозных средств и кратности их применения в зависимости от исходного уровня гигиены полости рта.

**Ключевые слова:** уровень гигиены, дентальная имплантация, поддерживающее лечение

Современная медицина имеет в своем арсенале достаточно много новейших методов реабилитации (поддерживающее лечение) после проведения дентальной имплантации, целью которых является профилактика осложнений в послеоперационном и протетическом периодах. Послеоперационный этап включает: 1) щадящую диету (употребление мягкой, жидкой, протертой пищи); 2) назначение остеотропных препаратов внутрь с целью улучшения процесса остеорегенерации. Местно рекомендуется: первая неделя – щадящая гигиена полости рта, в последующем – обычная. Протетический этап включает: 1) регулярное проведение профессиональной гигиены; 2) комплекс тщательной индивидуальной гигиены полости рта, включающий уход за супраконструкцией и поверхностью протеза, прилегающей к десне с использованием интердентальных зубных щеток, ирригаторов и т.д. [8].

Среди описания методов поддерживающей терапии заметное место занимает физиотерапия. В этой связи следует отметить высокую эффективность квантовой терапии. По мнению исследователей, это простой, удобный и безболезненный физиотерапевтический метод с широким спектром действия, который позволяет ускорить восстановительный процесс в кости после дентальной имплантации. Однако, данный метод влияния на процессы регенерации недостаточно широко применяются в практической имплантологии из-за сложности установки четких адекватных параметров лазерного излучения в каждом конкретном клиническом случае. Именно это служит причиной дискредитации метода лазеротерапии [3].

В настоящее время широкое применение на послеимплантационном этапе нашли методы коррекции белково-минерального обмена. Для таких целей В.В. Поворознюк и И.П. Мазур [5] предлагают применять препараты следующих групп:

1. кальцийсодержащие: “Космол”, глицерофосфат кальция;

2. антирезорбенты: “Фосамакс”, “Альфакальцидол” (витамин Д и его производные);

3. стимуляторы формирования костной ткани: остеохин, флюориды.

Особенную актуальность поддерживающая остеотропная терапия приобретает в отдаленные сроки после имплантации. Данные ультразвуковой эхоостеометрии демонстрируют существенные изменения плотности костной ткани вокруг установленных эндооссальных имплантатов в сроки от 2 до 7 лет [10].

В диссертационном исследовании Д.М. Короля [2] показана эффективность комплексной послеимплантационной терапии путем сочетанного применения лазерного излучения и препарата “Фосамакс” через 6 месяцев после начала лечения, что подтверждено рентгенологическим определением повышенной плотности костной ткани вокруг имплантата.

Важнейшей составляющей поддерживающей терапии является индивидуальная гигиена полости рта, которая занимает свое место на всех этапах – от предимплантационной подготовки до установки имплантатов, и, особенно, на этапе функционирования протезных конструкций. Анализ, проведенный врачами-гигиенистами с использованием целого ряда гигиенических индексов показал, что состояние гигиены полости рта у первично обратившихся пациентов по поводу дентальной имплантации в 78% случаев является неудовлетворительным. Поэтому в предоперационный период задачей врача является снижение риска бактериальных осложнений при проведении хирургического этапа имплантации. С целью обеспечения оптимальных условий проведения дентальной имплантации рекомендована замена средств индивидуального ухода за полостью рта в предоперационный период – назначение лечебно-профилактических зубных паст с противовоспалительным действием: Лакалут актив (Германия), Эльгидиум (Франция), а также ополаскивателя на основе хлоргексидина биглюконата (Элюдрил) [1]. Данный ополаскиватель совместно с другими гигиеническими средствами лаборатории “Pierre Fabre Oral Kea” (зубными щетками, микрощетками и зубной пастой) рекомендовано применять сразу с первого дня после проведения операции. Показана высокая эффективность предложенного гигиенического комплекса у пациентов после хирургического этапа имплантации, что позволило сократить в 3 раза

количество послеоперационных воспалительных осложнений [7].

По данным литературы наибольшая вероятность развития послеимплантационных осложнений наблюдается в первые 6 месяцев – в период остеоинтеграции дентального имплантата. Поэтому в этот промежуток времени необходим особенно тщательный уход за полостью рта с использованием средств гигиены направленного лечебно-профилактического действия. В связи с вышесказанным был предложен комплекс лечебно-профилактических мероприятий, который включает следующие компоненты: зубная паста “Колгейт тотал” (с повышенным бактерицидным действием за счет содержания триклозана) и “Гарант” (включающий компоненты остеотропного действия остеопатит и сульфат магния), антисептические полоскания препаратом “Гивалекс”. Было установлено, что мукозит наблюдался только у одного человека вокруг двух имплантатов, а периимплантит был зафиксирован однажды на 3-м месяце после имплантации. В среднем, за 6 месяцев было зафиксировано 3,2% случаев развития осложнений вокруг имплантатов, отторжений имплантатов не наблюдалось [4].

Наряду с индивидуальной гигиеной полости рта важной составляющей комплекса гигиенических мероприятий является регулярная профессиональная гигиена полости рта, задача которой состоит в удалении очагов инфекции из труднодоступных для зубной щетки мест. Только одной индивидуальной гигиены недостаточно для профилактики зубных отложений, потому что на интенсивность их образования влияют также и особенности организма пациента (состав слюны, состояние пищеварительной и иммунной системы, прикус, возраст и др.). Некоторые авторы [10, 11] указывают на необходимость следующих сроков профилактических осмотров:

- первый год 3-4 раза
- последующие годы 1 раз в 6 месяцев при условии отсутствия патологии в области имплантации и при соблюдении адекватной гигиены.

Другие авторы [5] предлагают проводить профессиональную гигиену в первый год с интервалом 1-2 месяца.

Новицкий В.Б. (2006) рекомендует проводить профессиональную гигиену через 1 месяц после установки имплантатов, затем через 3 месяца [4].

Угрин М.М. и соавт. (2008), опираясь на свой опыт, предлагают следующие термины в первый год после фиксации протезной конструкции [8]:

- первая неделя после фиксации протеза (проводится подбор индивидуальных средств ухода за имплантатами и протезами, а также обучение пациента правильно пользоваться ими);
- через 1 месяц после фиксации протеза (проводится коррекция назначенных гигиенических средств и навыков);
- каждые 3 месяца в течение первого года (проводится контроль зубных отложений, состояния мягких тканей, зондирование пластиковым зондом, снятие зубных отложений, повторный инструктаж пациента). В последующем профессиональная гигиена пациентам с дентальными

имплантатами должна проводиться не реже одного раза в шесть месяцев при условии отсутствия склонности к периимплантитной костной инфекции и соблюдения адекватной тщательной гигиены полости рта. По мнению авторов, только при тщательной индивидуальной и профессиональной гигиене можно рассчитывать на продолжительное успешное функционирование протезных конструкций с опорой на имплантаты [6].

Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что безусловным фактором, который способствует длительному функционированию внутрикостных имплантатов, является удовлетворительная гигиена полости рта. Особенно эта проблема значима у больных с патологией тканей пародонта. Данные литературы указывают на сходство патогенетических механизмов потери и зубов, и имплантатов при патологии пародонта на фоне активной микробной колонизации [11]. Это обуславливает важность поддерживающего лечения на всех этапах имплантации. Однако, несмотря на значительный арсенал индивидуальных и профессиональных средств гигиенического ухода и ряд существующих рекомендаций по срокам гигиенических осмотров, до настоящего времени нет научно-обоснованных подходов к проведению поддерживающего лечения с конкретными практическими рекомендациями для каждого из этапов дентальной имплантации с учетом состояния тканей пародонта и исходного уровня гигиены полости рта. Известно, что несмотря на выполнение всех рекомендаций по рациональному гигиеническому уходу после дентальной имплантации, не всегда удается поддерживать удовлетворительный уровень гигиены полости рта, особенно у больных с патологией тканей пародонта. На наш взгляд, это связано с тем, что наличие воспалительного или воспалительно-деструктивного процесса в пародонте требует другого объема и другой кратности проводимых лечебно-профилактических мероприятий. Учитывая вышесказанное, мы посчитали целесообразной разработку подходов к дифференцированной медикаментозной терапии на раннем послеоперационном этапе и обоснование кратности профессиональной гигиены на этапе функционирования имплантатов с учетом исходного гигиенического состояния полости рта. Нами установлено, что у пациентов со здоровым пародонтом и «удовлетворительным» уровнем гигиены параметры, влияющие на уровень гигиены полости рта, находятся в нормальном сбалансированном состоянии. Поэтому нет необходимости проводить их медикаментозную коррекцию с целью поддержания «удовлетворительного» уровня гигиены после дентальной имплантации. В послеоперационном периоде достаточно ограничиваться рекомендациями по рациональному гигиеническому уходу. У больных хроническим катаральным гингивитом и «неудовлетворительным» уровнем гигиены микробиологические параметры, влияющие на уровень гигиены полости рта, существенно отличались от таковых при

здоровом пародонте и «удовлетворительном» уровне гигиены. Поэтому в послеоперационном периоде с целью поддержания «удовлетворительного» уровня гигиены полости рта, целесообразно рекомендовать пробиотические препараты местного действия для повышения сниженного уровня обсемененности лактобациллами зубо-десневого соединения. У больных генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести и «плохим» уровне гигиены и микробиологические, и иммунологические параметры, влияющие на уровень гигиены полости рта, были существенно изменены по сравнению с таковыми при здоровом пародонте и «удовлетворительном» уровне гигиены. Поэтому в послеоперационном периоде с целью поддержания «удовлетворительного» уровня гигиены полости рта, целесообразно рекомендовать антимикробные и противогрибковые препараты местного действия для подавления пародонтопатогенов и дрожжевых грибов, которые преобладают в содержимом пародонтальных карманов у данной категории больных. Кроме того, дисбаланс показателей иммунного ответа в ротовой жидкости обуславливает целесообразность применения иммуномодуляторов местного действия [9]. Профессиональную гигиену полости рта после протезирования на имплантатах мы также рекомендуем проводить дифференцированно в зависимости от исходного уровня гигиенического состояния полости рта, который коррелировал со степенью поражения тканей пародонта. Так, у лиц со здоровым пародонтом, у которых уровень гигиены полости рта по индекс гигиены (ИГ) Грина-Вермильона (ОНИ-S) соответствовал удовлетворительному ( $1,38 \pm 0,14$  баллов), поддерживающие гигиенические мероприятия проводили с традиционной кратностью - в первый год каждые три месяца. У больных с хроническим катаральным гингивитом, у которых уровень гигиены полости рта по ИГ Грина-Вермильона (ОНИ-S) соответствовал нижней границе неудовлетворительного состояния ( $1,88 \pm 0,19$  баллов), поддерживающие гигиенические мероприятия проводили со следующей кратностью - в первый год каждые два месяца. У больных с генерализованным пародонтитом (ГП) I степени тяжести, у которых уровень гигиены полости рта по ИГ Грина-Вермильона (ОНИ-S) соответствовал верхней границе неудовлетворительного состояния ( $2,34 \pm 0,22$  баллов), и у больных с ГП II степени тяжести, у которых уровень гигиены полости рта по ИГ Грина-Вермильона (ОНИ-S) соответствовал «плохому» ( $2,81 \pm 0,20$  баллов), поддерживающие мероприятия проводили со следующей кратностью - в первый год каждый месяц.

Таким образом, представленный анализ литературы и собственные наработки по проблеме поддерживающего лечения после дентальной имплантации позволяют практикующим врачам проводить более обоснованно выбор гигиенических и медикаментозных средств для послеоперационного ведения пациентов и кратности соответствующих гигиенических мероприятий после протезирования на имплантатах.

A.A. Bessmertnyi, Yu.Yu. Yarov

## Supportive treatment after dental implantation

Presents an analysis of current approaches and schemes of supporting treatment after dental implantation, the purpose of which is the prevention of postoperative complications and prosthetic periods. Expedient and concrete recommendations to practitioners differentiated approach to the choice of hygiene and medication, and the multiplicity of their application depending on the initial level of oral hygiene (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 91-93).

**Keywords:** level of hygiene, dental implantation, supportive treatment.

A.A. Безсмертний, Ю.Ю. Яров

## Підтримуюче лікування після дентальної імплантації

Представлений аналіз сучасних підходів та схем підтримуючого лікування після дентальної імплантації, метою якого є профілактика ускладнень в післяопераційному і протетичному періодах. Обґрунтована доцільність та представлені конкретні рекомендації практикуючим лікарям диференційного підходу до вибору гігієнічних і медикаментозних засобів та кратності їх застосування в залежності від початкового рівня гігієни порожнини рота (Університетська клініка. — 2014. — Т.10, №1. — С. 91-93).

**Ключові слова:** рівень гігієни, дентальна імплантація, підтримуюче лікування.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Иванов С. Ю.* Гигиена полости рта при стоматологической имплантации / С. Ю. Иванов [и др.]. - Нижний Новгород : Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2003. - 40 с.
2. *Король Д. М.* Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування вторинної часткової і повної адентії із застосуванням дентальних субперіостальних та ендостальних імплантатів : автореф. дис. д - ра мед. наук : 14. 01. 22 / Д. М. Король ; Укр. мед. стом. акад. - Полтава, 2009. - 38 с.
3. *Лисицын Ю. В.* Лазерная терапия / Ю. В. Лисицын, Д. С. Нугманова // Материалы Национальной конференции Казахстана по качеству медицинской помощи. - 1996. - С. 61-4.
4. *Новицький В. Б.* Ефективність раціональної гігієни порожнини рота та застосування остеотропних засобів в період остеоінтеграції дентальних імплантатів / Новицький В.Б. // Вісник стоматології. - 2006. - № 3. - С. 59-62.
5. *Поворознюк В. В.* Костная система и заболевания пародонта / В. В. Поворознюк, И. П. Мазур. - К., 2003. - 446 с.
6. *Сидельников П. В.* Гигиена полости рта на этапах имплантации / П. В. Сидельников // Современная стоматология. - 2002. - № 1. - С. 81 - 83.
7. *Тимофеев А. А.* Гигиена полости рта после проведения хирургического этапа дентальной имплантации / А. А. Тимофеев, В. И. Беда, М. А. Ярифа // Современная стоматология. - 2009. - № 2 (46). - С. 106 - 114.
8. *Угрин М. М.* Роль професійної гігієни у підтримуючій терапії на різних етапах імплантопротезної реабілітації пацієнтів та основні вимоги до спеціаліста / Угрин М. М., Бронська Ю. В., Угрин О. М. // Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. - 2008. - № 2 (10). - С. 13 -20.
9. *Яров Ю.Ю.* Обоснование схем поддерживающего лечения после дентальной имплантации / Ю. Ю. Яров // Вісник стоматології. - 2013. - №3. - С.63-68.
10. *Measurement and analysis of bone mineral density of lumbar vertebrae and alveolar bone in patients with periodontitis / F. Shi [et al.] // Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. - 1996. - №31 (1). - P. 3-5.*
11. *Using a fixed prosthesis on implants for the prosthetic rehabilitation of patients with the weakened periodontium: 3-year prospective clinical research / S-Yi, I. Ericsson, C.-K. Kim [et al.] . Novoe v stomatologii. 2002; 2 (102): 91 - 96.*

Надійшла до редакції: 17.01.2014

## ОГЛЯД

Т.В. Черний

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ТРАКТОВКА ЭЭГ-ФЕНОМЕНОЛОГИИ В ОЦЕНКЕ  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ  
ГОЛОВНОГО МОЗГА

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина

**Реферат.** Автором проведено исследование с целью выделения кластеров электрической активности мозга человека методом нейросетевого анализа. Регистрацию биопотенциалов мозга осуществляли с помощью нейрофизиологического комплекса. Создана нейронная сеть Кохонена. В результате исследования сделаны выводы, что оценка изменений когерентности ЭЭГ в ответ на внешнюю сенсорную стимуляцию позволяет выявить функциональные особенности подкорково-корковых взаимодействий, степень активности подкорковых структур, адекватность неспецифических регуляторных процессов, как здорового мозга, так и при церебральной патологии различного генеза. Изучены нейрофизиологические предикторы нейромедиаторных систем ЦНС в группах здоровых добровольцев (ЗД) и пациентов с болезнью Паркинсона (БП). В группе пациентов с БП было выявлено значительное снижение абсолютной спектральной мощности (АСМ) в диапазоне 6-7,5 Гц. Относительно показателей в группе ЗД – ЭЭГ-признаки выраженной недостаточности холинэргической системы ЦНС. Приведены результаты исследования, целью которого было проведение нейросетевого анализа электрической активности мозга человека при тяжелой черепно-мозговой травме (ЧМТ), создание системы автоматической классификации электроэнцефалограмм при ЧМТ различной степени тяжести.

**Ключевые слова:** функциональное состояние головного мозга, нейрофизиология, количественная ЭЭГ

Несмотря на бурное развитие методов «функциональной» нейровизуализации с детальным исследованием кровообращения мозга и его метаболизма, адекватную интегральную оценку состояния ЦНС можно получить только с помощью ЭЭГ-исследования [6].

Современная электроэнцефалография относится к числу наиболее распространенных методов исследования деятельности головного мозга человека в норме и патологии. Неинвазивность и безопасность, отсутствие ограничений по времени исследования и состоянию человека, меньшая стоимость по сравнению с рентгенологическими методами нейровизуализации являются бесспорными достоинствами данного метода. Внедрения методов математического анализа существенно повысили информативность ЭЭГ [15,18,23].

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) представляет собой запись регистрируемых от разных точек поверхности скальпа спонтанных церебральных биопотенциалов в частотном диапазоне 0.5 – 100 Гц с амплитудой 30-100 мкВ. При этом улавливаются изменения биоэлектрической активности, исходящие из различных структур и отделов мозга. Высокая информативность метода для объективной оценки функционального состоя-

ния человека в норме и патологии доказывается на протяжении всей истории его развития [39].

При визуальном анализе ЭЭГ можно характеризовать морфологию волн, их частоту, амплитуду, характер распределения по коре и таким образом можно составить представление о диффузных и локальных изменениях на ЭЭГ. В большинстве случаев этого бывает достаточно для оценки функционального состояния мозга [39]. Однако, при длительном динамическом наблюдении этот процесс становится весьма трудоемким. В этих случаях существенную помощь оказывают методы компьютерного анализа. Для этих целей используют спектральный анализ, впервые примененный Г. Уолтером [18], отражающий полный спектр составляющих ЭЭГ ритмов, в том числе и тех, которые скрыты при визуальном анализе. Большие погрешности в метод вносят артефакты записи, которые, обычно, постоянно присутствуют в ЭЭГ, особенно при длительной ее регистрации в условиях операционной или палаты интенсивной терапии [18,39].

Этих дефектов не избежал и более распространенный метод компрессионного спектрального анализа по Фурье [18,23], основанный на преобразовании составляющих ЭЭГ колебаний и графическом их разложении на ряд гармонических частот. Достоинством данного метода является его доступность каждому исследователю, возможность длительной регистрации спектров, представление их в сжатой форме, возможность количественной оценки результатов и их сопоставления. Недостатки же те, что и при других методах спектрального анализа [2,25].

Наряду со спектральными методами анализа ЭЭГ, дающими ее амплитудно-частотную характеристику, в оценке функционального состояния мозга используют методы корреляционного анализа, отражающие взаимоотношения ритмов ЭЭГ между отдельными точками мозга внутри одного полушария или между полушариями (кросскорреляция, когерентность) или между различными эпохами и по разным ритмам в одном отведении (автокорреляция, биспектральный индекс) [17,20]. Эти методы характеризуют нарушения в организации электрических процессов мозга.

В частности, с помощью вычисления когерентности можно установить ведущее полушарие для конкретной деятельности испытуемого, наличие устойчивой межполушарной асимметрии и др.

Благодаря этому спектрально-корреляционный метод оценки спектральной мощности (плотности) ритмических составляющих ЭЭГ и их когерентности является в настоящее время одним из наиболее распространенных [6,17]. Спектрально-когерентный анализ получил широкое распространение, а его функциональная значимость была доказана в работах многих авторов [2,25]. Он дает статистическую характеристику ЭЭГ, рассматривая ее как стационарный случайный процесс. Полученные параметры более надежно выявляют свойства биопотенциалов мозга за относительно большой отрезок времени (десять секунд, минуты).

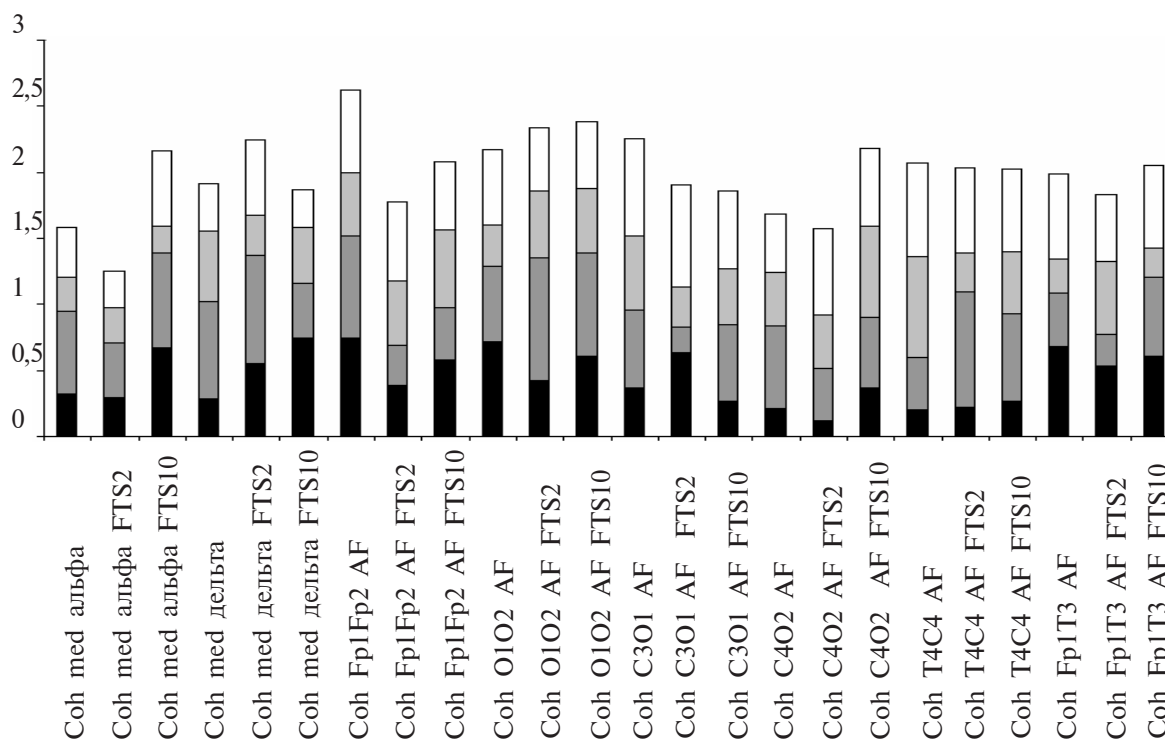
Нами проведено исследование, целью которого было на основании нейросетевого анализа выделение кластеров электрической активности мозга человека, укладывающихся в понятие «норма», и оценка реактивных изменений в ответ на фотостимуляцию параметров внутри- и межполушарной когерентности в каждом полученном кластере. В качестве объекта классификации были использованы записи ЭЭГ полученные при обследовании 72 добровольцев в возрасте от 21 года до 33 лет, у которых изменения электрической активности мозга укладывались в понятие «норма» [45]. Нейросетевые модели строились с использованием пакета STATISTICA NEURAL NETWORKS [37].

Регистрацию биопотенциалов мозга осуществляли с помощью нейрофизиологического комплекса и специального программного обеспечения, в состав которого входили функции быстрого преобразования Фурье и вычисления спек-

тров мощности, когерентности усредненно для исследуемых частотных диапазонов. Протокол записи ЭЭГ включал спокойное бодрствование, ахроматическую ритмическую фотостимуляцию (ФТС) на частотах 2, 5, 10 Гц [26].

Для построения автоматической классификации ЭЭГ по результатам исследования электрической активности мозга в состоянии спокойного бодрствования была создана нейронная сеть Кохонена со 160-ю нейронами во входном слое и четырьмя нейронами в выходном. Оптимальное количество различных кластеров, в которые проводится классификация, вычислялось с помощью процедуры расчета коэффициента контрастности разбиения [29].

На основании нейросетевого анализа (нейронная сеть Кохонена), электроэнцефалограммы организованного типа автоматически классифицированы в 4 кластера (группы). В фоновых ЭЭГ 1-го и 4-го кластеров показатели межполушарной когерентности (МПКГ) дельта-волнового диапазона усреднено для всех симметричных отведений (Coh med дельта) были зафиксированы минимальными ( $p < 0,05$ , анализ Краскела — Уоллиса (аКУ), критерий Данна (кД), критерий Хи квадрат ( $\chi^2$ )) (рис.), что отражало низкий уровень активации стволового уровня неспецифического регулирования. Показатели МПКГ альфа-волнового диапазона усреднено для всех симметричных отведений (Coh med альфа) в фоновых ЭЭГ 2-го кластера были зафиксированы максимальным ( $p < 0,05$ , аКУ, кД,  $\chi^2$ ) (рис.), что характеризовало самый высокий уровень активации таламического уровня неспецифического



**Рис.** Изменения параметров межполушарной и внутриполушарной когерентности в ответ на фотостимуляцию с частотой 2 Гц и 10 Гц.

регулирования. Для 3-го кластера типичными были минимальные ( $p < 0,05$ ,  $a_{КУ}$ ,  $\kappa Д$ ,  $\chi^2$ ) уровни показателей МПКГ в диапазоне 0,5-30 Гц в симметричных лобных отделах ( $Сoh Fr_1 Fr_2 AF$ ) и МПКГ в тета-диапазоне в симметричных лобных отделах ( $Сoh O1O2\text{тета}$ ) (рис.), что характеризовало самый низкий уровень функциональной активности стволовых структур головного мозга, преимущественно каудального уровня, и медиобазальных структур мозга. Для так называемой «когнитивной оси» [3,4,5] (более высокие значения когерентности в левой лобно-височной и в правой теменно-затылочной области -  $Сoh Fr_1 T_3$  альфа1 и  $Сoh C4O2$  бета1) максимально высокие значения были зафиксированы в 4-м кластере, минимальные — в 3-м и 1-м кластерах, что свидетельствует об определенном уровне функционального разобщения между данными областями коры головного мозга и может быть обусловлено менее выраженным участием когнитивной составляющей в организации вертикальной позы человека у данной категории исследуемых [2].

Особенности показателей когерентности фоновой ЭЭГ и их изменений в ответ на фотостимуляцию свидетельствуют об идеальной функциональной сбалансированности неспецифических регуляторных систем мозга добровольцев, чьи ЭЭГ отнесены к 1-му кластеру. Особенности изменений параметров когерентности в ответ на фотостимуляцию (увеличение МПКГ в симметричных окципитальных отделах за счет сочетанности в тета-диапазоне и снижение показателей внутрислобной когерентности (ВПКГ) в левой гемисфере ( $Сoh C3O1$  альфа и  $Сoh T3C3$  тета) свидетельствуют о легкой функциональной недостаточности мамиллоталамической системы неспецифических регуляторных систем мозга добровольцев, чьи ЭЭГ отнесены ко 2-му кластеру. Особенности изменений показателей когерентности при фотостимуляции любой частоты были связаны с повышенной напряженностью в срединных и подкорковых образованиях (ретикулярной формации среднего мозга, медиальные ядра перегордки) добровольцев, чьи ЭЭГ отнесены к 3-му кластеру и с увеличением напряженности в таламических, диэнцефальных и ближайших подкорковых образованиях (хвостатое ядро и др.), вызванное недостаточными влияниями РФ ствола у добровольцев, чьи ЭЭГ отнесены к 4-му кластеру. Оценка изменений когерентности ЭЭГ в ответ на внешнюю сенсорную стимуляцию позволяет выявить функциональные особенности подкорково-корковых взаимодействий, степень активности подкорковых структур, адекватность неспецифических регуляторных процессов, как здорового мозга, так и при церебральной патологии различного генеза.

Для анализа нестационарных или кратковременных изменений ЭЭГ в последнее время разрабатываются специальные подходы [5,41]. В литературе описаны особенности пространственного распределения по коре мозга всех ритмов ЭЭГ [5], поэтому, «зональность» активности различных частотных диапазонов является одной

из основных характеристик ЭЭГ. Интегральная оценка паттернов ЭЭГ, исследуя отношение спектральной мощности «патологических» и «нормальных» ритмов ЭЭГ, позволяет выявить устойчивые взаимосвязи и степень участия различных уровней неспецифической регуляторной системы головного мозга в формировании целостной «нормальной» и дезорганизованной ЭЭГ [12, 39]. Говоря о зональных различиях ЭЭГ, обычно подразумевают градиент выраженности альфаритма в сагитальном направлении от затылочных отделов к лобным. Однако, в литературе описаны особенности пространственного распределения по коре мозга всех ритмов ЭЭГ [1, 5, 29], поэтому, в известной степени, «зональность» активности различных частотных диапазонов является одной из основных характеристик ЭЭГ.

Нами также было обследовано 78 добровольцев (46 мужчин и 32 женщины) в возрасте от 21 года до 38 лет с целью исследовать особенности пространственного распределения по коре мозга всех ритмов ЭЭГ для ЭЭГ, укладывающихся в понятие «норма» с помощью спектрального количественного анализа ЭЭГ-паттернов [35]. После проведенного клинического и неврологического обследования они были признаны соматически и неврологически здоровыми. Только для 54 человек из 78 обследованных добровольцев были характерны изменения электрической активности мозга, которые укладывались в понятие «норма» [2,17,29] и относились к I (организованному) типу по классификации Е.А.Жирмунской и В.С.Лосева (клЖЛ) [26]. У 12-ти человек ЭЭГ-кривые были отнесены к 1-й группе I типа - вариант «идеальной нормы». У 11-ти обследованных электроэнцефалограммы были отнесены ко 2-й группе, у 12-и человек — к 3-й группе, у 19-и обследованных добровольцев — к 4-й группе организованного типа (клЖЛ). В результате исследования мы выяснили, что для исследуемых здоровых добровольцев всех групп было типично формирование значимой правосторонней асимметрии показателей АСМ ЭЭГ только в симметричных височных и центральных областях коры. Для ЭЭГ-паттернов, укладывающихся в понятие «норма», было характерно сглаживание различий АСМ всех частотных диапазонов между лобным ( $Fr_1$ ) и височным ( $T_3$ ) отведениями в левом полушарии. Увеличения уровней абсолютной спектр-мощности альфа1- ритма (9-11 Гц) от лобных к затылочным отделам коры в обоих полушариях являлись обязательной характеристикой всех ЭЭГ, относящихся к организованному типу. Отношение суммарной спектральной ЭЭГ мощности (СМ) в «передних» отделах (лобно-височной области) к СМ «задних» областей (центрально-затылочные отделы)  $СМ_{FrT} \setminus СМ_{Co}$  составляло у здоровых добровольцев 1-й группы («идеальная норма») 3/5, во 2-й группе - 4/5, в 3-й группе - 3,5/5, в 4-й группе - 4,5/5. Изменения зональных представителей ЭЭГ-ритмов у исследуемых 2-й группы характеризовались синхронным снижением АСМ всего спектра частот альфа-диапазона по всей поверхности коры, что было связано с генетически детерминированным



ми морфологическими факторами - особенностями клеточного строения различных полей коры, проводящих путей, метаболизмом синаптических медиаторов, уровнем холинэргических влияний и т.д. Изменения «зональности» ЭЭГ-ритмов у исследуемых здоровых добровольцев 3-й группы были связаны с инверсией зональных различий дельта-ритма и бета 2- ритма в лобных отделах коры, что следует рассматривать как ЭЭГ- коррелят снижения тормозных влияний неспецифических регуляторных систем лобных долей на остальные области коры. Изменения зональных представительства ЭЭГ-ритмов у исследуемых 4-й группы были связаны со значительной активацией дельта-ритма и тета-ритма в передних отделах коры и с угнетением альфа-ритма в задних отделах билатерально, что было связано с относительным усилением синхронизирующих влияний таламических структур на передние отделы мозга и с реципрокным нарастанием десинхронизирующей активации стволовых образований.

Однако, в условиях палаты интенсивной терапии необходимо иметь срочную «online» информацию, достаточную для адекватной оценки состояния, эффективности проводимой интенсивной терапии и полученную с наименьшими материальными затратами.

В настоящее время для проведения мониторинга ЭЭГ с математическими методами обработки разработано множество систем анализа, которые направлены на сокращение объема полученной информации, выражение ее в количественных параметрах, сокращение времени обработки полученных данных, желательное в текущем времени. LopesdaSilva [23] насчитал 174 различных системы автоматического анализа ЭЭГ.

Спектральная мощность различных частотных диапазонов ЭЭГ является одним из количественных параметров, который позволяет определять соотношения различных ритмических составляющих в сложной ЭЭГ и характеризовать их индивидуальную выраженность [16, 22].

Спектральный анализ дает тонкую характеристику частотного состава ЭЭГ в количественных величинах. На спектрограммах отражены мощность или амплитуда частотных составляющих ЭЭГ за исследуемый отрезок времени [10].

Представление этих данных в виде карт распределения показателей по поверхности головы в условиях одновременной регистрации анализа ЭЭГ – топографическое картирование – весьма наглядно для клиницистов. Динамическое наблюдение спектров в разных формах представления (как например компрессионный спектральный анализ) бывает весьма демонстративным при длительном мониторинге состояния человека или контроле эффектов различных лекарственных препаратов [42].

Для изучения структуры межцентральных отношений перспективно использование когерентного анализа ЭЭГ, позволяющего оценить степень согласованности электрической активности в разных точках мозга. Это делает возможным исследование особенностей функциони-

рования мозга как целостной системы и изучения системных механизмов формирования различных состояний ЦНС. Данный подход к анализу ЭЭГ наиболее созвучен с нейрофизиологической концепцией А.А.Ухтомского о «конstellациях центров» на основе резонансного принципа [22] и представлениями М.Н.Ливанова [10] о роли пространственной синхронизации биопотенциалов (ПБС) в осуществлении интегративной деятельности мозга. Подчеркивая зависимость ПБС от уровня активации, М.Н.Ливанов выделял 2 системы регуляции разных форм синхронизации: мамилло-таламическую, регулирующую локальную синхронизацию и связанную с реализацией краткосрочных и специализированных актов, и ретикуло-септальную, имеющую отношение к глобальной синхронизации и общему уровню синхронизации [22, 42]. В настоящее время рассмотрение синхронизации биопотенциалов только с позиции интенсивности активационных процессов представляется недостаточным.

Исследования спектров когерентности ЭЭГ в норме и при очаговых поражениях головного мозга, которые проводились в НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко РАМН под руководством В.С.Русинова показали, что нормальное функционирование мозга здорового человека характеризуется сбалансированной структурой межцентральных отношений и оптимальным уровнем сочетанности биопотенциалов [21], нарушаемой при церебральной патологии. Клинические ЭЭГ-исследования позволили также уточнить генез разных типов межцентральных отношений: межполушарная когерентность в значительной степени отражает состояние срединных образований мозга, а внутриволушарная – преимущественно особенности интракортикальных и корково-подкорковых отношений в пределах полушарий [33, 40]. Это положение согласуется с данными сопоставления когерентности ЭЭГ и метаболических процессов мозга [42]. Показано специфическое влияние некорковых регуляторных структур мозга (диэнцефальных, лимбических и стволовых) на формирование меж- и внутриволушарных когерентных связей ЭЭГ человека: при поражении стволовых структур и гиппокампа в большей степени нарушаются связи левого полушария, а при диэнцефальной патологии – правого [40]. Корреляцию разных видов когерентности ЭЭГ с анатомической организацией мозга подтверждают и онтогенетические исследования. По данным D.Tucker с соавт. [6], а также А.Н.Шеповальникова и М.Н.Цицерошина [40], к истинно кортикальным относятся короткие внутриволушарные когерентные связи. Протяженные когерентности между передними и задними отделами одного полушария обеспечиваются длинными внутриволушарными ассоциативными волокнами; межполушарные диагональные когерентности обусловлены полисинаптическими комиссуральными взаимодействиями. Симметричные межполушарные когерентности ЭЭГ исследователи связывают с созреванием мозолистого тела.

Наряду с принятым и базисными положения-

ми в электроэнцефалографии имеются вопросы, требующие разрешения или уточнения. Вопрос о генезе ритмической активности, регистрируемой в форме ЭЭГ, не является окончательно решенным. Определяющую роль в его выяснении играют экспериментальные нейрофизиологические исследования активности отдельных нейронов, выявляющие те структурные субъединицы и механизмы, из которых складывается суммарная ЭЭГ [11].

Наибольшее распространение получили представления о том, что почти вся активность ЭЭГ генерируется тормозными и возбуждающими постсинаптическими потенциалами нейронов коры с наибольшим вкладом потенциалов апикальных дендритов наиболее крупных, вертикально ориентированных нейронов (в частности, пирамидных клеток) [7,11]. В последнее время сформировались представления о том, что интегративная деятельность мозга основана на кооперативной деятельности множества функциональных единиц. Это могут быть “колонки”, “нейронные ансамбли”, “нейронные модули”, в пределах которых осуществляется циркуляция возбуждения, отраженного в поверхностно регистрируемых колебаниях ЭЭГ [8].

Они работают по вероятностно-статистическому принципу с попеременным пространственно-временным распределением. Такие объединения существуют не только в пределах какой-либо области мозга, но охватывают также различные, даже отдаленные друг от друга центры. Циркуляция импульсов внутри этих объединений и создает циклические контуры связи. При этом ЭЭГ чувствительна как к радиальным, так и тангенциальным (поверхностным) источникам возбуждения [3].

Таким образом, ЭЭГ отражает совместную активность большого числа нервных элементов. Характеристики ЭЭГ существенно меняются при изменении синаптической активности под влиянием сенсорной стимуляции или изменений функционального состояния. Определяющая роль в управлении постсинаптическими потенциалами коры (а значит и ритмами ЭЭГ) принадлежит таламическим пейсмекерам. Важны также влияния других срединных и подкорковых структур мозга, характер которых активно исследуется и уточняется [3, 29, 40].

Связь ЭЭГ с элементарными электрическими процессами на уровне нейронов нелинейна. Считается, что со спайковой нейронной активностью в большей мере сопряжены низкоамплитудные высокочастотные (больше 30 Гц) компоненты ЭЭГ или гамма-активность [13]. Она может являться отражением суммарной синхронизированной импульсной активности нейронных популяций и играть важную роль в обеспечении когнитивных процессов.

Сверхмедленные биоэлектрические процессы мозга частотой ниже 1 Гц рассматриваются в литературе как результат деятельности нейроглиальной популяции, коррелят процессов метаболизма. Указывается на связь биоэлектрических процессов этого класса с церебральным энергетическим обменом [21,43].

Колебания частотой до 20 Гц отражают функциональное состояние мозга, в значительной степени обусловленное активностью неспецифических подкорковых образований. Синхронизация активности на низких частотах (дельта и тета) отражает формирование условий, неадекватных для протекания в неокортексе информационных процессов. Превалирование же в ЭЭГ альфа-и бета- частот и снижение пространственной синхронизации биопотенциалов, напротив, связаны с формированием более адекватных условий протекания этих процессов в состоянии бодрствования. Все большее распространение получают представления о множественности генераторов ритмов ЭЭГ [8].

Основной ритм ЭЭГ человека - альфа с частотой 8-13 Гц и амплитудой от 30 до 100мкВ рассматривается в настоящее время как альфа-активность, относительно независимая в разных отделах мозга, варьирующая по частоте и фазовым отношениям, со множественностью ее генераторов. Компоненты альфа-активности можно разделить на генерализованный ритм (преимущественно с частотой 10/сек) и более локальные — со специфическими для каждой формы функциями [2,7,8,24,32].

По мнению Р.И. Мачинской [32], в любом случае альфа-ритм играет важную роль в объединении структур мозга для различных видов сенсорной или когнитивной деятельности, формируя динамическую основу функционального взаимодействия. Проводимые в последние годы сопоставления ЭЭГ и функциональной магнитно-резонансной томографии выявляют корреляцию изменений параметров именно альфа-активности здорового человека (амплитуды, когерентности) с локальными изменениями оксигенации крови, подчеркивая таким образом функциональную значимость этого ритма [30,34,44]. Описан также «гиппокампальный» альфа-ритм, асимметрично усиленный в височной области (в фоне и особенно во время афферентной стимуляции) при очаговом поражении лимбических структур с вовлечением гиппокампа [2,30]. Его электрические диполи локализованы в медиобазальных отделах височной доли пораженного полушария. Вероятно, данная активность может служить ЭЭГ- маркером ирритации гиппокампа не только при патологии, но и в норме.

Генерализованная ареактивная альфа-активность 7,5-9 в сек с максимальной амплитудой в лобно-центральных областях выявляется при грубом диффузном поражении ствола с акцентом на его оральные отделы - средний мозг [34] и варолиев мост [45]. В генерации альфа-ритма участвуют холинергические механизмы. Снижение альфа-активности связано с холинергической недостаточностью [19].

Ритмический характер биоэлектрической активности коры, и в частности альфа-ритма, обусловлен в основном влиянием подкорковых структур, в первую очередь таламуса (промежуточный мозг). Именно в таламусе находятся главные, но не единственные пейсмекеры или водители рит-

ма. Одностороннее удаление таламуса или его хирургическая изоляция от неокортекса приводит к полному исчезновению альфа-ритма в зонах коры прооперированного полушария. При этом в ритмической активности самого таламуса ничто не меняется. Нейроны неспецифического таламуса обладают свойством авторитмичности. Эти нейроны через соответствующие возбуждающие и тормозные связи способны генерировать и поддерживать ритмическую активность в коре больших полушарий. Большую роль в динамике электрической активности таламуса и коры играет ретикулярная формация ствола мозга. Она может оказывать синхронизирующее влияние, т.е. способствующее генерации устойчивого ритмического паттерна, и десинхронизирующее, нарушающее согласованную ритмическую активность.

Бета-активность составляет часть спектра ЭЭГ на частотах от 13 до 35 Гц. Условно его делят на низкий (13-20 Гц) и высокий (20 – 35 Гц) поддиапазоны. По характеру проявления бета-активность может быть синусоидальной с четким пиком в спектре или асинхронной, представленной широким рядом частот. По особенностям топографии его можно разделить на диффузный, лобно-центральный и теменно-затылочный. Функциональная роль четко не определена. Определенные изменения в низком бета-диапазоне (пароксизмальность, очаговая локализация, генерализованная или лобно-центральный синхронизация) связываются чаще с патологическими проявлениями (в том числе и посттравматическими [37]) либо с приемом некоторых противосудорожных фармакологических препаратов [34].

Диффузное усиление высокочастотного бета-ритма в сочетании с гамма-активностью (35-50 Гц) расценивается в клинической электроэнцефалографии, как проявление раздражения (раздражения) коры [34]. С другой стороны, эти ритмы могут играть важную роль в обработке информации: бета 2-ритм - в осуществлении взаимодействия близких по топографии и функции нейронных ансамблей, гамма-ритм - в объединении нейронных микроансамблей или отдельных нейронов [24].

Характеристики бета-активности зависят от сохранности моноаминергической и глутаматергической нейротрансмиссии [31]. Бета-кома (ЭЭГ с доминирующей бета-активностью амплитудой более 30 мкВ у пациентов в состоянии ступора или комы) чаще всего вызвана интоксикацией и поэтому обычно имеют обратимый характер. Наличие высокочастотных ритмов (бета1-ритм, бета2-ритм, гамма-ритма) также является критерием патологии, выраженной тем больше, чем больше частота сдвинута в сторону высоких частот и чем больше увеличена амплитуда высокочастотного ритма. Высокочастотная асинхронная низкоамплитудная активность является следствием или процессов раздражения коры, или результатом повышения активизирующих влияний со стороны ретикулярной активизирующей системы. Дифференцировка этих состояний также осуществляется при использовании функциональных нагрузок.

Тета-ритм - это колебания в диапазоне 4-7 Гц. По данным многочисленных исследований, этот ритм связан с активацией лимбических структур: гиппокампа, миндалина, орбитальной коры, поясной извилина. Мощный генератор тета-ритма локализуется также и в ядрах перегородки (septum), оказывая существенное влияние на другие системы старой и новой коры при патологии [1].

Маловыраженная в норме, тета-активность усиливается при заболеваниях ЦНС – как в виде диффузных полиморфных или ритмических составляющих, так и пароксизмальных вспышек. При острых патологических состояниях (тяжелая травма мозга, ранний период после удаления опухоли мозга) установлена разная прогностическая значимость отдельных частот тета-диапазона: благоприятная - для ритма 7 Гц, усиленного в центральных отделах полушарий, неблагоприятная – для генерализованного тета-ритма 5 Гц с избирательным повышением его когерентности [35, 36, 37]. Активное состояние структур, генерирующих тета-ритм, оказывает «притормаживающее» влияние на ретикулярную формацию среднего мозга и одновременно стабилизирует и, даже, несколько активируют новую кору. [19].

Дельта-активность – это составляющие ЭЭГ диапазона 0,5–4 Гц полиморфного или ритмического характера, широко представленные у здорового человека главным образом в состоянии сна, но значительно и в разных формах нарастающие при патологии. В связи с этим дельта-активность относится к числу основных ЭЭГ-маркеров заболеваний ЦНС. Локальная полиморфная дельта-активность – наиболее информативный признак очагового поражения головного мозга и обусловлена воздействием объемного образования на “здоровые” соседние участки мозговой ткани с изменившимися вследствие патологического воздействия функциональными свойствами [7].

Диффузная медленная дельта-активность регистрируется при ликворной гипертензии, отеке мозга и уменьшается при дегидратации [28]. Наконец, двухстороннюю ритмическую дельта-активность, регистрируемую у здорового человека во сне, а у больных с поражением головного мозга при бодрствовании большинство авторов связывают с изменением функционального состояния срединных, и прежде всего стволовых отделов головного мозга [3,7,40,21].

Установлено соответствие между ритмами ЭЭГ и определенными нейромедиаторными системами: показана зависимость возникновения тета-активности 6-7,5 Гц с холинергической, 5-6 Гц – серотонинергической, а 4-5 Гц – адренергической активацией [1].

У человека отмечена связь поведения альфа-составляющих ЭЭГ частотой 11-12 Гц с изменениями уровня активации в дофаминергической системе, а бета 24-25 Гц – в серотонинергической [31].

Доказывается причастность отдельных поддиапазонов сверхмедленной активности с деятельностью определенных нейрохимических си-

стем мозга, в частности, активности 0,2-0,3 Гц – холинэргической [38].

С целью изучить нейрофизиологические предикторы нейромедиаторных систем ЦНС в группах здоровых добровольцев (ЗД) и пациентов с болезнью Паркинсона (БП) мы провели обследовано 78 клинически ЗД в возрасте от 7 года до 49 лет [36]. Так же были проанализированы амбулаторные карты 7 пациентов с болезнью Паркинсона и 15 больных с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия с паркинсоническим синдромом в возрасте от 43 до 64 лет [38], получавших консультативную помощь в Донецком областном клиническом территориальном медицинском объединении.

Для оценки уровня активности холинергической системы (ХС) головного мозга определяли показатели АСМ в диапазоне 6-7,5 Гц, дофаминэргической (ДоФС) – в диапазоне 11-12 Гц. Значения АСМ в диапазоне 6-7,5 Гц, характеризующие активность холинэргической системы в ЦНС, у пациентов группы БП были достоверно ниже ( $W$ -критерия Вилкоксона  $p \leq 0,05$ ), чем у ЗД, максимально в левом лобном и билатерально в окципитальных отделах коры больших полушарий. Уровни АСМ в диапазоне 11-12 Гц, который характеризует дофаминэргическую систему, во всех исследуемых отведениях у пациентов группы с БП были снижены относительно показателей в группе ЗД. У здоровых добровольцев было выявлено равновесное взаимодействие обеих исследуемых нейромедиаторных систем ЦНС (дофаминэргической и холинергической) по данным ЭЭГ. Максимальные уровни значений АСМ в диапазонах 6-7,5 Гц и 11-12 Гц в группе здоровых добровольцев преобладали в проекции окципитальных отведений. В группе пациентов с БП было выявлено значительное снижение АСМ в диапазоне 6-7,5 Гц относительно показателей в группе ЗД – ЭЭГ-признаки выраженной недостаточности холинэргической системы ЦНС. ЭЭГ-показатели, которые характеризуют активность дофаминэргической системы - АСМ в диапазоне 11-12 Гц также были значительно снижены в группе БП. В настоящее время исследование продолжается.

Установлено, что независимо от типа ЭЭГ (особенности проявления альфа-активности) и индивидуального профиля сенсорной и моторной асимметрии (правши и левши) межполушарные когерентности здорового человека характеризуются определенным их соотношением - передне-задним градиентом: максимально когерентными являются колебания потенциалов передних отделов коры с постепенным убыванием к затылочным. Наименее сочетаны ЭЭГ височных отделов [29].

Высокой популяционной и временной стабильностью в норме характеризуется такой количественный показатель ЭЭГ, как средний уровень когерентности, вычисленный для диапазона 0,5-20 Гц [40]. Необходимой характеристикой работы здорового мозга является также наличие оптимального уровня межполушарной асимметрии когерентности ЭЭГ, отражающей преоблада-

ние сочетанности биопотенциалов в доминантном полушарии [14]. Важным при трактовке механизмов формирования этой асимметрии является положение, разработанное на основании клинических данных Т.А.Доброхотовой и Н.Н.Брагиной [4] о более тесных функциональных связях диэнцефальных структур с правой, а стволовых - с левой гемисферами мозга.

Диагностическая оценка ЭЭГ основана на описании выраженности физиологических ритмов и их соотношений - с дальнейшей интерпретацией, опирающейся на огромный теоретический и практический материал, накопленный к настоящему времени, и описанный, в частности, во многочисленных руководствах по клинической ЭЭГ [7,8,18,34].

Информативность и функциональная значимость ее показателей базируется, как на качественном сопоставлении паттерна ЭЭГ с особенностями клинической картины и течения заболевания, так и на сложных статистических сопоставлениях между количественными характеристиками ЭЭГ и данными комплексного клинического обследования, включая современные методы нейровизуализации – КТ и МРТ [25].

Отклонения на ЭЭГ от нормы, выявляемые при органических и психических расстройствах, как правило, не обладают выраженной нозологической специфичностью (за исключением эпилепсии).

Некоторые из аномалий регистрируются уже в фоновой ЭЭГ, однако во многих случаях для выявления скрытых нарушений деятельности мозга используют так называемые функциональные нагрузки (ритмическую фотостимуляцию, фоностимуляцию, гипервентиляцию, ЭЭГ-мониторинг, фармакологические пробы).

Особенности ЭЭГ при черепно-мозговой травме также описаны в литературе [9]. Характер общих изменений ЭЭГ определяется тяжестью ЧМТ и уровнем преимущественного повреждения (дисфункции) головного мозга (корковый, подкорково-диэнцефальный, стволовый). Локальные патологические нарушения (в форме уплощения, замедления рисунка или, напротив, превалирования ирритативно-эпилептиформных знаков) соответствует топографии ушиба, гематомы и нередко – противоудара. ЭЭГ информативна при оценке состояния мозга больных с посттравматическим нарушением сознания и прогнозирования исхода болезни [27].

Анализ когерентности ЭЭГ показал, что одним из нейрофизиологических механизмов угнетения сознания и развития коматозного состояния является разрушение межцентральных связей церебральных электрических процессов со снижением характерных для нормы средних уровней когерентности ЭЭГ [27,40,42]. Наибольшую прогностическую ценность в динамике психического восстановления пациентов имеет мониторинг межполушарных когерентных связей. Резкое (до 80%) и устойчивое во времени (недели, месяцы) ослабление межполушарного взаимодействия (феномен функционального «разобщения полушарий») сопровождается хроничес-

кое бессознательное состояние. При обратимой его форме происходит постепенное повышение межполушарной когерентности фоновой ЭЭГ и восстановление характерного для нормы пространственного градиента (доминирование ее в передних областях полушарий), а также расширение частотного состава спектров когерентности от тета - ритма альфа - и бета-ритмам [40,42].

ЭЭГ широко используется также для контроля и оценки эффективности фармакологических и иных лечебных воздействий при разных формах тяжелой церебральной патологии [2, 42].

Нами на протяжении 10 лет – с 2002 по 2012 годы – было проведено исследование, цели которого включали: проведение нейросетевого анализа электрической активности мозга человека при тяжелой черепно-мозговой травме; создание системы автоматической классификации электроэнцефалограмм при ЧМТ различной степени тяжести; определение объективных критериев эффективности применения нейротропных препаратов у пациентов с ЧМТ с помощью метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттернов и изучения реактивности мозга в ответ на фармакологическое воздействие у данной категории больных.

Было обследовано 133 пациента с ЧМТ (81 мужчина и 52 женщины) в возрасте от 19-ти до 72-х лет с диагнозом – ЧМТ. Все пострадавшие с ЧМТ основной и сравниваемой группы имели закрытую травму. В коматозном состоянии при поступлении находились 98% пациентов, глубина которого оценивалась по шкале ком Глазго (ШКГ) и колебалась в пределах 3-8 баллов. Регистрация биоэлектрической активности мозга осуществлялась с помощью нейрофизиологического комплекса, состоящего из 8-канального электроэнцефалографа фирмы Medico со специальным программным обеспечением «Brainmapping», в состав которого входили функции быстрого преобразования Фурье и вычисления спектров мощности и когерентности усредненно для исследуемых частотных диапазонов ЭЭГ [26]. Запись по данному протоколу проводилась дважды: за 30 минут до начала введения и через 30 минут после окончания введения нейротропного препарата. Для объективизации интерпретации ЭЭГ применяли метод интегрального количественного анализа (ИКА) ЭЭГ- паттерна [26]. Реактивность ЦНС оценивали по изменению (%) показателей абсолютной спектр-мощности (АМС) и интегральных коэффициентов (ИК) в ответ на введение нейротропных препаратов на основании классификации типов реакции ЦНС [35]. Для создания системы автоматической классификации электроэнцефалограмм использовали метод математического моделирования – нейронные сети [29]. В качестве объекта классификации были использованы записи 270 электроэнцефалограмм 133 пациентов с ЧМТ. Каждая запись, включенная в анализ, характеризовалась 680 признаками. Нейросетевые модели строились с использованием пакета STATISTICA NEURAL NETWORKS [29].

Для проведения нейросетевого анализа про-

дилось последовательное построение самоорганизующихся карт Кохонена, оптимальное количество различных кластеров, в которые проводится классификация, вычислялось с помощью процедуры расчета коэффициента контрастности разбиения. Аномально высокое значение показателя Contrast было выявлено в случае разбиения множества на 4 кластера. Для построения автоматической классификации электроэнцефалограмм больных с ЧМТ по результатам исследования электрической активности мозга в состоянии спокойного бодрствования и при функциональной нагрузке (фотостимуляция и фармакологическое воздействие) была создана нейронная сеть Кохонена со 170-ю нейронами (170 параметров мощности, когерентности и интегральных коэффициентов для протокола записи ЭЭГ «спокойное бодрствование, фотостимуляция») во входном слое, которая была подвергнута корреляционному анализу.

В результате для значений интегральных коэффициентов (всего 20 ИК для правого и левого полушария) и показателей спектральной мощности (всего 8 показателей для правой и левой гемисферы) был выделен набор 9 взаимно-некоррелированных признаков. Для пространства показателей межполушарной и внутримушарной когерентности был выделен набор 10 взаимно-некоррелированных признаков. Каждый из этих признаков также представлял группу параметров, высоко коррелированных между собой (коэффициент корреляции Кендалла  $\phi > 0,75$  или  $\phi < -0,75$ ).

При проведении сравнения установлено, что записи ЭЭГ, отнесенные ко 2-ому кластеру, характеризовались наибольшим ( $p < 0,05$ ) уровнем дезорганизации ЭЭГ-паттерна (по клЖЛ), записи же, отнесенные к 1-ому кластеру, характеризуются наименьшим ( $p < 0,05$ ) уровнем дезорганизации (по клЖЛ).

Следующий этап исследования включал анализ типов реакций ЦНС у 133 пациентов с ЧМТ в ответ на фармакологическое воздействие. На основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие у данной категории больных выявлено 11 подгрупп реакций (ПГР) ЦНС, относящихся к 3-м основным типам [29].

При статистическом анализе 4-х групп типов реакций ЦНС у пациентов, чьи исходные ЭЭГ-параметры относились к 4-м кластерам, было выявлено, что в ответ на введение препаратов мексидол, L-лизина эсцината и актовегина различия не являлись статистически достоверными. То есть, характер фармакологического ответа на данные препараты не был связан с исходными параметрами ЭЭГ.

При статистическом анализе 4-х групп типов реакций ЦНС у пациентов, чьи исходные ЭЭГ-параметры относились к 4-м кластерам, было выявлено, что в ответ на введение препаратов Тиоцетам, Цераксон, Церебролизин и Нейромидин различия являлись статистически достоверными. Так, реакции на фармакологическое воздействие Тиоцетама при исходном состоянии

биоэлектрической активности головного мозга, описываемым комплексом параметров, характерных для 2-го и 3-го кластеров, резко отличались от всех остальных групп, так как среди реакций преобладали «благоприятные», со снижением уровня дезорганизации ЭЭГ-паттернов. Реакции на фармакологическое воздействие Тиоцетама при исходном состоянии биоэлектрической активности головного мозга, описываемым комплексом параметров, характерных для 4-го кластера, также резко отличались от всех остальных групп, так как среди реакций преобладали «гипореактивные» или «ареактивные» реакции I и III типов. То есть, характер фармакологического ответа на введение препаратов Тиоцетам, Цераксон, Церебролизин и Нейромидин зависел от исходных электроэнцефалографических данных.

Таким образом, возможно прогнозировать максимальную эффективность применения препарата Тиоцетам у пациентов, чьи исходные ЭЭГ-параметры укладываются в характеристики 3-го или 2-го кластеров, так как в данном исследовании именно у таких пациентов преобладали (Критерий  $\chi^2$ , различие на уровне значимости  $p < 0,05$ ) «благоприятные» реакции ЦНС со снижением уровня дезорганизации ЭЭГ-паттернов. Максимальную эффективность использования препарата Цераксон в рамках данного исследования так же была выявлена у пациентов, чьи исходные ЭЭГ-параметры укладываются в характеристики 3-го кластера. Высокий уровень эффективности применения препарата Церебролизин был зафиксирован у пациентов, чьи исходные ЭЭГ-параметры укладываются в характеристики 3-го и 4-го кластеров, низкая эффективность из-за преобладания (Критерий  $\chi^2$ , различие на уровне значимости  $p < 0,05$ ) реакций I «ареактивного» типа - у пациентов, чьи исходные ЭЭГ-параметры укладываются в характеристики 1-го кластера. Для препарата Нейромидин, напротив, максимальная эффективность применения была выявлена у пациентов, чьи исходные ЭЭГ-параметры укладываются в характеристики 1-го и, в меньшей степени, 2-го кластеров, минимальный эффект был зафиксирован у пациентов, чьи исходные ЭЭГ-параметры укладываются в характеристики 4-го кластера. Препараты мексидол, L-лизина эсцинат и Актовегин, для которых уровень фармакологического ответа не зависел от исходных ЭЭГ-параметров пациентов, можно применять практически всем пациентам с ЧМТ без учета электроэнцефалографических изменений.

Таким образом, нам удалось установить, что ЭЭГ дезорганизованного типа, характерная для больного с ЧМТ, в ответ на ахроматическую ритмическую фотостимуляцию, при проведении кластеризации испытуемых в многомерном пространстве признаков коэффициентов спектральной мощности и когерентности может дифференцироваться на четыре нейрона в выходном слое и таким образом может быть разделена на четыре группы. На основании проведенного анализа построена нейросетевая модель (нейронная сеть Кохонена), которая позволяет автоматичес-

ки классифицировать электроэнцефалограммы дезорганизованного типа у больных с ЧМТ. Используя классификацию типа реактивности ЦНС в ответ на введение нейротропного препарата, можно оценить адекватность и эффективность проводимой терапии и/или необходимость ее коррекции в данный момент времени у конкретного больного. На основании нейросетевого кластерного анализа количественных параметров ЭЭГ можно прогнозировать эффективность применения нейротропных препаратов у пациентов с ЧМТ. Выявлены нейротропные препараты, эффективность применения которых зависит от исходных ЭЭГ-параметров. К ним относятся Тиоцетам, Цераксон, Церебролизин и Нейромидин.

Широко обсуждается вопрос о поэтапности включения правого и левого полушарий в адаптивно-компенсаторные процессы головного мозга [39]. Динамика когерентности биопотенциалов, особенно в тета-диапазоне, симметричных центральных областей ( $C_3, C_4$ ) отражает функциональное состояние диэнцефальных структур, которые функционально более связаны с правым полушарием. Изменения показателей биоритмов, более выраженные для дельта-диапазона (и в виде тенденции для бета1-диапазона), симметричных лобных отделов ( $Fp_1, Fp_2$ ) характеризуют состояние активирующих систем базальных и стволовых структур.

Стабильность частотных показателей имеет наибольшую прогностическую значимость, однако, без выраженной приуроченности к структурным и функциональным изменениям мозга. Вариабельность мощностных характеристик спектров коррелирует со степенью выраженности морфо-биохимических признаков повреждения мозгового вещества и является прогностическим признаком неблагоприятного исхода заболевания [16].

Анализ характеристик отдельных диапазонов ритмов ЭЭГ у пациентов с разной латерализацией поражения мозга показал, что наиболее выраженные изменения у больных с правополушарным поражением выявлены для колебаний тета-диапазона в симметричных центральных областях коры, генез которых связывают с лимбическими и диэнцефальными образованиями. У больных с левополушарным поражением более выраженные изменения наблюдаются для колебаний дельта-диапазона (и в виде тенденций для бета-диапазона) в симметричных лобных областях, что отражает состояние активирующих систем ствола. Таким образом, можно говорить о том, что лимбические и диэнцефальные структуры способствуют формированию правополушарной асимметрии мозга, в то время как корковые структуры при их активации (возможно, при участии активирующих систем ствола) способствуют формированию левополушарной асимметрии мозга [10].

Дисфункция разных уровней мозга, разных уровней лимбико-ретикулярного комплекса характеризуется соответствующими изменениями на ЭЭГ. Десинхронизация биопотенциалов с доминированием на ЭЭГ бета-активности высо-

кой частоты и снижением общего амплитудного уровня свидетельствует о высокой активности ретикулярной формации среднего мозга и продолговатого мозга. Повышенная синхронизация биопотенциалов связана с усилением влияния со стороны таламических и гипоталамических образований, а также тормозного центра Морuzzi в каудальном отделе мозга [39].

Анализ электрической активности мозга больных с поражением диэнцефальных отделов обнаружил, что наиболее характерной чертой реорганизации ЭЭГ является нарушение картины пространственного распределения в коре больших полушарий альфа-ритма.

Диагностическая ценность ЭЭГ основывается на описании выраженности физиологических ритмов и их соотношений с дальнейшей интерпретацией, опирающейся на огромный теоретический и практический материал. Мы считаем, что значение диагностических комплексов, основанных на количественном анализе ЭЭГ трудно переоценить. Информативность ЭЭГ в клинике сегодня базируется на сопоставлении паттерна с особенностями клинической картины, течения заболевания, на сложных статистических сопоставлениях между количественными характеристиками ЭЭГ и данными комплексного обследования, включая современные методы нейровизуализации – КТ и МРТ. Такой подход позволяет максимально объективно оценивать функциональное состояние ЦНС, с точки зрения целостности и способности к деятельности нейронов, а также когнитивных функций мозга в целом.

Таким образом, для характеристики текущего функционального состояния пациентов с черепно-мозговой травмой и мозговым инсультом, изучения нейрогенеза различных посттравматических, постинсультных неврологических и психопатологических синдромов, прогнозирования исхода заболевания и успешности психического восстановления представляется актуальным включение в исследовательский комплекс анализ биоэлектрической активности головного мозга.

Т. В. Черний

## Нейрофізіологічне трактування ЕЕГ-феноменології в оцінці функціональних порушень при важких ушкодженнях головного мозку

Автором проведено дослідження з метою виділення кластерів електричної активності мозку людини методом нейросетевого аналізу. Реєстрацію біопотенціалів мозку здійснювали за допомогою нейрофізіологічного комплексу. Створена нейронна мережа Кохонена. У результаті дослідження зроблені висновки, що оцінка змін когерентності ЕЕГ у відповідь на зовнішню сенсорну стимуляцію дозволяє виявити функціональні особливості і підкірково-кіркових взаємодій, ступінь активності і підкіркових структур, адекватність неспецифічних регуляторних процесів, як здорового мозку, так і при церебральній патології різного генезу. Вивчено нейрофізіологічні предиктори нейромедіаторних систем ЦНС в групах здорових добровольців (ЗД) і пацієнтів з хворобою Паркінсона (ХП). У групі пацієнтів з

ХП було виявлено значне зниження абсолютної спектральної потужності (АСМ) в діапазоні 6-7,5 Гц. Щодо показників у групі ЗД - ЕЕГ - ознаки вираженої недостатності холінергічної системи ЦНС. Наведено результати дослідження, метою якого було проведення нейросетевого аналізу електричної активності мозку людини при тяжкій черепно-мозковій травмі (ЧМТ), створення системи автоматичної класифікації електроенцефалограм при ЧМТ різного ступеня тяжкості (Університетська клініка. — 2014. — Т.10, №1. — С. 94-104).

**Ключові слова:** функціональний стан головного мозку, нейрофізіологія, кількісна ЕЕГ.

T. V. Chernii

## Neurophysiological explanation of EEG-phenomenon in the estimation of functional disorder due to severe brain injury

Goal of a study was to isolate clusters of electrical activity of the human brain by neural network analysis. Registration of brain biopotentials was performed using neurophysiological complex. Kohonen neural network is created. The study concluded that assessment of changes in EEG coherence in response to external sensory stimulation reveals functional features of subcortical-cortical interactions, the degree of activity of subcortical structures, adequacy nonspecific regulatory processes as a healthy brain, and cerebral pathology of various origins. Studied neurophysiological predictors of CNS neurotransmitter systems in healthy volunteers (HT) and patients with Parkinson's disease. In the group of patients with PD was a significant reduction in the range of 6-7.5 Hz. Relative rates in the healthy volunteers - EEG signs of severe deficiency of the cholinergic system of the central nervous system. The results of the study, the purpose of which was to conduct a neural network analysis of electrical activity of the human brain in severe traumatic brain injury (TBI), a system of automatic classification of electroencephalograms with TBI of varying severity (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 94-104).

**Keywords:** functional condition of the brain (cerebrum), neurophysiology, quantitative EEG.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Багірова Р.М. Морфофункціональні особливості механізмів формування гіпокампального ритма: автореф. д.б.н. Баку: Ін-т фізіології ім. Караєва / Р.М.Багірова - Б., 2006. - 41с.
2. Болдырева Г.Н. Электрическая активность мозга человека при поражении диэнцефальных и лимбических структур. - М.: Наука, МАИК «Наука/Интерпериодика», 2000. - 181 с
3. Болдырева Г.Н. Роль регуляторных структур в формировании ЭЭГ человека / Г.Н.Болдырева, Е.В.Шарова, И.С.Добронравова // Физиология человека. — 2000. — № 5 — с.19-34.,
4. Брагина Н. Н. Функциональные асимметрии человека / Н. Н.Брагина, Т. А.Доброхотова— 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1988. — 240 с.
5. Вассерман Е.Л. Фрактальная динамика электрической активности мозга / Е.Л.Вассерман, Н.К.Карташев, Р.И.-Полонников - Санкт-Петербург, Наука. - 2004. - 207с.
6. Возможности и ограничения классических и современных методов анализа ЭЭГ / Г. А. Щекутьев, Г. Н. Болдырева, П. Е. Вольнский, Е. Л. Машеров // Количественная ЭЭГ и нейротерапия : материалы Всерос. науч.-практ. конф. — СПб. : Человек и здоровье, 2007. — С. 110.
7. Гнездицкий В. В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография / В. В. Гнездицкий. ? Таганрог : изд-во ТГРУ, 2000. - 636 с.
8. Гриндель О. М. Введение в клиническую ЭЭГ / О. М. Гриндель, О. Б. Сазонова // Нейрофизиологические

- исследования в клинике. - М.: Антидор, 2001. - С. 13-16.
9. *Гриндель О.М.* ЭЭГ при черепно-мозговой травме / О.М.Гриндель, Е.В.Шарова - в кн. Нейрофизиологические исследования в клинике. Москва, Антидор, 2001, с. 78-86.
  10. *Гриндель О. М.* Методы математического анализа ЭЭГ / О. М. Гриндель, Е. Л. Машеров, В. Г. Воронов // Нейрофизиологические исследования в клинике. - М.: Антидор, 2001. - С. 24-38.
  11. *Гусельников В.И.* Электрофизиология головного мозга (курс лекций) / В.И. Гусельников. - М.: Высшая школа, 1975. - 423 с.
  12. *Добронравова И. С.* Реорганизация электрической деятельности мозга человека при угнетении и восстановлении сознания (церебральная кома): дис. ... д-ра биол. наук : 03.00.13 / Ирина Сергеевна Добронравова. - М., 1996. - 76с., ил.
  13. *Думенко В.Н.* Высокочастотные компоненты ЭЭГ и инструментальное обучение / В.Н. Думенко - Москва: Наука, 2006. - 150с.
  14. *Жаворонкова Л.А.* Правши-левши (межполушарная асимметрия электрической активности мозга человека) / Л.А. Жаворонкова - Москва: Наука, 2006. - 221 с.
  15. *Зенков Л.Р.* Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии) / Л.Р. Зенков - Таганрог, 1996. - 358 с.
  16. *Зенков Л. Р.* Функциональная диагностика нервных болезней : рук. для врачей / Л. Р. Зенков, М. А. Ронкин. - М.: МЕДпресс-информ, 2004. - С. 384-433.
  17. *Зорин Р. А.* Изучение межполушарной когерентности альфа-ритма у пациентов с болезнью Паркинсона / Р. А. Зорин // Количественная ЭЭГ и нейротерапия : материалы Всерос. науч.-практ. конф. - СПб.: Человек и здоровье, 2007. - С. 36.
  18. *Иванов Л. Б.* Прикладная компьютерная электроэнцефалография / Л. Б. Иванов. - 2-е изд. перераб. и доп. - М., 2004. - 352 с.
  19. *Изнак А.Ф.* Нейрофизиология в психиатрии - в кн. Общая психиатрия (под ред. А.С.Тиганова) / А.Ф. Изнак. - М.: Медицина, 1999. - с. 126-139.
  20. *Изнак А.Ф.* Количественные и топографические ЭЭГ-корреляты дисфункции некоторых мозговых систем при психических расстройствах / А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак // Всероссийская научно-практическая конференция «Количественная ЭЭГ и нейротерапия»: материалы - СПб.: Изд-во «Человек и здоровье», 2007. - С. 41.
  21. Исследование генеза патологических паттернов ЭЭГ при опухолевом и травматическом поражении мозга человека / Г.Н.Болдырева, Е.В. Шарова, Ю.М. Коптелов [и др.] // Журн. Физиология человека. - 2005. - Т. 31. - № 1. - С.24-32.
  22. *Казаков В.Н.* Физиологические основы функциональных методов исследований. Пособие для студентов высших медицинских учебных заведений / В.Н.Казаков, Б.Б. Ивнев, Л.В. Натрус. //Д.: Вебер, 2007. - 187 с.
  23. *Кропотов Ю. Д.* Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия / Ю. Д. Кропотов. - Донецк: изд-во Заславский А. Ю., 2010. - 512 с.
  24. *Мачинская Р.И.* Нейрофизиологические механизмы произвольного внимания (аналитический обзор) / Р.И. Мачинская // Журн. Высш.нervн.деят. - 2003. - т.53. - №2. -С. 133-150.
  25. Межцентральные отношения ЭЭГ как отражение системной организации мозга человека в норме и патологии / Г. Н. Болдырева, Л. А. Жаворонкова, Е. В. Шарова, И. С. Добронравова // Журн. высшей нервной деятельности. - 2003. - Т. 53, № 6. - С. 1093-1099.
  26. *Острова Т. В.* Алгоритм диагностики реактивности ЦНС методами штучного интеллекту / Т. В. Острова, В. І. Черний, А. І. Шевченко. - Донецьк : ІПШІ МОНУ і НАНУ «Наука і освіта», 2004. - 180 с.
  27. Опыт сопоставления особенностей ЭЭГ и топографии поражения при тяжелой черепно-мозговой травме / Е.В. Шарова, А.Н. Шепетков, О.С. Зайцев, А.В. Ошоров [и др.] // Успехи современного естествознания. - 2004. - №6, приложение1, т.2 (Материалы XII Международной конференции «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии», Украина, Гурзуф, 2004г.) С. 176-177.
  28. Особенности биоэлектрической активности мозга при посттравматическом корсаковском синдроме / Е.Р. Образцова, Е.В. Шарова, О.С. Зайцев, В.Г. Воронов [и др.] // Ж.Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2003, Т.103, N 8 стр.59-65.
  29. Основы компьютерной биostatистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStst / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко, О.А. Панченко. - Д.: Папакица Е.К. 2006. - 214 с.
  30. Оценка реакций мозга человека на сенсорные воздействия воздействия (пилотные исследования здоровых испытуемых) / Г.Н. Болдырева, В.Н. Корниенко, Е.В. Шарова, И.Н. Пронин [и др.] // Доклады Академии Наук, 2007, том 416, №3, с. 426-429.
  31. *Панюшкина С. В.* Электроэнцефалографические закономерности динамики нейромедиаторных процессов у больных с невротическими расстройствами : (патогенетические и фармакотерапевтические аспекты) : автореф. дис. на соиск. ученой степ. д-ра мед. наук : спец. 14.00.18 «Психиатрия» / С. В. Панюшкина. - М., 2000. - 36 с., ил.
  32. *Русинов В.С.* Биопотенциалы мозга человека / В.С. Русинов, О.М. Гриндель, Г.Н. Болдырева - Математический анализ. - М.: Медицина, 1987. - 256 с.
  33. *Фокин В. Ф.* Энергетическая физиология мозга / В. Ф. Фокин, Н. В. Пономарева. - М., 2003. - 287 с.
  34. *Цыган В. Н.* Электроэнцефалография / В. Н. Цыган, М. М. Богословский, А. В. Миролюбов. - СПб., 2008. - 187 с.
  35. *Черний Т. В.* Використання кількісного аналізу ЕЕГ-патернів для оцінки зональних відмінностей основних ритмів електроенцефалограм, що укладаються в поняття «норма» / Т. В. Черний // Архів клінічної та експериментальної медицини. - 2008. - Т. 17., № 2. - С. 151-158.
  36. *Черний Т.В.* ЭЭГ-предикторы нейромедиаторной и нейроглиальной активности у здоровых добровольцев / Т.В. Черний, М.А. Андропова - Питання експериментальної та клінічної медицини. - 36. статей. - вип. 18. - т.4. - Донецьк. - 2013. - С. 211-218.
  37. *Черний Т.В.* Кластерный (нейросетевой) анализ показателей когерентности ЭЭГ мозга человека, укладывающейся в понятие «норма» / Т.В. Черний, М.А. Андропова - Питання експериментальної та клінічної медицини. - 36. статей. - вип. 17. - т.3. - Донецьк. - 2013. - С. 253-260.
  38. *Черний Т.В.* Клинико-неврологические и нейрофизиологические аспекты болезни Паркинсона и дисциркуляторной энцефалопатии с паркинсоническим синдромом / Т.В. Черний, Бубликова А.М., М.А. Андропова - Питання експериментальної та клінічної медицини. - 36. статей. - вип. 19. - т.5. - Донецьк. - 2014. - С. 112-118.
  39. *Шарова Е. В.* Современные возможности ЭЭГ в анализе функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга / Е. В. Шарова // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. - 2009. - Т. 5, № 1-2. - С. 49-58.
  40. *Шарова Е.В.* Компенсаторные реакции головного мозга при остром стволовом повреждении / Е.В. Шарова, М.А.Новикова, М.А.Куликов. - Синтег, Москва, 2009, 220с.
  41. *Шитов А.Б.* Разработка численных методов и программ, связанных с применением вейвлет-анализа для моделирования и обработки экспериментальных данных: дис. на соиск. ученой степ. кандидата физ.-мат. наук. Иваново (ИГУ) / А.Б.Шитов - 2001. - 125 с.
  42. ЭЭГ и ВП в прогнозировании развития посттравматических бессознательных состояний после тяжелой травмы мозга / Е.В. Шарова, О.С. Зайцев, Г.А.Щекутьев [и др.] // Нейронауки: теоретические и клинические аспекты (Украина) 2008, т.4, №2, с. 82-89.
  43. Caspers H (Ed) Handbook of EE Gand Clin. Neurophysiol. - 1979. -v. 10. -partA. -p.123.
  44. Cortical and Subcortical correlates of electroencephalographic alpha rhythm modulation / V.Feige, K. Scheffler, F.Esposito [et al.] // J.Neurophysiol. - 2005. - V.93. -P.2864-2872.
  45. Neurophysiological assessment of Alpha Pattern Coma / Obeso J.A., Iragui M.J. [et al.] // J.Neurol.Neuroserg. Psychiat. - 1980. - V. 43. - N1. - P.63-67.

Надійшла до редакції: 20.05.2014



## ПИТАННЯ ВИЩОЇ ОСВІТИ

І.Ф. Хурані

## ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ ОНКОЛОГІЇ У ВИЩИХ НАВЧАЛЬНИХ МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДАХ УКРАЇНИ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, Україна

**Реферат.** Робота присвячена аналізу проблем і недоліків викладання онкології у вищих навчальних медичних закладах України. Узагальнено досвід викладання онкології та недоліки програми підготовки студентів. Визначено шляхи оптимізації викладання онкології в медичних вузах України в умовах переходу до болонського процесу.

**Ключові слова:** онкологія, викладання, болонський процес

Враховуючи соціальну значимість проблеми захворюваності на злоякісні новоутворення, які протягом останніх років стійко займають другу позицію у структурі причин смертності населення України, ми переконані в тому, що викладання онкології у медичних ВНЗ України має бути пріоритетним напрямком, як у системі вищої професійної медичної освіти, так і на рівні післядипломної підготовки лікарів різного профілю.

Головною метою фахової діяльності лікаря є збереження та захист життя й здоров'я людини, профілактика захворювань, відновлення здоров'я, полегшення страждань невиліковних хворих. Лікар несе всю повноту відповідальності за свої рішення та дії, тому повинен систематично професійно удосконалюватись, використовувати в своїй діяльності найбільш ефективні, новітні досягнення медичної науки. Все це потребує від вищої медичної школи концентрації зусиль на підготовці гуманного, високоморального і в той же час, висококваліфікованого фахівця. У зв'язку з цим впровадження в медичних вузах України кредитно-модульної системи навчання відіграє неабияку роль [6].

На сучасному етапі розвитку суспільства всі структурні, кадрові, освітянські та інші перетворення у рамках реформи, повинні бути направлені на постійне підвищення якості надання медичних послуг населенню.

Метою нашої роботи було проаналізувати проблеми викладання онкології у вищих навчальних медичних закладах України та визначити шляхи його оптимізації в умовах переходу до виконання положень Болонської декларації.

Злоякісні новоутворення залишаються однією з нагальних медичних і соціальних проблем людства, щорічно у світі виявляється більше 12 мільйонів нових онкологічних хворих. Протягом найближчих 15-20 років ця цифра може подвоїтися. Україна входить у десятку країн світу з найбільш високою захворюваністю на злоякісні новоутворення – близько 160 тисяч хворих на рік, до 2020 р. практично кожен четвертий

українець буде хворіти на злоякісне новоутворення [1, 11]. Після серцево-судинної патології рак є другою за частотою причиною смертності населення нашої країни, тому сімейний лікар і взагалі лікар будь-якої спеціальності обов'язково зіткнеться з онкологічною патологією у своїй повсякденній практиці [16].

Відсутність загальнодержавних програм скринінгу і профілактики основних форм злоякісних пухлин призводить до пізнього виявлення онкологічної патології. Нехтування передракових станів і своєчасним оздоровленням хворих з доброякісними пухлинами, як наслідок, також приводить до подальшого зростання онко-захворюваності [9].

В умовах постійного зростання вимог до якості навчання та підготовки кваліфікованих фахівців, зокрема онкологів, важливе значення має активний пошук нових форм та методів вищої медичної освіти, які допомогли б максимально наблизити підготовку студентів як спеціалістів за міжнародними стандартами. Науково-технічний прогрес вимагає суттєвого вдосконалення форм викладання, розробки складних навчальних програм, подачі для засвоєння великого об'єму інформації на більш високому якісно новому рівні. З метою оптимізації навчального процесу доцільним є широке застосування технічних засобів навчання [2].

Нинішній незадовільний стан ранньої діагностики онкологічних захворювань ставить перед нами завдання виховання у майбутніх лікарів насамперед – онкологічної настороженості, яка має базуватися на чіткому уявленні про поширеність онкологічних захворювань, знанні причин їх виникнення та клінічних проявів у найбільш ранніх стадіях [12]. Студенти повинні знати, що більшість онкологічних захворювань на ранніх стадіях протікають без специфічних клінічних симптомів і для їх своєчасного виявлення необхідна активна додаткова лабораторна та інструментальна діагностика. Студенти повинні знати, що раннє виявлення злоякісного процесу є запорукою повного вилікування хворого, в той час як діагностика за «принципом звернення», заснована на клінічних проявах раку, призводить до виявлення, в основному поширених і занедбаних форм злоякісних новоутворень, лікування яких складне, дуже затратне і не завжди ефективне [1, 10]. Саме тому в нових міжфакультетських підручниках «Вибрані лекції з клінічної онкології», «Лекції з клінічної онкології» і «Онкологія», особливу увагу приділено питанням профілакти-

ки, методам сучасної доклінічній та ранньої діагностики раку.

Проблема якості навчання – це складна проблема і остаточно не вирішена. Особливого значення вона набуває в процесі навчання студентів-медиків. Якість освіти займає провідне місце серед ключових питань підготовки медичних кадрів. Вища медична школа України накопичила і зберігає багаті традиції підготовки лікарів. Вона вимагає балансу між нововведеннями і традиціями старої “вітчизняної школи”, свободою вибору студентів і соціальною необхідністю [4].

Із переходом медичних вузів України до навчання за кредитно-модульною системою, якість підготовки студентів дещо знизилась, хоча головним завданням Болонського процесу є підвищення якості та конкурентоспроможності вищої освіти. Можливо це відбулось тому, що необхідність щоденного оцінювання студента призвела до того, що деякі викладачі вимагають від студента відтворення теоретичного матеріалу, а не оволодіння навичками самостійної творчої роботи. На наш погляд не слід сліпо копіювати методику і стандарти, запропоновані Болонською декларацією. У будь-якій ситуації треба виходити з національних інтересів і не втрачати здатність до критичної оцінки [14].

Відомо, що навчальний процес відбувається в органічному поєднанні трьох складових: студент, викладач, умови навчання та середовища, у якому проводиться підготовка. У цьому аспекті вважаємо, що головною та визначальною складовою цього процесу варто вважати суб'єкт навчання – особистість того, хто бажає оволодіти фахом лікаря. Болонська система навчання передбачає оцінку студента за індивідуальну творчу самостійну роботу, яка в наших вузах не набула особливої популярності [2, 13].

Із переходом на кредитно-модульну систему навчання, у вищих навчальних медичних закладах, виникає низка додаткових труднощів для викладача-клініциста. Викладачі на клінічних кафедрах, витрачають багато часу на прийом відробок, складання модулів, математичні розрахунки, заповнення численної методичної і звітної документації, яка до того ж, часто дублюється, що призводить до зменшення часу для виконання педагогічної, наукової та лікувальної роботи. Контроль теоретичних знань займає більшу частину практичного заняття, мета якого – оволодіння практичними навичками та вміннями. Велика кількість студентів у групах і необхідність перевірки письмових тестових завдань не лише скорочує час для виконання практичної роботи, але й забирає у викладача час для належного контролю якості виконання практичної роботи. Проведення практичних занять в клініці зі студентами вимагає постійної присутності викладача при роботі студента біля ліжка хворого [15].

Не дивлячись не усе перераховане, впровадження західного досвіду підготовки лікарів свідчить про те, що ефективними методами навчання майбутнього висококваліфікованого

спеціаліста є виховання викладачами та самовиховання студентів з використанням у навчанні досягнень відео- та телекомунікації, комп'ютерних технологій, фантомних класів, тренажерів, муляжів, які створюють оптимальні умови для вивчення клініко-патогенетичних питань захворювання, вдосконалення лікувальних та діагностичних маніпуляцій.

Комп'ютеризація навчального закладу дозволяє зацікавити студентів вивчати дисципліну, поширює можливість отримання навчальної та наукової інформації. За допомогою різноманітних комп'ютерних програм створюються умови для моделювання клінічних ситуацій (задач), які максимально наближені до практичних та реальних ситуацій. Ситуаційні задачі відображають реальне життя і вони скопійовані зі звичайних випадків, які часто зустрічаються у лікарській практиці. Слід зазначити, що ситуаційні задачі можуть бути використані студентами для самостійної роботи під час підготовки до занять та підсумково-модульних контролів.

Особлива увага приділяється набуттю студентами практичних навичок. Обстеження онкологічного хворого студентами є невід'ємною частиною підготовки сучасного лікаря. Аналіз різних клінічних ситуацій при порівнянні дозволяє значно поліпшити потенційні можливості навчання. Пізнавальна активність та клінічне мислення студентів підвищується при аналізі конкретної ситуації за участю викладача [5].

Використання комп'ютерних технологій у навчальному процесі є допомогою для доброго розуміння навчального матеріалу, поліпшення ініціативності студентів на заняттях, самостійності та оригінальності їх поглядів, вміння аналізувати та оцінювати ситуації, бачення проблеми та шляхів її розв'язання [14].

На кафедрі променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, згідно навчальної програми з онкології заняття з тем: рак шлунка, підшлункової залози та нирки, а також лімфому проводяться з використанням комп'ютерної навчальної програми «СКІФ» у Центрі підготовки лікарів ВНМУ ім. М.І.Пирогова. Створено банк відеоматеріалів з різних онкологічних захворювань, вивчення яких передбачено навчальною програмою. Розроблено комп'ютерну програму, до якої ввійшло більш 300 рентгенограм, СКТ, МРТ, сонограм та скенограм. Створено фотоальбом, в якому є більш 200 фотографії з різними пухлинами зовнішньої локалізації. При цьому було використано виключно власний матеріал, накопичений співробітниками нашої кафедри [15].

Забезпечення найвищого рівня підготовки студентів у наших вузах є справою честі кожного викладача і сприяє становленню престижу української професійної медичної освіти в світовому масштабі.

Важливий розділ навчальної програми – оволодіння студентами практичними навичками доцільно викладати як єдину методику комплексного первинного обстеження хворого, спрямо-

ваного на виявлення ознак пухлинної патології. Тому студенти, насамперед, повинні знати алгоритм обстеження хворого (скарги, анамнез, огляд, інструментальні методи обстеження), розуміти на що слід звернути увагу при наявності тих чи інших скарг, і, вже потім, демонструвати володіння практичними навичками, передбаченими програмою. Відпрацювання конкретних практичних навичок має починатися з вивчення методики їх виконання, показань і протипоказань до них і, тільки після цього, можливо практичне виконання маніпуляції на хворому, з його згоди, за обов'язкової участі викладача та дотримання всіх етичних норм [10].

Написання медичної картки стаціонарного хворого слід розглядати як підсумкове завдання у вирішенні якого студент демонструє основні знання і навички в питаннях обстеження хворого, формулювання діагнозу, диференціальної діагностики, тактики лікування та оформлення медичної документації.

Що стосується питань деонтології, то окреме заняття для їх розгляду не передбачено, але їх обговорення необхідно проводити на кожному занятті, а викладач в ході заняття, під час курації хворих і при проведенні методів обстеження повинен демонструвати дотримання всіх деонтологічних принципів [3, 8].

З введенням нової програми змінилася методика оцінки знань, передбачається, що щоденний тестовий контроль дасть можливість більш об'єктивно оцінювати рівень засвоєння студентами програми. Не будемо приховувати побоювань щодо того, що кількість оцінок чи «балів» не завжди відображають дійсний рівень підготовки студентів. Цілком очевидно, що тести повинні постійно оновлюватися, доцільно постачати студентів подібними тестами для самопідготовки, нові і найбільш складні тести необхідно розбирати на практичних заняттях. Ми виходимо з того, що критерієм успішності студента є не тільки рівень знань і засвоєння практичних навичок, а й здатність застосувати ці знання в клінічній практиці. Тому викладач завжди повинен перевіряти дійсний рівень підготовки студентів в ході практичного заняття, курації хворих [13].

В цілому, успішне вирішення проблем пов'язаних з підготовкою студентів з онкології, представляється можливим за таких умов:

визначаючи мету і методику викладання онкології ми повинні виходити з реальних потреб охорони здоров'я населення;

для забезпечення максимального доступу до джерел інформації необхідно забезпечити студентів різноманітними підручниками та навчальними посібниками, які повністю відповідають навчальній програмі.

Ми вважаємо необхідною умовою успішного викладання онкології на сучасному рівні, є забезпечення студентів сучасними підручниками та навчальними посібниками, методичними рекомендаціями, електронними засобами навчання. У цьому плані опорною кафедрою онкології Донецького національного медичного університету

ім. М.Горького з іншими кафедрами онкології вищих навчальних медичних закладів України вже видані міжкафедральні підручники «Вибрані лекції з клінічної онкології», «Лекції з клінічної онкології» «Онкологія».

Проблема вдосконалення викладання і підвищення якості практичної підготовки студентів прямо пов'язана з організацією роботи клінічних баз. Чи не є секретом, що в останні роки в ряді онкологічних диспансерів, які є клінічними базами кафедр онкології, відсутнє взаєморозуміння між адміністрацією та керівництвом кафедр. Подібні проблеми досить широко поширені і виникають на різних за профілем клінічних кафедрах. В результаті погіршується якість підготовки студентів, лікарів та медичного обслуговування населення, тобто наноситься прямий збиток державним інтересам країни [7].

У зв'язку з цим, в плані вдосконалення системи вищої медичної освіти, вважаємо за необхідне чітко виконувати наказ МОЗ України стосовно організації лікувальної та наукової роботи у клінічних медичних закладах України. Ми вважаємо, що організація клінічної роботи повинна здійснюватися клініцистами – співробітниками кафедр, а адміністративне керівництво і менеджмент очолює головний лікар, який підпорядковується рішенням Ради клініки (що складається з представників адміністрації, кафедр, місцевих органів самоврядування).

Таким чином, активне впровадження основних теоретичних і практичних аспектів загальної та клінічної онкології, необхідних для своєчасної та правильної постановки діагнозу, дозволяє підвищити загальний рівень підготовки студентів, об'єктивно оцінити рівень отриманих ними знань. Практичні навички є основною складовою частиною методики обстеження онкологічного хворого, тому їх засвоєння студентами та молодими медиками є необхідним для підвищення якості надання медичної допомоги населенню України.

I.F. Hourani

### **Problems of oncology teaching in higher education medical institutions of Ukraine**

The research is dedicated to the analysis of the problems and drawbacks of oncology teaching in higher education medical institutions of Ukraine. The experience of oncology teaching and drawbacks of students' teaching were colligated. The ways of optimizing oncology teaching in higher education medical institutions of Ukraine in the transition to the Bologna Process were determined (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 105-108).

**Key words:** Oncology, teaching, Bologna process.

И.Ф. Хурани

### **Проблеми преподавания онкологии в высших учебных медицинских заведениях Украины**

Робота посвящена аналізу проблем и недостатков преподавания онкологии в высших учебных медицинских заведениях Украины. Обобщен опыт преподавания онкологии и недостатки программы подготовки студентов. Определены пути оптимизации преподавания онкологии в медицинских вузах Украины в условиях перехода к болонскому процессу (Университетская клиника. — 2014. — Т.10, №1. — С. 105-108)

**Ключевые слова:** онкология, преподавания, болонский процесс.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Бондар Г.В.* Онкологія / Г.В. Бондар, Ю.В. Думанський, О.Ю. Попович та ін. — К.: ВСВ «Медицина», 2013. — 544 с.
2. Впровадження нових методів навчання на кафедрі онкології / І.Ф. Хурані, О.Я. Какарькін, О.М. Печевистий, А.А. Ткач та ін. // Тези доповідей навчально-методичної конференції: “Шляхи удосконалення навчального процесу і необхідність впровадження нових підходів у роботі кафедр медичного університету в сучасних умовах”. — Вінниця. — 2014. — С. 258-259.
3. *Ганцев Ш.Х.* Онкологія. — М.: МІА, 2006. — 484 с.
4. *Йолтухівський М.В.* Роль міжнародного співробітництва в концепції розвитку медичної освіти в Україні / М.В. Йолтухівський, І.Ф. Хурані // Тези доповідей навчально-методичної конференції: “Концепція розвитку медичної освіти: національні особливості, потреби практичної охорони здоров'я”. — Вінниця. — 2008. — С. 38-39.
5. *Король Т.М.* Вчення про діагноз як важливий розділ біопсійного курсу для формування клінічного мислення у майбутніх лікарів / Т.М. Король // *Biomedical and biosociak anthropology.* - 2013. - № 20. - С. 156-159.
6. *Мороз В.М.* Зміст, цілі та принципи інтеграції системи вищої освіти в європейський простір / В.М. Мороз, М.В. Йолтухівський, І.Ф. Хурані // Тези доповідей навчально-методичної конференції: “Результати та перспективи реформування української медичної освіти в європейський освітній простір”. — Вінниця. — 2007. — С. 3-4.
7. *Мороз В.М.* Проблеми післядипломної освіти лікарів — іноземців з хірургічних дисциплін / В.М. Мороз, І.Ф. Хурані, О.Я. Какарькін // Тези доповідей навчально-методичної конференції: “Результати та перспективи реформування української медичної освіти в європейський освітній простір”. — Вінниця. — 2007. — С. 44-46.
8. *Нелюбіна Л.* Онкологія: деякі етичні аспекти // Лікар. — 2003. — № 4. — С.55-56.
9. *Ольховский В.К.* Лечение онкологических заболеваний / В.К. Ольховский. — Ростов-на-Дону.: «Феникс». — 2007. — 224 с.
10. Практичні питання викладання онкології в умовах України / Г.В. Богдар, Ю.В. Думанський, І.Є. Седаков [та ін.] // Науковий вісник Ужгородського університету. 2013. - випуск 2 (47). - С. 6-9.
11. Проблема професійного раку на Україні / Л.Н. Горбан, Е.П. Краснюк, А.В. Демещкая [и др.] // Матеріали II-го съезда онкологов и радиологов стран СНГ”. — Киев. — 2000.
12. *Семиглазов В.В.* Рак молочной железы / В.В. Семиглазов, Э.Э. Топузов. — М.: МЕДпресс-информ. — 2009. — 176с.
13. *Хурані І.Ф.* Проведення підсумкового модульного контролю з онкології в світлі прийняття етичного кодексу лікаря України / І.Ф. Хурані, О.Я. Какарькін, А.П. Ковальчук // Тези доповідей навчально-методичної конференції: “Впровадження новітніх медичних технологій в навчання і медичну практику в контексті кодексу лікаря України”. — Вінниця. — 2010. — С. 30-32.
14. *Хурані І.Ф.* Шляхи удосконалення практичної підготовки студентів під час переходу на європейську систему навчання / І.Ф. Хурані, О.Я. Какарькін // Матеріали всеукраїнської навчально-наукової конференції “Досвід та проблеми впровадження кредитно-модульної системи навчання у вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладах України”. — Тернопіль. — 2008. — С. 130.
15. Якість підготовки іноземних студентів в умовах кредитно-модульної системи / І.Ф. Хурані, О.Я. Какарькін, О.М. Печевистий, Т.В. Ткачук та ін. // Тези доповідей навчально-методичної конференції: “Шляхи удосконалення навчального процесу і необхідність впровадження нових підходів у роботі кафедр медичного університету в сучасних умовах”. — Вінниця. — 2014. — С. 257-258.
16. American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects / J. Carver, C. Shapiro, Andrea Ng et al. // *Journal of Clinical Oncology.* — 2007. — Vol. 25, No 25. — P. 3991-4008.

*М.П. Гребняк, С.А. Щудро<sup>1</sup>, Н.Г. Мікрюкова, І.І. Грищенко, В.В. Ніколаєнко, В.О. Сімакопуло*

**ОПТИМІЗАЦІЯ НАВЧАННЯ З ПРОФІЛАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ**

*Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна,  
Дніпропетровська державна медична академія, Україна<sup>1</sup>*

**Реферат.** З метою пошуку заходів підвищення якості підготовки студентів у медичному університеті проаналізовано галузеві стандарти вищої освіти та навчальні програми. Обґрунтована концепція оптимізації навчального процесу в медичному вузі з профілактичної медицини. Її основними блоками є: «Функції педагогіки», «Принципи вищої освіти», «Дидактичні принципи», «Інструменти ECTS», «Рівні модуля», «Інтерактивні методи навчання», «Оцінка ефективності навчання».

**Ключові слова:** навчальний процес, профілактична медицина, оптимізація

До стратегічних напрямків охорони здоров'я відноситься створення умов для його збереження та зміцнення. В свою чергу формування здоров'я можливе лише при ефективному використанні сучасних технологій профілактичної медицини. Саме тому медична освіта повинна бути зорієнтована на таку організацію підготовки фахівців в галузі охорони здоров'я, яка забезпечує гарантований рівень профілактики захворювань в сучасних умовах. Його реалізація передбачає підготовку фахівців з необхідним об'ємом теоретичних знань, практичних навичок та вмінь, що здатні приймати ефективну участь у реформуванні системи охорони здоров'я [1, 3-5].

Пріоритетним напрямком поліпшення якості освіти, тобто збалансованої відповідності вищої освіти різноманітним цілям, потребам та вимогам суспільства, є оптимізація навчально-виховного процесу у медичному вузі.

Мета дослідження полягала в обґрунтуванні концепції оптимізації навчального процесу в медичному вузі з профілактичної медицини.

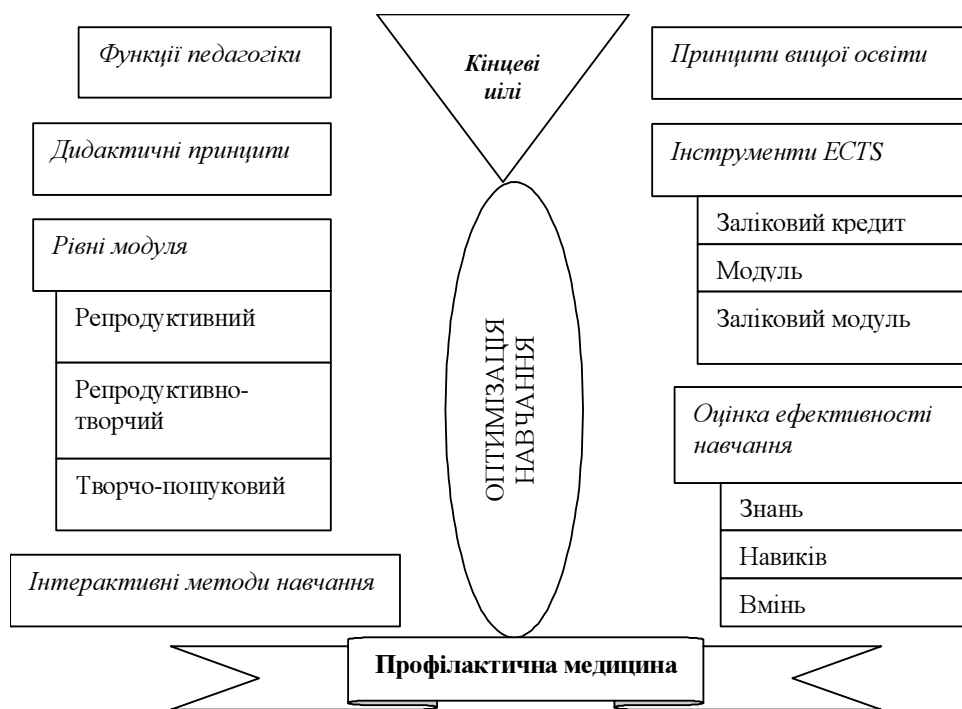
**М а т е р і а л**

**т а м е т о д и**

Проаналізовано «Освітньо-професійні програми підготовки спеціаліста» та «Освітньо-кваліфікаційні характеристики» галузевих стандартів вищої освіти, навчальні програми та навчальні плани за 2008-2012 рр. У роботі використано метод системного аналізу (для вивчення етапів розвитку системи вищої освіти), концептуального моделювання (для обґрунтування місця і ролі нових організаційних технологій забезпечення якості навчального процесу) та статистичні методи.

**Результати та обговорення**

Установлено, що в сучасний період особливостями навчально-виховного процесу є: дефіцит аудиторних занять, великий обсяг матеріалу для самостійного вивчення (об'ємні списки основної та додаткової літератури), виконання творчих завдань, розуміння сучасних психолого-педагогічних та професійних понять; використання знань та вмінь в соціальних і ділових стосунках; значний об'єм самостійної навчально-пізнавальної діяльності, спрямованої на опрацювання різних наукових джерел; уміння творчо опрацювати інформацію; гнучкість; впевненість у застосу-



**Рис.** Концептуальна модель оптимізації навчання

ванні знань у нестандартних умовах; уміння використання сучасних інформаційних технологій. Вкрай негативним є те, що стресогенна дія навчального навантаження відбувається на тлі соціально-економічних негараздів та перманентного реформування системи. Значні денні, тижневі та річні навантаження суттєво знижують працездатність і спричиняють різноманітні патологічні стани організму студентів.

Враховуючи особливості сучасного навчально-виховного процесу та запити реформаторської системи охорони здоров'я розроблена концептуальна модель оптимізації навчання з проблем профілактичної медицини (рис.). Вона складається із наступних блоків: «Функції педагогіки», «Принципи вищої освіти», «Дидактичні принципи», «Інструменти ECTS», «Рівні модуля», «Інтерактивні методи навчання», «Оцінка ефективності навчання».

Блок «Функції педагогіки вищої школи» включає в себе наступне: аналітично-теоретичний аналіз педагогічних процесів та явищ (встановлення причинно-наслідкових зв'язків між ними, узагальнення педагогічного досвіду у контексті світових освітніх процесів); проектно-конструктивна функція (об'рунтування та розробка інноваційних технологій навчання, упровадження результатів науково-педагогічних досліджень на засадах новітніх інформаційних та освітніх технологій; проектування та організація підготовки спеціалістів за різними формами модернізації змісту навчальної дисципліни); прогностично-наукове об'рунтування цілепокладання (планування і організація навчально-виховного процесу, визначення стратегії і пріоритетів у підготовці фахівців вищої кваліфікації).

Блок «Принципи вищої освіти» включає в себе 6 принципів. Особистісно орієнтоване навчання – перетворення студента з об'єкта в суб'єкт навчальної роботи, забезпечення становлення професійних рис та гармонійного розвитку студента на основі перетворення особистісно-суспільних цілей на дієвий внутрішній стимул професійного становлення з врахуванням їх індивідуальних особливостей і ціннісних орієнтацій. Професійна спрямованість навчального процесу та інтеграція навчання з наукою і практикою – формування системи науково-професійних знань і практичних умінь та навичок (ЗУН) на основі вивчення новітніших наукових здобутків і інноваційних інформаційних технологій. Мобільність університетської освіти – система дистанційної освіти, забезпечення різноманітних освітніх запитів, постійне оновлення та корекція освітніх програм та навчальних планів. Використання модульних технологій навчання та залікових освітніх одиниць. Гнучкість системи освіти – модернізація системи вищої освіти на засадах варіативності та саморегуляції, адаптації до вимог суспільства, прогнозування попиту суспільства на підготовку фахівців. Безперервність освіти – постійна оновлюваність знань на основі концепції «навчання впродовж усього життя». Комплексність освіти – поєднання навчальної, виховної, науково-дослідної та культурної діяльності.

Блок «Дидактичні принципи» включає в себе наступне: органічна єдність теоретичної та практичної підготовки фахівців; систематичність та послідовність навчальної діяльності, активність; творча самостійність студентів та їх відповідальність за результати навчально-пізнавальної діяльності; ґрунтовність ЗУН і розвиток розумових сил студентів; наочність навчання.

Органічна єдність теоретичної та практичної підготовки фахівців – набуття вмінь застосовувати отримані знання в практичній діяльності. Систематичність та послідовність навчальної діяльності – формування системи знань з опорою на раніше пройдене, міжпредметні зв'язки і цілеспрямованість самостійної роботи. Активність, творча самостійність студентів та їх відповідальність за результати навчально-пізнавальної діяльності – активне й свідоме засвоєння ЗУН студентами як суб'єкта творчої пізнавальної діяль-

**Таблиця.** Обсяг навчальних годин з гігієни та екології при підготовці фахівців кваліфікації лікар (VI курс)

Спеціальність	Всього	Аудиторних	Кредит ECTS
Лікувальна справа	68	40	2,27
Медико-профілактична справа	405	270	13,5
Педіатрія	68	40	2,27

ності. Ґрунтовність знань, умінь та навичок і розвиток розумових сил студентів – забезпечення тривалого і свідомого відтворення у пам'яті набутих ЗУН шляхом повторення, закріплення і їх застосування на основі формування позитивної мотиваційної настанови. Наочність навчання – поєднання конкретного і абстрактного у навчальному процесі на основі демонстрації предметів, процесів, моделей.

Кредитно-модульна система базується на ECTS (Європейська система перерахування кредитів). До її головних інструментів відносяться заліковий кредит, модуль і змістовний модуль. Заліковий кредит – завершена академічна частина навчання студентів з аудиторної, самостійної та індивідуальної роботи, що виражається в залікових одиницях трудомісткості. Змістовний модуль – поєднані відповідними методами навчання та ознаками змісту елементи навчальної дисципліни. Модуль – завершена частина освітньо-професійної програми у вигляді лекцій, практичних занять, самостійної роботи.

При аналізі навчальних програм вищих медичних закладів освіти III-IV рівня акредитації встановлено вкрай низький обсяг залікових кредитів (табл.) за спеціальностями 7.110101 «Лікувальна справа», 7.110104 «Педіатрія» та 7.110105 «Медико-профілактична справа».

Протягом перших п'яти років навчання в медичному університеті із 300 кредитів на вивчення гігієни, екології та епідеміології виділено лише 8,0 кредитів. Між тим, одним із найактуальніших питань сучасної охорони здоров'я держави є удосконалення системи профілактичної медицини [2, 7, 8].

Заліковий кредит для лікувальної справи на VI курсі включає 6 змістовних модулів («Загальні питання гігієни та екології», «Комунальна гігієна», «Гігієна харчування», «Гігієна праці», «Гігієна дітей та підлітків», «Радіаційна гігієна». При цьому на змістовний модуль відводиться від 3,6 до 7,2 годин практичного заняття.

Галузеві стандарти для спеціальності: «лікувальна справа» регламентують наступні кінцеві цілі профілактичної медицини: «Аналізувати стан навколишнього середовища та вплив його факторів на здоров'я різних груп населення» (ПП-003, ПП-007, ПП-010, ПП-048), «Об'рунтувати гігієнічні заходи з профілактики захворювань інфекційного походження» (ПП-012), «Планувати заходи по дотриманню здорового способу життя, особистої гігієни та впроваджувати їх в практику охорони здоров'я» (ПП-012, ПП-010, ПП-071), «Планувати організаційні і змістовні заходи щодо запобіжного та поточного санітарного нагляду» (ПП-013, ПП-045).

До одного із визначальних чинників оптимізації підготовки фахівців з питань профілактичної медицини відносяться тривалість та періодичність підкріплення в процесі навчання професійних знань, умінь та навичок [2, 7, 8]. Відомо, що їх система поступово накопичується в процесі довготривалого практичного досвіду. Вкрай негативним є те, що прийнятий навчальний план не надає студентам такої можливості (лише III та VI курсах). Тому для самооцінки знань та умінь, необхідно забезпечити діагностування рівнів модуля.

В навчальному процесі підготовка студентів диференціюється на три рівні. Репродуктивний – знання основного матеріалу, уміння його застосування для виконання елементарних завдань за взірцем (копіювання); володіння науковим термінологічним словником. Репродуктивно-творчий – самостійний аналіз основного та додаткового матеріалу, уміння порівняння знань та систематизація інформації. Творчо-пошуковий – самостійний пошук інформації, підготовка наукових доповідей та рефератів на вказану тему (індивідуальні творчі завдання), самодіагностування знань та умінь.

Одне із чільних місць в оптимізації навчального процесу займають інтерактивні методи, які полягають в активній взаємодії рівнозначних суб'єктів навчання (викладача і студента) з метою формування навичок і вмінь при моделюванні професійних ситуацій. Інтерактивні методи розширюють пізнавальні можливості студентів у здобуванні, аналізі та застосуванні інформації, розвивають професійну компетентність з предмету [3, 6]. До основних інтерактивних технологій навчання відносяться: малогрупова робота студентів («пресметод», «мікрофон»), групові

тренінги, «мозкова атака», дидактичні ігри, метод кейсів, рольові ігри.

Малогрупова робота студентів спрямована на взаємонавчання, аргументацію своїх думок, формування вмінь. Зокрема, етапами «пресметоду» є: позиція, об'рунтування, фактологічна аргументація, висновки. Групові тренінги за допомогою активних групових методів навчання і консультації зорієнтовані на навчання професійним вмінням і адаптації до виробничої ролі. Груповий тренінг складається із організаційної, основної (дискусія, рольова гра, мозковий штурм, вирішення ситуаційних завдань, обговорення проблеми) і заключної частини.

Метод «мозкової атаки» (брейнстормінг) базується на виявленні та співставленні індивідуальних суджень студентів, розгляданні всього спектру ідей з вирішення проблеми, конструктивне оцінювання обраних варіантів, вибору об'рунтованого рішення. Цей метод складається із наступних етапів: проблеми, тренувальна розминка, безпосередній штурм висунутої проблеми, сумісна оцінка ідей, сумісне обговорення кращих ідей, прийняття колективного рішення.

Дидактична гра – цілеспрямована організація навчально-ігрової взаємодії суб'єктів навчання шляхом моделювання професійної діяльності фахівців, тобто студенти відпрацьовують елементи професійної діяльності в умовах, близьких до реальних. В дидактичних іграх виділені наступні етапи: підготовчий, ознайомлення з ситуацією, дискусія з шляхів вирішення ситуації, прийняття рішення.

Ефективність навчального процесу оцінюється за критеріями результатів засвоєння знань, вмінь та навичок. Вихідним етапом є оцінка знань за наступними ознаками: глибиною (кількість усвідомлених суттєвих зв'язків знання із співвіднесеними); системністю (усвідомлена система знань у структурі наукового знання); дієвістю (готовність та вміння використовувати знання як в типових, так і в проблемних ситуаціях), усвідомленістю (розуміння зв'язків між знаннями, шляхів їх отримання та використання). Зокрема, глибина знань оцінюється наступними рівнями:

впізнання (поверхневі знання щодо об'єкту або процесу, відрізнення типових об'єктів від інших);

репродуктивний (визначення поняття, вибір певного об'єкту чи явища за специфічними ознаками);

продуктивний (розуміння морфологічних і функціональних залежностей між явищами, розкриття причинно-наслідкових зв'язків, використання знань для вирішення практичних завдань);

трансформації (використання нових методів і прийомів для вирішення проблемних завдань, цілеспрямоване використання знань для вирішення творчих завдань).

Таким чином, сучасними особливостями навчального процесу в медичному вузі є дефіцит аудиторних занять, великий обсяг самостійної навчально-пізнавальної діяльності, виконання

завдань творчого характеру, інтенсифікація навчального процесу, використання новітніх інформаційних технологій. Підвищення якості підготовки спеціалістів можливе лише з системних позиційна засадах концептуальної моделі оптимізації навчання.

N.P. Grebnyak, S.A. Shchudro, N.G. Mikryukova,  
I.I. Grishchenko, V.V. Nikolaenko, V.A. Simakopulo

### **Training optimization in preventive medicine**

The standards of higher education and curricula were analyzed to find measures to improve the quality of students' training at the Medical University. Conception of training optimization in medical institute of higher education in preventive was proved. It consists of the following units: «The Functions of Pedagogy», «Principles of Higher Education», «Didactic Principles», «ECTS tools», «Module levels», «Interactive Teaching Methods», «Training Efficacy Evaluation.» (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 109-112).

**Key words:** training process, preventive medicine, optimization.

Н.П. Гребняк, С.А. Щудро, Н.Г. Микрюкова, И.И. Грищенко, В.В. Николаенко, В.А. Симакопуло

### **Оптимизация обучения по профилактической медицине**

С целью поиска мероприятий по повышению качества подготовки студентов в медицинском университете проанализированы стандарты высшего образования и учебные программы. Обоснована концепция оптимизации учебного процесса в медицинском вузе по профилактической медицине. Она состоит из следующих блоков: «Функции педагогики», «Принципы высшего об-

разования», «Дидактические принципы», «Инструменты ECTS», «Уровни модуля», «Интерактивные методы обучения», «Оценка эффективности обучения». (Университетская клиника. — 2014. — Т.10, № 1. — С.109-112).

**Ключевые слова:** учебный процесс, профилактическая медицина, оптимизация.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Бех І.Д. Принципи сучасної освіти / І.Д. Бех // Педагогіка і психологія: Вісник АПН України. — 2005. — № 4. — С.5-27.
2. Зіменковський Б. Перспективи профілактичної медицини в Україні / Б. Зіменковський, М. Гжегоцький., І. Солонинко // СЕС. Профілактична медицина — 2010. — №3. — С.48-51.
3. Зінковський Ю. Імператив трансформації сучасної освітньої парадигми / Ю. Зінковський, Г. Мірських. // Вища школа. — 2010. — № 3-4. — С.36-41.
4. Данькіна І.А. Компетентностная модель подготовки специалиста-медика / И.А. Данькина, С.А. Джеломанова, Р.М. Агабабов, А.А. Чистякова // Вопросы здравоохранения Донбасса (Сборник научно-педагогических статей). — Вып.24, Донецк: ДоНМУ. — 2011. С.93-96.
5. Некоторые аспекты качественного образовательного процесса в вузе / Прохоров Т.В., Осина Т.М., Мишин Ю.Д., Карабанов П.С. Современные проблемы науки и образования. — 2010. — № 2. — С.101-110.
6. Трайнев В.А. Деловые игры в учебном процессе: Методология разработки и практика проведения / В.А. Трайнев — М.: Издательский дом «Дашкова и К»: МАН ИПТ, 2002. — 360 с.
7. Физиолого-дидактические детерминанты деятельности студентов / Н.П. Гребняк, В.И.Агарков, С.В. Грищенко, В.В. Николаенко. — Донецк, 2012. — 112 с.
8. Яворовський О. Від дефіциту кадрів— до дефіциту кваліфікації? / О. Яворовський, С. Омельчук, С. Гаркавий. // СЕС. Профілактична медицина — 2010. — №3. — С.28-33.
9. Туркот Т.І. Педагогіка вищої школи: Навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладах / Т.І. Туркот. — К.: Кондор, 2011. — 628 с.

Надійшла до редакції: 17.02.2014



Т. А. Романенко

## ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРАКТИВНЫХ МЕТОДОВ ОБУЧЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ИЗУЧЕНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина*

**Реферат.** В статье проанализированы особенности применения методов интерактивного обучения при изучении эпидемиологии на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии Донецкого медицинского университета. Показано, что используется достаточно широкий круг интерактивных методов: кейс-метод, работа в малых группах, деловая и ролевая учебная игра, мозговой штурм, учебная дискуссия, подготовка письменных аналитических работ, занятие-конференция, интерактивная лекция, применение информационно-коммуникационных технологий. Приведены примеры использования методов для конкретных тем дисциплины эпидемиология. Сделана попытка обобщить преимущества и недостатки, правила для участников, проблемы интерактивного обучения.

**Ключевые слова:** эпидемиология, обучение, интерактивные методы, преимущества, проблемы

Подготовка специалистов-медиков высокой квалификации является основной задачей вузов медицинского профиля. Совершенствование обучения студентов в современном вузе напрямую зависит от совершенствования технологий обучения. Под технологией обучения подразумевается понятие, отражающее пути и методы освоения конкретного учебного материала в пределах определенного предмета. Выбор методов обучения обусловлен целями обучения, содержанием учебного материала и спецификой предметной области, темпом и сроком процесса обучения, стилем обучения и уровнем педагогического мастерства преподавателя, дидактическим и материально-техническим обеспечением учебного процесса, уровнем подготовки студентов.

Существуют три основные модели обучения: пассивная (монолог), активная (диалог) и интерактивная (полилог). Каждая модель имеет свои положительные и отрицательные характеристики.

При пассивной модели обучения, примером которой может быть лекция, положительным является возможность преподнести студентам большой по объему материал за короткий промежуток времени, затрачивается немного времени на рассказ или объяснение, материал воспринимают одновременно все слушатели. Отрицательными сторонами пассивной модели обучения является то, что студенты пассивны, они не общаются ни между собой, ни с преподавателем, не выполняют никаких заданий. Преподавателю тяжело уяснить качество усвоения представленного материала, отсутствует контроль знаний. В результате, как правило, достигается невысокий процент усвоения знаний.

Положительными свойствами активной модели обучения является использование проблемно-

го метода обучения, большое количество слушателей, которые одновременно могут воспринимать информацию. Мастерство педагога играет большую роль в организации такого обучения. Преподаватель может проконтролировать приобретенные студентами знания. При этой модели процент усвоения материала достаточно высокий. К ее недостаткам относится то, что студенты общаются только с преподавателем. Как правило, такая модель используется только для опросов, студент находится в постоянном напряжении – «спросит - не спросит», а также он может быть недоволен тем, что его не спросили и не выслушали его мнение.

Интерактивные технологии обучения – это технологии, которые осуществляются путем активного взаимодействия преподавателя со студентами и студентов между собой в процессе обучения. Они дают возможность на основе вклада в общее дело каждого из участников процесса обучения получить новые знания и организовать совместную деятельность. К положительным характеристикам относится то, что расширяются познавательные возможности (получение, анализ, применение информации из разных источников), преподаватель без труда может проконтролировать уровень усвоения знаний студентами, он имеет возможность раскрыться как организатор и консультант. Вырабатывается партнерство между педагогом и студентами, а также внутри студенческого коллектива. Обеспечивается, как правило, высокий уровень усвоения знаний. К трудностям реализации интерактивной модели обучения причисляют необходимость использования другого подхода в оценивании знаний обучающихся, у преподавателя может отсутствовать опыт организации такого вида учебного процесса, отсутствуют методические разработки занятий по различным предметам. На изучение определенной информации требуется значительное время [1].

Целью данной работы была оценка использования современных интерактивных обучающих технологий в процессе преподавания эпидемиологии в Донецком национальном медицинском университете.

Из существующего множества интерактивных методов обучения не все приемлемы для подготовки врача, так как при обучении студентов в медицинском вузе имеется своя специфика, различающаяся в зависимости от профиля изучаемой дисциплины. В процессе преподавания дисциплин гигиенического профиля, к которым

относится и эпидемиология, с успехом могут быть использованы такие методы и формы интерактивного обучения, как кейс-метод, работа в малых группах, деловая и ролевая учебная игра, мозговой штурм, учебная дискуссия, подготовка письменных аналитических работ, занятие-конференция, интерактивная лекция, использование и анализ видео-, аудио- материалов, применение информационно-коммуникационных технологий [2].

Оценка реализации целей обучения и освоения практических навыков по эпидемиологии проводится, в основном, путем решения ситуационных задач, являющихся моделью конкретной эпидемической ситуации. Метод активного проблемно-ситуационного анализа, основанный на обучении путем решения конкретных задач-ситуаций (кейсов, от англ. case – случай) называется кейс-методом. Он позволяет применить теоретические знания к решению практических задач. При составлении ситуационных задач по эпидемиологии нами используются несколько видов ситуаций:

- ситуация-проблема, представляющая собой описание реальной проблемной ситуации, студент должен найти решение ситуации;

- ситуация-оценка описывает положение, выход из которого уже найден, студент должен провести критический анализ принятых решений;

- ситуация-иллюстрация представляет ситуацию, объясняет причины ее возникновения и описывает процедуру ее решения, студент должен провести в целом анализ ее решения, сформулировать вопросы, выразить согласие-несогласие.

Например, при изучении темы «Организация профилактической и противоэпидемической работы в лечебно-профилактических учреждениях стоматологического профиля. Дезинфекция и стерилизация. Внутрибольничные инфекции. Профилактика вирусного гепатита В, С, ВИЧ-инфекции» общая цель обучения заключается в освоении навыков организовать комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий и стерилизации в ЛПУ в случае возникновения внутрибольничной инфекции, гепатитов В, С, ВИЧ-инфекции. Она достигается в процессе решения базовой ситуационной задачи, где использована ситуация-проблема.

Ситуационная задача для проверки достижения целей обучения:

В отделении хирургической стоматологии возник случай внутрибольничного заражения. Факт был скрыт, что привело к невыполнению полного комплекса противоэпидемических мероприятий по ликвидации очага внутрибольничной инфекции. Задания:

1. Определите понятие внутрибольничной инфекции.

2. Выявите наиболее вероятные пути передачи возбудителей в хирургическом стоматологическом отделении и причины возникновения внутрибольничной инфекции.

3. Разработайте комплекс мер по профилактике возникновения и ликвидации инфекционного очага в данном стоматологическом отделении.

При решении ситуационных задач по эпидемиологии чаще всего применяется такой метод интерактивного обучения, как работа в малых группах. Вариантами его являются работа в парах, работа в тройках, меняющиеся тройки, метод  $2+2=4$ , «карусель», «аквариум».

Работа в парах предполагает выполнения задания двумя студентами. Парная работа требует обмена мыслями и дает возможность быстро выполнить упражнения, которые в обычных условиях являются времязатратными либо невозможными (обсудить эпидемическую ситуацию по изучаемой инфекции, научную публикацию, положения действующего законодательства в сфере профилактики и эпидемиологического надзора, подвести итог задания, взять интервью друг у друга, проанкетировать партнера). После этого один из партнеров озвучивает перед группой результат.

Работа в тройках, по сути, является усложненной работой в парах. В тройках лучше всего проводить обсуждение, обмен мнениями, подведение итогов или, наоборот, выделение различающихся мнений (правда ли то, что парентеральный путь распространения ВИЧ-инфекции в Западной Европе реализуется при медицинских манипуляциях, а в Восточной Европе – при употреблении инъекционных наркотиков).

Метод меняющейся тройки несколько сложнее: все тройки академической группы студентов получают одно и то же задание, а после обсуждения один член тройки идет в следующую, другой – в предыдущую, и знакомят членов вновь созданных троек с умозаключениями и выводами своей тройки.

Метод  $2+2=4$  заключается в том, что две пары отдельно работают над упражнением в течение определенного времени (2-3 минуты), обязательно доходят до общего решения, затем объединяются и обсуждают вместе достигнутые приобретения. Как и в парах, необходим консенсус. После этого можно либо объединить четверки в восьмерки, или перейти к групповому обсуждению (тема обсуждения – соблюдение правил стерилизации в профилактике ВИЧ-инфекции).

Метод «карусель» предполагает интерактивное обучение малыми группами, когда студенты группируются в два круга – внутренний и внешний. Внутренний круг неподвижен, студенты внешнего круга движутся вокруг внутреннего. Возможны два варианта использования метода – для дискуссии или для обмена информацией. В процессе дискуссии происходят «парные споры» каждого с каждым, причем каждый участник внутреннего круга имеет собственные, неповторимые доказательства. Например, при решении предложенной ситуационной задачи возможна дискуссия в плане сравнительной характеристики риска заражения внутрибольничными инфекциями при различных способах заражения. Используя метод «карусели» для обмена информацией студенты из внешнего круга, двигаясь, собирают данные от членов внутреннего круга (например, мероприятий по предупреждению возникновения внутрибольничных инфекций).

В методе «аквариум» одна микрогруппа работает отдельно, в центре аудитории, после обсуждения излагает результат, а остальные микрогруппы слушают, не вмешиваясь. После этого группы внешнего круга обсуждают выступление группы и собственные достижения (последовательность мероприятий при ликвидации очага инфекции в стационаре).

Реже применяемым при освоении эпидемиологии из-за дефицита учебного времени, но не менее эффективным интерактивным методом является деловая и ролевая учебная игра. Она представляет собой форму деятельности студентов в условных ситуациях, направленную на воссоздание и усвоение общественного опыта, фиксированного в социально закрепленных способах общения. В процессе деловой игры у студентов вырабатывается умение эффективно взаимодействовать с больными, с различными подразделениями и структурами здравоохранения в процессе профессиональной деятельности.

Деловая игра позволяет погрузить обучающихся в атмосферу интеллектуальной деятельности, предельно близкую к профессиональной практической работе врача, создать играющим динамически меняющуюся картину в зависимости от правильных и ошибочных действий и решений, выработать умение выбирать оптимальную тактику наиболее простыми и доступными способами, формировать оптимальный психологический климат общения. Результатом применения деловой игры является повышение интереса студентов к своей деятельности, формирование и развитие у них коммуникативных навыков и умений, эмоциональных контактов между собой, формирование и развитие ответственного отношения к собственным поступкам [2].

Пример деловой игры

Тема: «Организация и проведение профилактических прививок. Оценка эффективности иммунопрофилактики. Экстренная иммунопрофилактика столбняка и бешенства».

Цель обучения: уметь организовать и провести плановые и экстренные профилактические прививки, оценить их эффективность.

Ситуационная задача для проверки достижения целей обучения:

В школе-интернате, где обучается и живет 500 детей, возник случай дифтерии у ребенка 11 лет. В это время произошел несчастный случай с петардами, в котором трое детей 7, 9, и 10 лет получили огнестрельные ранения. При эпидемиологическом расследовании случая и оказании медицинской помощи пострадавшим проведена проверка качества иммунопрофилактики дифтерии и столбняка в школе-интернате. Обнаружено, что привитость детей составляет 95 %. Выборочное серологическое обследование, проведенное в классах, где обучаются эти дети, показало, что удельный вес незащищенных от столбняка составляет 40 %, а от дифтерии 10 %. Задания:

1. Проведите первичные противоэпидемические мероприятия в очаге.

2. Осуществите экстренную профилактику столбняка пострадавшим.

3. Оцените качество организации и эффективность иммунопрофилактики в коллективе.

4. Дайте рекомендации по улучшению иммунной прослойки к дифтерии и столбняку в коллективе.

Роли участников игры:

- больной дифтерией ребенок,
- врач школы-интерната, который выявил больного и проводит первичные противоэпидемические мероприятия в коллективе,
- врач инфекционного отделения, который помещает больного в соответствующую палату, обследует, лечит, выписывает больного,
- дети разного возраста и прививочного статуса с ранениями от взрыва петарды,
- врач-хирург, который проводит первичную обработку раны и назначает препараты экстренной профилактики столбняка,
- врач-эпидемиолог, который оценивает качество плановой вакцинопрофилактики дифтерии и столбняка в коллективе,
- врач-лаборант, который проводит согласно назначению врачей лабораторные исследования для выявления возбудителя дифтерии, определение уровня иммунитета к дифтерии и столбняку, а также интерпретирует результаты,
- заведующий поликлиникой, где расположена школа-интернат, который разрабатывает план мероприятий по улучшению иммунопрофилактики и контролирует их выполнение.

Этапы игры: подготовительный – ознакомление с ситуацией, распределение ролей, игровой – проведение деловой игры, заключительный – преподаватель указывает на ошибки, делает заключение.

Успешное достижение целей обучения при использовании метода деловой игры возможно, если ситуации, закладываемые в основу игры, будут актуальными, реальными, типичными, полными, способными к росту, развитию, динамичному изменению. К деловой игре нужно готовиться накануне проведения занятия. Подготовительный этап включает ознакомление студентов с ситуацией, распределение ролей участников игры, написание студентами «сценария» игры, то есть распределение функций между участниками в возможных различных конкретных ситуациях.

Метод мозгового штурма применяется нами при обучении студентов медико-профилактического отделения на 6-м курсе. В частности, в процессе изучения темы «Эпидемиологический надзор за дыхательными и кишечными инфекциями. Особенности расследования вспышек» и решения ситуационной задачи студентам задается вопрос: «Какие сведения нужно получить, чтобы установить причину возникновения вспышки данного инфекционного заболевания?» В течение нескольких минут члены группы говорят на эту тему все, что приходит им в голову, при этом записывается все, каким бы некорректным или спорным оно не было. Сначала все лица только высказываются, обсуждение идей не проводится, не действуют запреты и не даются никакие оценки. Если активность в группе сла-

бая, то преподаватель может после паузы предложить некоторые свои идеи. Позже участники обсуждают все предложенные идеи и высказывают несогласие или одобрение.

Метод учебной дискуссии используется нами на семинарских практических занятиях при обсуждении профессиональных тем, к которым в обществе сформировалось неоднозначное отношение, например, вопрос оценки эффективности иммунопрофилактики и возможности поствакцинальных реакций. Одно из главных значений дискуссии – не столько всестороннее решение проблемы, сколько побуждение участников уточнить и определить свою позицию, научиться аргументировано отстаивать собственную точку зрения. Учебная дискуссия обеспечивает сознательное усвоение учебного материала, позволяет научиться отстаивать свое мнение и слушать других.

Подготовка письменных аналитических работ является примером творческой работы студента, реализуемой интерактивными технологиями обучения. Типовой учебной программой по эпидемиологии для студентов медицинских факультетов предусмотрено выполнение самостоятельной индивидуальной работы в виде эпидемиологического анализа заболеваемости конкретной инфекционной нозологической формой. В начале цикла эпидемиологии каждому студенту даётся тема для индивидуальной работы и набор материалов, включающий статистические данные о заболеваемости на конкретной территории за продолжительный промежуток времени. К окончанию цикла студент оформляет письменную работу, которая состоит из анализа литературных источников (причём сведения должны быть не просто из учебника, а из научных публикаций, монографий), а также собственного ретроспективного анализа эпидемического процесса конкретной инфекции. В процессе выполнения эпиданализа он отбирает из полученного набора материалов данные для анализа, проводит расчет необходимых показателей и коэффициентов (интенсивных, экстенсивных, темпа роста и прироста заболеваемости, индекса сезонности и др.), решает вопрос о наглядном изображении рассчитанных показателей (линейная, столбиковая, радиальная диаграмма), проводит количественное сравнение показателей в разные периоды времени, среди различных контингентов, на территориях, входящих в состав анализируемой. По непонятным вопросам студент получает консультацию у преподавателя. В итоге работы он выделяет группы эпидемического риска (время, территория, контингент), предполагает факторы эпидемического риска, предлагает план профилактических мероприятий и оформляет текстовый отчет по работе. Для качественного выполнения курсовой работы необходимо достаточное количество внеаудиторного времени уже после изучения тем, на которые опирается такая работа. Поэтому при составлении учебного расписания для студентов 5-го курса необходимо предусмотреть первоочередное изучение цикла «инфекционные болезни», а затем уже «эпидемиологии».

Защита эпидемиологического анализа проходит на занятии-конференции в конце цикла. Занятие имитирует научную конференцию: выступления-доклады, вопросы, обсуждение, заключение, выбор лучшего сообщения. Такое занятие позволяет усовершенствовать умение студентов выступать перед аудиторией, использовать свободное построение логически связанной, литературной, научно обоснованной речи, формулировать в стилистически оптимальной форме вопросы по обсуждаемой теме, вести результативное обсуждение проблемы, делать аргументированное заключение по рассматриваемой работе.

Интерактивная лекция на тему «Эпидемиология ВИЧ/СПИД. Пути преодоления стигмы и дискриминации в медицинских учреждениях к людям, живущим с ВИЧ/СПИД» предусмотрена рабочей программой по эпидемиологии для студентов медицинских факультетов. Основным критерием выделения этой проблемной ситуации является принцип противоречий в структуре представлений, знаний и навыков студентов на данном этапе обучения. Проблемная лекция применима не на любом учебном материале, а на таком, который допускает неоднозначные, альтернативные подходы, оценки и толкования, и оправдана только в том случае, если у обучаемых студентов имеется необходимый «стартовый» уровень знаний и познавательных умений.

Методы информационно-коммуникационных технологий (ИКТ) предполагают применение компьютеров для доступа к Интернет-ресурсам, использование обучающих программ, обеспечения удобства преобразования и структурирования информации для трансформации ее в знание. При изучении эпидемиологии применимы такие формы использования ИКТ, как самостоятельная внеаудиторная работа студентов с методическими материалами, размещенными на веб-сайте кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии в сети Internet.

Таким образом, при изучении эпидемиологии в Донецком медицинском университете используется достаточно широкий круг интерактивных методов обучения. При внедрении интерактивного обучения проводится вводный инструктаж, ведь студенты часто не знакомы с подобными методами работы, резко меняющими устоявшийся стиль обучения. На этом инструктаже следует: во-первых, четко и понятно объяснить, что такое интерактивное обучение, во-вторых, довести до сведения студентов и проработать с ними правила работы в группах, составленные в понятной форме (например, размножить и выдать каждому студенту). Студенты должны руководствоваться такими правилами: каждая мысль важна; не бойся высказаться; мы все – партнеры; обсуждаем сказанное, а не человека; обдумал, сформулировал, высказал; говори четко, ясно, красиво; услышал, высказался, выслушал; приводи только обоснованные доказательства; умей согласиться и не согласиться; важна каждая роль.

Преподавателю для успешного использования интерактивных методов обучения нужно создать

доброжелательную атмосферу в коллективе; к каждому занятию следует тщательно и добросовестно готовиться (лучше качество, чем количество интерактивных упражнений-заданий); в работе задействовать в той или иной степени всех студентов; помнить, что интерактивные технологии — не самоцель, занятие не должно быть перегруженным интерактивной работой.

В ходе учебного процесса можно выделить типовые проблемы интерактивного обучения. Главная проблема — студент часто не имеет собственного мнения, а если и имеет, то боится высказывать его открыто («А вдруг оно не совпадет с мнением преподавателя или коллектива?»). Часто студенты не умеют слушать других, объективно оценивать их мнение и решение. Студенты не готовы в процессе обсуждения менять свое мнение, идти на компромисс, им трудно быть мобильными, менять обстановку, методы работы и собственные представления о медицинских и социальных проблемах общества. Трудности работы в малых группах состоят в том, что лидеры пытаются «тянуть» группу, а слабые ученики сразу становятся пассивными. Иногда случаются высказывания откровенно антиобщественных мыслей с целью завоевания «авторитета», привлечения внимания, при обсуждении вместо того, чтобы аргументировать свое мнение, студент начинает демагогию: «Вы же сами сказали, что ценна каждая мысль, а я так думаю, и Вы меня не переубедите!».

Однако, огромным позитивом от внедрения интерактивного обучения можно считать то, что студенты приобретают культуру дискуссии; вырабатывается умение принимать совместные решения; улучшается умение общаться, докладывать студентами профессиональных проблем; происходит профессиональный и морально-психологический рост личности студента-медика, будущего врача.

Т.А. Романенко

### **Особливості застосування інтерактивних методів навчання в процесі вивчення епідеміології**

В статті проаналізовано особливості застосуван-

ня методів інтерактивного навчання під час вивчення епідеміології на кафедрі інфекційних хвороб і епідеміології Донецького медичного університету. Показано, що використовується достатньо широкий спектр інтерактивних методів: кейс-метод, робота в малих групах, ділова і рольова учбова гра, мозковий штурм, учбова дискусія, підготовка письмових аналітичних робіт, заняття-конференція, інтерактивна лекція, застосування інформаційно-комунікаційних технологій. Наведено приклади використання методів для конкретних тем дисципліни епідеміологія. Зроблено спробу узагальнити переваги та недоліки, правила для учасників, проблеми інтерактивного навчання (Університетська клініка. — 2014. — Т.10, №1. — С. 113-117).

**Ключові слова:** епідеміологія, навчання, інтерактивні методи, переваги, проблеми.

Т.А. Романенко

### **Peculiarities of using interactive teaching techniques in the study of epidemiology**

The article considers the peculiarities of applying the techniques of interactive teaching in the study of epidemiology at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology in Donetsk Medical University. It shows that a wide range of interactive techniques can be used: case study, working in small groups, role-playing, brainstorming, debate, written analytical work, conference sessions, interactive lecturing, use of information and communication technologies. The examples of using interactive techniques in the course of teaching specific topics in epidemiology are given. The advantages and disadvantages, rules for participants, problems of interactive teaching have been presented (University clinic. — 2014. — Vol.10, №1. — P. 113-117).

**Keywords:** epidemiology, teaching strategy, interactive methods, advantages, problems.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Ступина С.Б.* Технологии интерактивного обучения в высшей школе: Учебно-методическое пособие. — Саратов: Издательский центр «Наука», 2009. — 52 с.
2. Методические рекомендации о применении методов интерактивного обучения на кафедрах гигиенического профиля / под ред. проф. В.И. Агаркова. — Донецк, 2013. — 35 с.

Надійшла до редакції: 26.04.2014

*А.Г.Колесникова, Е.А.Ильина, Е.В.Колоколова*

## РАЗВИТИЕ ВЕРБАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ КАК НЕОТЪЕМЛИМЫЙ ЭЛЕМЕНТ В МЕТОДИКЕ ОБУЧЕНИЯ ВРАЧА

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина*

**Реферат:** Процесс обучения, высокая успеваемость студентов тесно связаны с развитием вербального интеллекта. Для усовершенствования вербальных способностей предлагается использовать специальные психологические приемы и педагогические требования, описанные в работе.

**Ключевые слова:** вербальные функции, интеллект, педагогическая психология, студенты, процесс обучения

У человека вербальная способность развивается с 3 лет от уровня простых суждений к логическому выводу на основе формальных и содержательных правил, проходя шесть ступеней до 18 лет. Затем вербальный интеллект улучшается до 55-60 лет, снижение наступает к 65-70 годам.

В педагогической психологии давно замечена связь уровня развития интеллекта с успеваемостью. Согласно Векслеру вербальный интеллект сильнее связан с уровнем учебной успеваемости, чем невербальный.

Вербальный интеллект определяет успешность учения по всем предметам и, в первую очередь гуманитарным (язык, литература, история и т.п.). Чтобы успешно обучаться естественнонаучным дисциплинам, нужен высокий уровень развития пространственного и вербального интеллекта, для хорошей успеваемости по гуманитарным дисциплинам, нужна высокая степень развития вербального интеллекта (чувство языка, речи).

Целью наших исследований являлось проведение анализа вербальных способностей студентов 2,3,4,5,6 курсов медуниверситета и, определение методических подходов, которые позволят повысить процесс формирования мысли посредством языка.

### М а т е р и а л ы и м е т о д ы

Нами были проанализированы вербальные способности студентов 2,3,4,5,6 курсов всех факультетов (лечебное дело, медико-профилактический, стоматологический) методом опроса на семинарских и практических занятиях, а так же методом связного рассказа в результате решения ситуационных задач по микробиологии и эпидемиологии.

### Р е з у л ь т а т ы и о б с у ж д е н и я

В психологии речь—это система используемых человеком звуковых сигналов, письменных знаков и символов для передачи информации, материализация мысли. Основное различие речи и языка заключается в следующем:

Язык—это система условных символов, с помощью которых передаются сочетания звуков, имеющие для людей вполне определенные значе-

ния и смысл, объективная, исторически сложившаяся система кодов, предмет специальной науки—языкознания (лингвистики).

Речь (предмет «психолингвистики») — психологический процесс формирования и передачи мысли посредством языка. Речь без знания языка невозможна, в то время как язык может существовать и развиваться по своим законам.

Если в своей профессиональной деятельности человеку в основном необходимо оперировать словами как символами, тогда ему потребуется более высокий уровень вербального интеллекта. Уровень развития и эффективность функционирования именно данной структуры, а, следовательно, связанной с ней системы операционных механизмов оказывают более существенное влияние на продуктивность интеллектуальной деятельности, например, учителей-словесников, нежели уровни развития «математического» и наглядно-образного мышления.

В результате проведенных исследований было обращено внимание на то, что независимо, на каком учебном курсе находятся студенты, их вербальные функции развиты слабо. Красочный рассказ у них вызывает трудность. Наблюдается скудный набор слов, относящихся не только к специальной терминологии, но и на бытовом уровне. Не анализируя, лежащие на поверхности, причины, приводящие 17-22 летних молодых людей к столь плачевным результатам, несомненно, мы имеем дело с «клиповым» феноменом, описанном в современных разработках и наблюдениях психологов. Это результат увлечения компьютерным чтением, в результате которого психика отвыкает от длительной мозговой деятельности, привыкнув получать результат в укороченной «клиповой» форме.

Учитывая все вышесказанное, нами предлагаются следующие подходы, которые позволили бы студентам совершенствовать вербальную функцию, т.к. она необходима для их будущей профессиональной деятельности.

При конструировании урока важно иметь представление о таксономии педагогических целей. Она охватывает следующие области деятельности и цели:

1. когнитивная (познавательная) область (основные категории учебных целей — знание, понимание, применение, анализ, синтез, оценка);

2. аффективная (эмоционально-ценностная) область (основные категории учебных целей — восприятие, реагирование, усвоение ценностной

ориентации, организация ценностной ориентации, распространение ценностной ориентации или их комплекса на деятельность);

3. психомоторная область (основные категории учебных целей связаны с формированием двигательной (моторики), манипулятивной деятельности (проведение самостоятельно микробиологических и иммунологических методов на практическом занятии).

Занятия планируются таким образом, чтобы у студентов оставалось достаточно времени для свободных, нерегламентированных занятий любимой деятельностью, соответствующей виду их одаренности. Кроме того, занятия должны быть построены таким образом, которое предполагает обучение разнообразным приемам умственной работы, способствует формированию таких качеств, как инициатива, самоконтроль, критичность, широта умственного кругозора и т.д., обеспечивает индивидуализацию обучения за счет использования дифференцированных форм предъявления учебной информации.

Этот подход предполагает стимулирование личностного развития учащихся. Специфика обучения в этом случае состоит в использовании оригинальных объяснений, пересмотре имеющихся сведений, поиске новых смыслов и альтернативных интерпретаций, что способствует формированию у студентов личностного подхода к изучению различных областей знаний, а также рефлексивного плана сознания. Это подготовка рефератов, курсовых работ и их защита.

Для развития вербального интеллекта в процессе обучения следует придерживаться следующих психологических и педагогических приемов и требований:

1. Проведение занятий в коммуникативной, а не директивной (лекторской) форме, например—вопросов, дискуссий, деловых игр.

2. Чтение является одним из лучших упражнений, совершенствующих вербальный интеллект (работа с текстом включает в себя чтение, выделение основных моментов, составление краткого плана изложенного).

3. Постоянное повторение и расширение словарной базы (запись, изучение интересных или непонятных терминов, понятий).

4. Разгадывание сканвордов, кроссвордов и других аналогичных ребусов и игр (несет функцию расширения словарного запаса, проработки новоизученного материала, также в этой форме можно проводить контроль знаний).

На основании проделанной работы можно сделать следующие выводы. Вербальные навыки обследованных нами студентов находились на низком уровне, не соответствовали их возрасту и не менялись в зависимости от длительности профессионального обучения. Для усовершенствования вербальных навыков нами предлагаются вышеописанные педагогические приемы для построения практических занятий, семинаров и внеаудиторной работы.

A.G.Kolesnikova , E.A.Ilyina , E.V.Kolokolova

### **Development of verbal functions as an integral element in the technique of teaching doctor**

The education process and good academic progress of students are closely related to the development of verbal intelligence. Special psychological techniques and pedagogical requirements described in the work are proposed for the improvement of verbal abilities (University clinic. — 2014. — Vol.10,№1. — P. 118-119).

**Key words:** verbal function, intelligence, pedagogical psychology, the students, the learning process.

Г.Г. Колесникова, О.А. Ільїна, О.В. Колоколова

### **Розвиток вербальної функції як невідємний елемент у методиці навчання лікаря**

Процес навчання, висока успішність студентів тісно пов'язані з розвитком вербального інтелекту. Для вдосконалення вербальних здібностей пропонується використовувати спеціальні психологічні прийоми та педагогічні вимоги, описані в роботі (Університетська клініка. — 2014. — Т.10, №1. — С. 118-119).

**Ключові слова:** вербальні функції, інтелект, педагогічна психологія, студенти, процес навчання.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. *Богоявленская Д.Б./Рабочая концепция одаренности.— 2-е изд., расш. и перераб.// М., 2003.*
2. *Современная психология/ под ред. В.Н.Дружинина.// М., 1999.*
3. *Зимняя И.А./ Лингвopsихология речевой деятельности.//М., Воронеж, 2001.*
4. *Каптеленин В.Н./ Экспериментальные исследования зрительного восприятия слов// Вопросы психологии. 1983. №1.*

## ЗМІСТ

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*К.П.Павлюченко, Е.В.Сорокина.* Общее и местное действие таурина на функциональное состояние мембранных структур сетчатки при стрептозотоциновом диабете

*А.К.Бортникова, Т.И.Панова.* Влияние коррекции гликемии на восстановление утилизации глюкозы тканями мозга у алкогользависимых крыс

*К.В.Романенко.* Порівняльний аналіз клінічних особливостей та імунного статусу хворих на різні форми обмеженої склеродермії

*В.Г.Дубинина, А.И.Рыбин, О.В.Кузнецова.* Прогностическое значение мутаций генов mlh 1, msh 2 и cas 20q13 в определении платиночувствительности рака яичников

*І.Ф.Хурані, К.О.Дмитренко.* Економічний ефект використання зварювання біологічних тканин в хірургічному лікуванні хворих на рак грудної залози

*О.И.Осокина.* Нейropsychологическое исследование динамики когнитивного функционирования в процессе реабилитации больных с начальными стадиями шизофрении

*С.А.Ласачко.* Особенности менструальной функции пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез и репродуктивными потерями в анамнезе

*Э.Л.Баркалова, И.Хамуди.* Сравнительная характеристика микробиоценоза влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста и при колонизации ureaplasma spp

*Д.Ю.Кустов, І.В.Кокіна, О.В.Сівенкова.* Вплив фізіотерапії багатоголчатими різнометалевими аплікаторами на поведінку щурів з моделлю гіпотиреоза

*В.Г.Бондарь, М.М.Гасми.* Химиотерапия второй линии у больных распространенным раком желудка

*Т.Б.Бевзенко.* Частота развития хронического гломерулонефрита в зависимости от факторов окружающей среды

*М.О.Христиненко.* Вплив буспірону гідрохлориду на якість життя пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу і наявністю тривожно-депресивних розладів

*Є.В.Єщенко.* Динаміка параметрів варіабельності серцевого ритму пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю під впливом навчання їх самоконтролю та самопомозі

*А.В.Налетов.* Состояние микрофлоры кишечника у детей с хронической гастродуоденальной патологией

*Е.Г.Игнатенко, П.О.Синяченко, М.Ф.Гюльмамедова.* Эффективность иммунодепрессивной терапии больных системной красной волчанкой в зависимости от адсорбционно-реологических свойств крови

## ORIGINAL RESEARCHES

3 *K.P.Pavlyuchenko, E.V.Sorokina.* General and local action of taurine on functional state of the membrane structures of the retina in streptozotocin-induced diabetes

9 *A.K.Bortnikova, T.I.Panova.* Influence of glycemia correction on restoration of glucose utilization by tissues in alcohol-dependent rats

16 *K.V.Romanenko.* A comparative analysis of clinical features and the immune state of patients with various forms of localized scleroderma

22 *V.G.Dubinina, A.I.Rybin, O.V.Kuznetsova.* Analysis of MLH1, MSH2 and CAS 20q13 mutations in platinum refractory patients with the ovarian cancer

26 *I.F.Hourani, E.A.Dmitrenko.* Economic effect of using of welding biological tissue in the surgical treatment of breast cancer patients

32 *O.I.Osokina.* Neuropsychological study of cognitive functioning dynamic in the rehabilitation of patients with initial stages of schizophrenia

37 *S.A.Lasachko.* The features of menstrual function for the patients with the disgormonal breast diseases and spontaneous abortion in anamnesis

42 *E.L.Barkalova, I.Hamudi.* Comparative characteristic of vagina microbiocoenosis in healthy women of reproductive age and at Ureaplasma spp. colonization

45 *D.Yu.Kustov, I.V.Kokina, H.V.Sivenkova.* Physiotherapy influence of polymetallic needle applicators on rats behaviour with the hypothyroidism model

48 *V.G.Bondar, M.M.Gasmy.* Second-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer

52 *T.B.Bevzenko.* Incidence of chronic glomerulonephritis, depending on environmental factors

56 *M.A.Khrystichenko.* Influence of buspirone hydrochloride on the quality of life of patients with chronic heart failure of ischemic etiology and anxiety-depressive disorder

63 *Y.V.Yeshchenko.* Dynamics of parameters of heart rate variability in patients with chronic heart failure after their self-control and self-care education

68 *A.V.Nalyotov.* The state of the intestine microflora among children who suffer from chronic gastroduodenal pathology

71 *K.G.Ignatenko, P.O.Syniachenko, M.F.Giulmamedova.* Immunosuppressive efficacy of therapy in patients with lupus erythematosus depending on the adsorptive and rheological properties of blood



*Л.В.Лукашенко, О.В.Синяченко, М.В.Ермолаева, А.Ю.Яковленко.* Вязкоэластичные свойства сыворотки крови при артритах

*L.V.Lukashenko, O.V.Syniachenko, M.V.Ermolaeva, A.Y.Yakovlenko.* Viscoelastic properties of blood

*О.В.Шукіна, А.С.Воробйов, В.С.Танасічук, Е.А.Багрій.* Сучасні неінвазивні засоби візуалізації-стануміокарда та коронарних артерій у хворихна ішемічнукардіоміопатію

*E.V.Shukina, A.S.Vorobyov, V.S.Tanasichuk, E.A.Bagriy.* Modern instrumental tools for myocardial and coronary structure and function imaging in patients with ischemic cardiomyopathy

#### ПРАКТИКУЮЧОМУЛІКАРЮ

#### HELP FOR PRACTICAL DOCTORS

*С.П.Ярова, А.Г.Попандопуло, А.П.Брашкін, В.В.Буше.* Спосіб використання збагаченої тромбоцитами плазми у лікуванні генералізованого пародонтиту II-III ступеню тяжкості

*S.P.Jarova, A.G.Popandopulo, A.P.Brashkin, V.V.Bushe.* The method of application of platelet-rich plasma of treatment of general parodontitis of II - III of degree of weight

*М.П.Беро, В.В.Сорока, Е.Г.Сорока.* Личностно-ориентированная модель медико-психологической и социальной реабилитации пациентов с непсихотическими психическими расстройствами

*M.P.Bero, V.V.Soroka, E.G.Soroka.* Personality-based model of psychological and social rehabilitation of patients with non-psychotic mental disorders

*Г.Г.Макеев, Г.А.Макеев, А.А.Вильчик.* Потребность населения в съёмном протезировании на частном примере

*G.G.Makeev, G.A.Makeev, A.A.Vilchik.* Special case of population demands in removable prosthetics

*А.А.Бессмертный, Ю.Ю.Яров.* Поддерживающее лечение после дентальной имплантации

*A.A.Bessmertnyi, Yu.Yu.Yarov.* Supportive treatment after dental implantation

#### ОГЛЯД

#### REVIEW

*Т.В.Черний.* Нейрофизиологическая трактовка ээг-феноменологии в оценке функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга

*T.V.Chernii.* Neurophysiological explanation of EEG-phenomenon in the estimation of functional disorder due to severe brain injury

#### ПИТАННЯ ВИЩОЇ ОСВІТИ

#### HIGH EDUCATION ORGANIZATION

*І.Ф.Хурані.* Проблеми викладання онкології у вищих навчальних медичних закладах України

*I.F.Hourani.* Problems of oncology teaching in higher education medical institutions of Ukraine

*М.П.Гребняк, С.А.Щудро, Н.Г.Мікрюкова, І.І.Грищенко, В.В.Ніколаєнко, В.О.Сімакопуло.* Оптимізація навчання з профілактичної медицини

*N.P.Grebnyak, S.A.Shchudro, N.G.Mikryukova, I.I.Grishchenko, V.V.Nikolaenko, V.A.Simakopulo.* Training optimization in preventive medicine

*Т.А.Романенко.* Особенности применения интерактивных методов обучения в процессе изучения эпидемиологии

*T.A.Romanenko.* Peculiarities of using interactive teaching techniques in the study of epidemiology

*А.Г.Колесникова, Е.А.Ильина, Е.В.Колоколова.* Развитие вербальной функции как неотъемлемый элемент в методике обучения врача

*A.G.Kolesnikova, E.A.Ilyina, E.V.Kolokolova.* Development of verbal functions as an integral element in the technique of teaching doctor

#### ЗМІСТ

120

#### CONTENTS