

# АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ:

ISSN 2077-1096

Том 10, Випуск 2 (30) 2010

ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований у грудні 2001 року

Виходить 4 рази на рік

## Зміст

### КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

|   |    |
|---|----|
| <b>Афанасьєва О.Є.</b> .....  | 4  |
| РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ІСТОРІЙ ХВОРОБИ ЖІНОК З ГІСТОЛОГІЧНО ПІДТВЕРДЖЕНИМИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІА  |    |
| <b>Барабан Ю.А., Евстафьева И.А., Немец Е.Р., Евстафьева Е.В.</b> .....   | 8  |
| СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ К СОДЕРЖАНИЮ МЫШЬЯКА В ФИЗИЧЕСКИ ТРЕНИРОВАННОМ И НЕТРЕНИРОВАННОМ ОРГАНИЗМЕ                            |    |
| <b>Бойко Д.М., Бойко М.Г., Бобирьова Л.Є.</b> .....   | 10 |
| ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ НА ОСНОВІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ТЕСТІВ   |    |
| <b>Бучко О.Ю.</b> .....   | 13 |
| ВПЛИВ ДЕКОМПЕНСОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ТРОМБОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ                                |    |
| <b>Вовк Ю.О.</b> .....  | 16 |
| КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ: СТРУКТУРА СХИЛЬНОСТІ ТА ПЕРВИННИЙ ПРОГНОЗ   |    |
| <b>Вородюхина А.К., Печерица В.Г., Ждан В.М., Панасенко В.В., Чип Е.Э.</b> .....  | 21 |
| ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ЛЕЧЕБНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФИБРОБРОНХОСКОПИИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ  |    |
| <b>Гюльмамедов Ф.И., Гюльмамедов П.Ф., Кухто А.П., Кухто Г.К., Гюльмамедов В.А., Базиян Н.К., Чихрадзе А.К.</b> .....   | 25 |
| ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ДООПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ПРЯМОЙ И ОБОДОЧНОЙ КИШОК  |    |
| <b>Дудченко М.О., Мішура З.І., Котелевський Д.М.</b> .....  | 28 |
| ВИБІР МЕТОДУ СПЕЦИФІЧНОГО ТА МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ НВК З ЛОКАЛІЗАЦІЄЮ УРАЖЕННЯ ДИСТАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ТОВСТОГО КИШКІВНИКА  |    |
| <b>Дутка Р.Я., Гарбар М.О., Орищин Н.Д., Світлик Г.В., Файник А.Ф.</b> .....  | 30 |
| ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ ТА СИМВАСТАТИНУ НА ІНДЕКС МІОКАРДІАЛЬНОЇ СПРОМОЖНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТМ МІОКАРДА   |    |
| <b>Єфименко О.В.</b> .....  | 34 |
| ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИХ АСПЕКТІВ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, ПОЄДНАНОЇ З РЕНОПАРЕНХІМАТОЗНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ЖІНОК ПОХИЛОГО ВІКУ |    |
| <b>Ждан В.М., Іваницький І.В., Гордієнко О.В.</b> .....   | 37 |
| КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ СУДИН У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ  |    |
| <b>Животовська Л.В.</b> .....   | 40 |
| СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ПРИ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕННЯХ У ПАЦІЄНТІВ З АЛКОГОЛЬНОЮ ЗАЛЕЖНІСТЮ  |    |
| <b>Клекот О.О.</b> .....  | 44 |
| МЕДИКМЕНТОЗНІ СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК   |    |
| <b>Козакевич В.К., Козакевич Е. Б.</b> .....  | 47 |

|   |     |
|---|-----|
| ХАРАКТЕРИСТИКА И ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ<br><b>Кравців М.І.</b> .....  | 50  |
| ВИКОРИСТАННЯ КОМБІНОВАНОЇ МЕТАБОЛІТОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГНІЙНИХ РАН<br><b>Капустянська А.А.</b> .....  | 54  |
| ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «КРІОЦЕЛЛ – КРІОЕКСТРАКТ ПЛАЦЕНТИ» В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЗАГОСТРЕННЯ ПОДАГРИЧНОГО АРТРИТУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ<br><b>Кудря І. П.</b> .....  | 58  |
| ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ, ХРОНОТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ, ПРЕСОРНИХ РИТМІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ<br><b>Кучеренко Д.О., Лисенко Б.П., Малик С.В., Лисенко Р.Б.</b> ..... | 62  |
| АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГОСТРИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ<br><b>Лавренко Д.О.</b> .....   | 64  |
| МОНІТОРИНГ ПОКАЗНИКІВ ГАЗОВОГО СКЛАДУ КРОВІ В ДІАГНОСТИЦІ ДИХАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ВЕНТРАЛЬНИХ ГРИЖ З ОЖИРІННЯМ<br><b>Лавренко А.В.</b> .....  | 66  |
| ГЛИКОЗИЛІРОВАННИЙ ГЕМОГЛОБІН І С-ПЕПТИД У БОЛЬНИХ МЕТАБОЛІЧЕСКИМ СИНДРОМОМ І САХАРНИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПА, СТРАДАЮЩИХ ІШЕМІЧЕСКОЮ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА<br><b>Маслова Г.С.</b> .....  | 70  |
| РОЛЬ ЦИТОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ХВОРИХ НА ГЕМОБЛАСТОЗИ<br><b>Мормоль І.А.</b> .....  | 74  |
| СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПІЄЛОНЕФРИТІ З УРАХУВАННЯМ ГЕНОТИПУ<br><b>Петрина Н.Ю., Рахман Л.В., Панас А.Р., Животовська Л.В., Гнатюк С.М.</b> .....                                | 78  |
| НЕЙРОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДАХ<br><b>Покидько М.І., Шевчук О.М., Богачук М.Г.</b> .....  | 82  |
| ЛАПАРОСКОПІЧНА ПРОФІЛАКТИКА АБДОМІНАЛЬНОГО СПАЙКОУТВОРЕННЯ ТА АДГЕЗІОЛІЗИС В ЛІКУВАННІ СПАЙКОВОЇ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ<br><b>Потяженко М.М., Люлька Н.О., Шепітько К.В., Моторна Н.М., Гаєвський С.О.</b> .....          | 85  |
| ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПОСЛІДОВНОЇ СТУПІНЧАТОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ПОЗАЛІКАРНЯНУ ПНЕВМОНІЮ<br><b>Приходько Н.П.</b> .....  | 90  |
| ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ, ПОКАЗНИКІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-10 ТА РІВНЯ АУТОАНТИТІЛ ДО БІЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКУ 60 У ХВОРИХ НА ПРОГРЕСУЮЧУ СТЕНОКАРДІЮ<br><b>Рум'янцева М.О.</b> .....                                  | 93  |
| КЛІНІКО – ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ФУНКЦІОНАЛЬНОЮ ДИСПЕПСІЄЮ<br><b>Распутіна Л.В.</b> .....   | 96  |
| ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ<br><b>Ряднова В.В., Бажан Т.А.</b> .....   | 99  |
| ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТУ РЕТИНАЛАМІНУ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ<br><b>Саричев Я.В., Устенко Р.Л., Супруненко С.М.</b> .....   | 102 |
| ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБґРУНТУВАННЯ МІНІМАЛЬНО ІНВАЗИВНОЇ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ОБСТРУКТИВНІЙ НЕФРОПАТІЇ<br><b>Скрипніков А.М., Шиндер В.В.</b> .....   | 105 |
| ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РИСПЕРОНУ ТА КВЕТИРОНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ДЕПРЕСИВНО-ПАРАНОЇДНИХ СТАНІВ У ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ<br><b>Скрипніков А.М., Боднар Л.А.</b> .....                              | 110 |
| ПСИХОЛОГІЧНА ОЦІНКА ХВОРИХ З ДЕФЕКТАМИ ТА ДЕФОРМАЦІЯМИ ЗОВНІШНЬОГО НОСА В ДО - ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДАХ<br><b>Тарановська О.О.</b> .....   | 112 |
| ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДІВ ДОПОЛОВОГОЇ ПІДГОТОВКИ ШИЙКИ МАТКИ<br><b>Ткаченко М.В.</b> .....   | 115 |
| ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА ЇЇ МІСЦЕ В ПАТОГЕНЕЗІ ОСТЕОАРТРОЗУ В ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ І АТЕРОСКЛЕРОЗОМ<br><b>Черевко О.А.</b> .....   | 118 |
| ЗНАЧЕННЯ РЕМОДЕЛЯЦІЙНИХ, ЗАПАЛЬНИХ ФАКТОРІВ В УСКЛАДНЕНОМУ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА<br><b>Шепелюк Г. Г., Шепелюк Г. С.</b> .....   | 121 |
| ІНДИВІДУАЛЬНИЙ ПІДХІД У ПІДБОРІ МІСЦЕВИХ ГІПОТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ<br><b>Шейко В.Д., Ситнік Д.А., Крижановський О.А. Белінський І.В.</b> .....                               | 123 |

## Актуальні проблеми сучасної медицини

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИМ ПЕРИТОНИТОМ ТА ПОКАЗНИКИ ТЯЖКОСТІ ЇХ СТАНУ

*Ярмола Т.І., Пустовойт Г.Л., Ткаченко Л.А.* ..... 126

СТАН МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Капустянський Д. В.* ..... 129

ЕЛЕКТРОННОМІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВИДАЛЕНИХ ЧЕРВОПОДІБНИХ ВІДРОСТКІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ АПЕНДИЦИТ

*Корж В.П.* ..... 132

БІОФІЗИЧНІ ПАРАМЕТРИ МЕМБРАН ЕРИТРОЦИТІВ У СПОРТСМЕНІВ

*Ніколенко Д.Е.* ..... 136

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАРЕНХІМИ ПРОТОКІВ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ЖІНКИ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

*Плitenь О.Н., Марковский В.Д., Яковцова А.Ф.* ..... 139

ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА ПРОЛИФЕРАЦИИ KI-67 В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ ИНТРАЗПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

*Слонецький Б.І., Шушкевич Ю.М., Максименко М.В. Лобанов С.М., Вербицький І.В.* ..... 142

ОКРЕМІ АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИКИ РЕПЕРFUЗІЙНИХ УШКОДЖЕНЬ ТОНКОЇ КИШКИ

## ГУМАНІТАРНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ ТА ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

*Доценко В.І., Ткаченко Ю.П., Тронь Н.В.* ..... 146

РОЗРОБКА ТА ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ ЕЛЕКТРОННОГО ТЕСТУВАННЯ ПРИ ВИКЛАДАННІ МЕДИЧНОЇ ТА БІОЛОГІЧНОЇ ФІЗИКИ

*Ждан В.М., Шилкіна Л.М., Борисова З.О., Штомпель В.Ю., Бабаніна М.Ю., Волченко Г.В.* ..... 151

АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ В ПРОГРАМАХ ПІДГОТОВКИ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

*Бондаренко В.Г., Рева О.А.* ..... 153

ПРОБЛЕМИ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ В ПОЄДНАННІ З ВІЛ/СНІД

*Зайцев А.В., Ваценко А.В.* ..... 156

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ПАТСОСТОЯНИЙ В МЕХАНИЗМАХ ЭВОЛЮЦИОННЫХ ПРЕОБРАЗОВАНИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ

*Кострікова Ю.А., Пустовойт Г.Л., Циганенко І.В.* ..... 158

ОГЛЯД ЗДОБУТКІВ ТА ПРОБЛЕМ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ ПРИ ПРОВЕДЕННІ СКРИНІНГУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

*Могильник А.І., Черкун М.В., Бурка С.А.* ..... 163

СУЧАСНІ МЕТОДИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ

*Хацко В.В., Хрипкова Е.В., Базиан Н.К., Лаврова Д.Д., Попова Е.И., Решетняк С.А.* ..... 166

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЁЗНЫМ ХОЛАНГИТОМ

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

*Алексеев Р.В., Рисованая Л.М.* ..... 171

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПОДДЕРЖАНИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В ОРГАНИЗМЕ

*Вовк В.Ю.* ..... 172

КЛІНІКО-БІОМЕТРИЧНИЙ АЛГОРИТМ ДОСЛІДЖЕННЯ ДІЛЯНОК АДЕНТИЇ ПРИ ДЕФЕКТАХ І ДЕФОРМАЦІЯХ АЛЬВЕОЛЯРНИХ ВІДРОСТКІВ ЩЕЛЕП ПАЦІЄНТІВ

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

УДК 618.17-008.14-005.1-053:616.9

**Афанасьєва О.Є.**

### **РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ІСТОРІЙ ХВОРОБИ ЖІНОК З ГІСТОЛОГІЧНО ПІДТВЕРДЖЕНИМИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Метою нашої роботи було проведення ретроспективного аналізу історій хвороби жінок з гістологічно підтвердженими гіперпластичними процесами ендометрія, визначення ролі інфекційного та спадкового факторів в розвитку даної патології. Нами проаналізована 91 історія хвороби та 91 результат патогістологічного дослідження зішкрібів з порожнини матки у жінок, що поступили на лікування у Миргородську ЦРЛ з приводу маткової кровотечі. Доведена важлива роль відповідних чинників в розвитку вищезазначеної патології, що обумовлює необхідність своєчасного ефективного лікування запальних захворювань органів малого тазу та перспективність генетично-молекулярних досліджень галузі ендометріальної гіперплазії.*

Ключові слова: гіперпластичні процеси ендометрія, спадковий фактор, ІПСШ, атипова гіперплазія ендометрія, аденокарцинома.

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) – доброякісна патологія слизової оболонки матки, яка характеризується прогресуванням клініко-морфологічних проявів від простої та комплексної гіперплазії до атипових передракових станів ендометрія і розвивається на тлі абсолютної чи відносної гіперестрогенії (наказ МОЗ України №676 від 31.12.2004).

В.П. Сметнік характеризує вищезазначену патологію як надмірну проліферацію епітелію та строми слизової оболонки матки.

#### **Актуальність**

Серед гінекологічних захворювань гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) займають особливе місце. Достовірно зазначено, що гіперплазія ендометрія (ГЕ) – основна та найбільш часта форма захворювань слизової оболонки матки у жінок різних вікових груп (Т.Ф. Татарчук, Е.В. Бурака, 2003; Б.М. Венцківський, 2006). Розповсюдженість даної патології серед жінок репродуктивного віку досягає 57% та є причиною різних форм порушень менструального циклу та безпліддя, соматичних дисфункцій (Судомо В.Г. 2005). Частота виявлення даної патології у хворих з матковими кровотечами в анамнезі становить 60–70% (Запорожан В.М., 2000; Бохман Я.В., 2002). Відомо, що ГПЕ спостерігаються у будь-якому віці і передують у окремих хворих

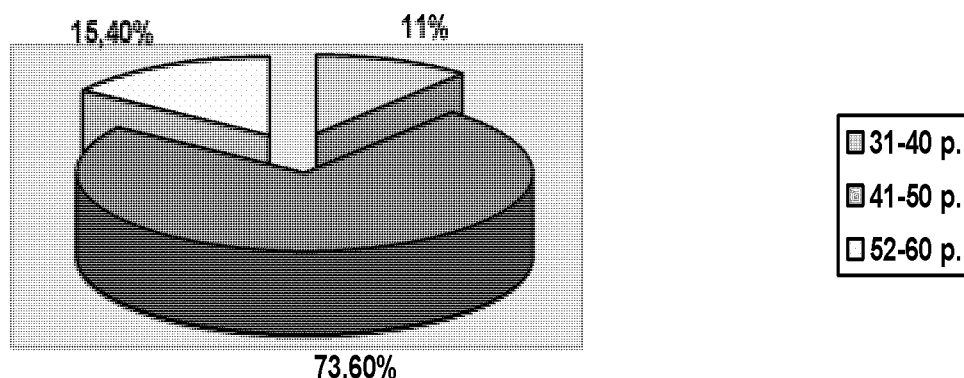
(10–20%) раку ендометрія (Цегельський М.Р., 2002). Сметнік В.П., Тумілович Л. Г. відмічають, що ризик розвитку аденокарциноми при не атиповій гіперплазії ендометрія складає 4%, на фоні атипової гіперплазії – від 14-30% [1]. Бохман Я.В. зауважує, що в 40% випадків атипова гіперплазія протягом від 1 до 13 років переходить в аденокарциному.

Особливий інтерес вчених до цієї патології визначається тенденцією гіперпластичних процесів ендометрія до довготривалого, рецидивуючого перебігу, відсутністю специфічних, патогноманічних симптомів, складністю диференціальної діагностики, вибору методу лікування та підвищений ризик малігнізації, особливо протягом останнього десятиріччя (Н.В. Кулагіна, Г.Г.Йовель, 2006; A. Medvini, Kevin M. 2008).

Метою нашої роботи було проведення ретроспективного аналізу історій хвороби жінок з гістологічно підтвердженими гіперпластичними процесами ендометрія, визначення ролі інфекційного та спадкового факторів в розвитку даної патології.

Нами проаналізована 91 історія хвороби та 91 результат патогістологічного дослідження зішкрібів з порожнини матки у жінок, що поступили на лікування у Миргородську ЦРЛ з приводу маткової кровотечі.

Розподіл хворих за віком:



- 31 – 40 р. – 10 жінок (11%);
- 41 – 50 р.- 67 жінок (73,6%);
- 52 -60 р. – 14 жінок (15,4%).

Таким чином, найбільша схильність до розвитку вищезазначеної патології спостерігається в групі жінок віком від 41 до 50 років – 67 жінок, що склало 73,6%.

У 15 жінок, 16,5% випадків спостерігався рецидивуючий перебіг гіперпластичних процесів ендометрія, 8 з яких попередньо отримували гормональну терапію.

Поєднання гіперпластичних процесів ендометрія з міомою матки згідно наших досліджень спостерігалось у 21 жінки (23%), з аденоміозом - 8 жінок (8,8%), з аденоміозом – 5 жінок (5,5%).

Існує ряд досліджень, що доводять важливу роль запальних захворювань малого тазу в розвитку гіперпластичних процесів ендометрія [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Як відомо, причинами інфікування слизової оболонки тіла матки з послідуною провокацією запального процесу і його хронізації можуть бути септично ускладнені пологи, пологовий травматизм, ручний контроль порожнини матки та ручне видалення посліду, аборти, діагностичні вишкрібання, гістросальпінгографія - тобто будь-які внутрішньоматкові маніпуляції, а також висхідна інфекція при проміскуйтеті. Проліферація завжди існує в осередках запалення як захисний компенсаторний механізм, який діє до повної деструкції або ерадикації патогенного агента.

Відомо, що в умовах тривалого хронічного запального процесу відбувається виснаження клітинно-генетичного апарату, що призводить до атипії та малігнізації [8]. Але деякі автори розглядають можливість «запального» механізму розвитку гіперплазії слизової оболонки матки тільки у жінок в постменопаузі [9]. При довготривалому запаленні розвивається фіброз строми та гіалінізація волокон, через блокаду вивідних протоків в залозах епітелію утворюється кістозне розширення [3, 6, 8].

Доведено, що довготривалі морфологічні та функціональні зміни в слизовій оболонці матки при хронічному ендометриті обумовлюють можливість патологічної афференції в структурі центральної нервової системи, що регулює діяльність гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникового контролю. Порушення в цій системі приводять до

розвитку гіпофункції яєчників, формування ановуляції по типу абсолютної або відносної гіперестрогенемії та, як наслідок, гіперпластичних процесів ендометрія [10, 11, 12]. З іншого боку наявність інфекційно-запального процесу в ендометрії приводить до активації антиоксидантної системи, що регулює процеси перекисного окислення ліпідів. Довготривала продукція високих концентрацій активних форм кисню має деструктивний характер на всі репродуктивні органи (в тому числі і на ендометрій), що призводить до розвитку гіперпластичних та неопластичних процесів [13].

Нами було з'ясовано, що внутрішньоматкові втручання (аборти, вишкрібання порожнини матки) мали місце у 52 жінок, що склало 57,1%. Внутрішньоматкові контрацептиви у 67 жінок - 73,6%.

Запальні захворювання органів малого тазу анамнестично констатовано у 74 жінок, що склало 81,3% проаналізованих історій хвороби, з них хронічний сальпінгофорит мав місце в анамнезі у 16 жінок, що склало 20,9%; діагностовані інфекції, що передаються статевим шляхом – 14 жінок (15,3%); хронічний уретрит, цистит, пієлонефрит виявлений у 11 жінок, що склало 12%; рецидивуючі кольпіти – 9 жінок (9,9%); ендометрит в анамнезі 5 жінок (5,5%); конділоми зовнішніх статевих органів – 5 жінок (5,5%). Поєднання хронічного сальпінгофориту та рецидивуючого кандидозного кольпіту спостерігалось у 4 жінок (4,3%), хронічного сальпінгофориту та хронічного уретриту у 3 жінок (3,3%) а хронічного пієлонефриту та ендометриту у 1 жінки (1,1%).

Важливо зазначити, що лише 17 жінок (18,7%) не мали запальних захворювань органів малого тазу в анамнезі.

Спадковий анамнез (захворювання ендометрія у близьких родичів) обтяжений у 31 жінок, що склало 34,1%.

Діагностично підтверджена гормональна дисфункція (захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет, порушення менструального циклу в анамнезі, ожиріння 1-3 ступеню та ін.) у 57 жінок – 62,6%. З них ожиріння спостерігалось у 27 жінок, що склало 29,7%; дисгормональна патологія молочних залоз зустрічалась у 16 жінок (20,9%); гормональне безпліддя в анамнезі мали

8 жінок – 9%; цукровий діабет у 6 жінок - 6,5%.

Згідно класифікації Міжнародного товариства гінекологів-патологів

ВООЗ, 2004 р. гіперпластичні процеси поділяються на:

– проста неатипова гіперплазія ендометрія;

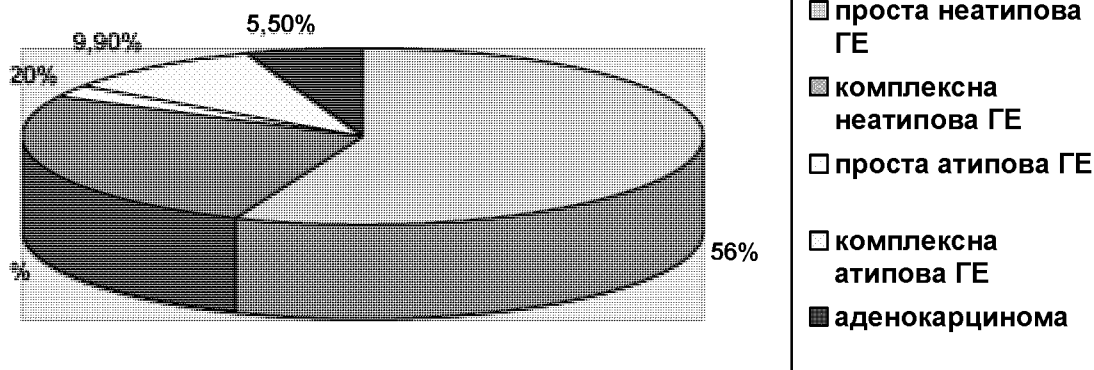
– комплексна неатипова гіперплазія ендометрія;

– проста атипова гіперплазія ендометрія;

– комплексна атипова гіперплазія ендометрія

– аденокарцинома.

Гістологічна структура ендометрія:



У 75 пацієнток (82,4%) гістологічно підтверджені проста та комплексна неатипова гіперплазія ендометрія, у 15 з яких ця патологія поєднувалась з поліпами ендометрія, що склало 16,4%.

Проста неатипова гіперплазія ендометрія гістологічно підтверджена у 51 жінки – 56%. Для неї характерно збільшення як простих, так і стромальних елементів. Залози розташовані не щільно, мають округлу форму та різні за розміром. Ядра овальні, дещо витягнуті, багаті на хроматин. Поруч з базофільними клітинами можуть зустрічатися клітини, що схожі на бульби з світлою прозорою цитоплазмою. Поруч з залозами дрібного калібру зустрічаються в різному співвідношенні крупні та китцеподібно розширені залози.

Комплексна неатипова гіперплазія ендометрія виявлена у 24 жінок (26,3%), яка на відміну від простої неатипової гіперплазії характеризується тісним розташуванням залоз поширеного або вогнищового характеру, які щільноприлягають одна до одної з втратою строми між ними. Відмічається підвищена структурна організація залоз та більш виражена багаторядність епітелію. Іншою важливою ознакою є підвищена структурна складність залоз. Ядра залишаються однорідними за розмірами та формою та зберігають нормальну полярність з віссю, що перпендикулярна базальній мембрані.

Проста атипова залозиста гіперплазія ендометрія відрізняється наявністю атипії клітин залоз, що проявляється втратою полярності розташування та поліморфністю ядер, які часто набувають округлої форми. Частина залоз мають неправильну форму, однак їх небагато. Цей варіант гіперпластичних процесів зустрічається досить рідко. Цей гістологічний варіант патології слизової оболонки матки підтверджений у 2 жінок, що склало 2,2%.

Комплексна атипова гіперплазія ендометрія, яка виявлена у 9 жінок – 9,9%, характеризується вираженою проліферацією епітеліального компонента, що поєднується із тканинною та клітинною атипією без інвазії базальної мембрани залозистих структур. Залози втрачають звичну для нормального ендометрія регулярність розташування, стають різноманітними за розмірами та формою. Епітелій, який вистилає залози, складається з крупних клітин з поліморфними, атипово зміненими ядрами з порушеною полярністю та багаторядністю їх розташування.

Аденокарцинома гістологічно підтверджена у 5 жінок (5,5%) — характеризується різко вираженим клітинним атипізмом, який проявляється поліморфізмом клітин, гіперхромією ядер. Базальна мембрана залоз зруйнована. Залози можуть бути сформовані багаторядним епітелієм, однак просвіт їх завжди збережений. Інколи просвіт залоз розширений, і в них є сосочкові випинання — це сосочкова, або папілярна аденокарцинома. Ще розрізняють ацинарну і тубулярну аденокарциному. Аденокарцинома має різний ступінь диференціювання, що може визначати її клінічний перебіг і прогноз.

#### Висновки

Таким чином 41-50 років – найнебезпечніша вікова межа по розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. Загальний відсоток вищезазначеної патології ендометрія в даній групі складає 73,6%.

Важливо зазначити, що 81,3% жінок з гіперпластичними процесами ендометрія в анамнезі мали запальні захворювання малого тазу, що свідчить про важливу роль цього фактора в розвитку вищезазначеної патології, та обумовлює необхідність своєчасного та ефективного лікування запальних захворювань.

Відсоток діагностованої гормональної дисфункції та обтяженої спадковості серед жінок з гіперпластичними процесами складає 62,6% та 34,1% відповідно. Різниця між вищезазначеними показниками становить менше 30%, отже спадковий фактор в структурі даної патології має досить вагому патогенетичну роль. Саме це свідчить про перспективність генетично-молекулярних досліджень галузі ендометріальної гіперплазії.

Таким чином, гіперпластичні процеси ендометрія мають надзвичайно різнонаправлений характер геніальних та екстрагенітальних захворювань, що є фоном для їх розвитку. Висока інвазивність існуючих методів діагностики обумовлює необхідність пошуку нових з метою раннього виявлення та ефективного лікування.

### Література

1. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. / В. П. Сметник – М., 2003. – С. 263-278.
2. Максимов С. Я. Факторы риска возникновения злокачественных новообразований органов репродуктивной системы / С. Я. Максимов, К. Д. Гусейнов, А. Г. Косников, И. И. Антонеева // Вопросы онкологии. – 2003 – Т. 49, № 4. – С. 496 – 500.
3. Пестрикова Т. Ю. Ранняя диагностика и патогенетическое обоснование терапии при гиперпластических процессах эндометрия

- / Т. Ю. Пестрикова, Н. И. Безрукова, В. А. Беликов // Акушерство и гинекология. – 2003 - №3. – С. 36-40.
4. Беднарская К.С. Этиопатогенетические особенности возникновения гиперпластических процессов эндометрия / К. С. Бондарская, Н. В. Якімова, О. И. Шишкіна // Успехи современного естествознания – 2007 - №1. – С. 50.
5. Хаятова З. Б. Интегративный подход к лечению анемии у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов / З. Б. Хаятова, О. Г. Пекарев, С. В. Боброва // Акушерство и гинекология – 2007 - №2. – С. 63-65.
6. Ромащенко О.В. Дослідження показників імунітету у хворих на хронічні інфекції сечової системи та при їх поєднанні з хронічними запальними захворюваннями геніталій / О. В. Ромащенко, М. О. Колесник, Л. Ф. Яковенко, Л. О. Лебідь // Педіатрія, акушерство та гінекологія – 2007 - №5. – С. 81-84.
7. Лукач А.А. Роль инфекции в патологии репродуктивной системы женщины, плода и новорожденного / А. А. Лукач, В. И. Коновалов // Сборник тезисов. – Москва, 2000. – С. 3-4.
8. Зайчик А. Ш. П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. / А.Ш.Зайчик, Л.П.Чурилов. – СПб., 2005. – С.279 – 339.
9. Friberg B. Safety and efficacy of the Cavaterm endometrial ablation balloon / B. Friberg, M. // World Congress of Gynecology and Obstetrics Copenhagen, 1997. - P. 22.
10. Стрижаков А.Н. Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. / [ Стрижаков А.Н., Давидов А.И., Бахтияров К.Р., Жукова Т.В.] ; под ред. В.И.Кулакова, Л.В.Адамян. – М., 1998. - С. 105–107.
11. Hamou J. Hysteroscopic and resectoscopic myomectomy / J. Hamou // Endoscopy in the diagnosis and treatment of uterine pathology. – 1997. - P.77.
12. Stamp S. Histopathology after GnRH agonist pretreatment in endometrial resection / S. Stamp, B. Bols // World Congress of Gynecology and Obstetrics, Copenhagen, 1997. - P. 22.
13. Кулаков В.И. Практическая гинекология (клинические лекции) / Кулаков В.И., Прілепська В.Н. – М., 2001. – 720 с.

### Реферат

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ИСТОРИЙ БОЛЕЗНИ ЖЕНЩИН С ГИСТОЛОГИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННЫМИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ

Афанасьева Е.Е.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, наследственный фактор, ИППП, атипическая гиперплазия эндометрия, аденокарцинома.

Целью нашей работы было проведение ретроспективного анализа историй болезни с гистологически подтвержденными гиперпластическими процессами, определение роли инфекционного и наследственного факторов в развитии данной патологии. Нами проанализирована 91 история болезни и 91 результат патогистологического исследования соскобов с полости матки у женщин, которые поступили на лечение в Миргородскую ЦРЛ по поводу маточного кровотечения. Нами доказана важная роль соответствующих факторов в развитии вышеупомянутой патологии, что обуславливает необходимость своевременного эффективного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза и перспективность генетически-молекулярных исследований при эндометриальной гиперплазии.

### Summary

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF HISTORY CASES OF WOMEN WITH HISTOPATHOLOGICALLY PROVED HYPERPLASTIC PROCESSES IN ENDOMETRIUM

Afanasyeva Ye.Ye.

Key words: hyperplastic processes in endometrium, hereditary factor, atypical hyperplasia of endometrium, adenocarcinoma.

The research is aimed to carry out the retrospective analysis of history cases of women with histologically proved hyperplastic processes in endometrium, to determine the contribution of infectious and hereditary factors in the development of the pathology. We have studied 91 history cases and 91 histopathological findings of uterine cavity scraping taken from the women who were admitted with metrorrhagia to the inpatient department of Mirhorod Central District Hospital. There has been proved the great importance of certain factors in the development of the pathology, that determines the need in proper effective treatment of inflammatory pelvic diseases and in genetic and molecular studies under endometrial hyperplasia that hold much promise.

УДК: 612.17:546.19:796.071.2

**Барабан Ю.А., Евстафьева И.А., Немец Е.Р., Евстафьева Е.В.**

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ К СОДЕРЖАНИЮ МЫШЬЯКА В ФИЗИЧЕСКИ ТРЕНИРОВАННОМ И НЕТРЕНИРОВАННОМ ОРГАНИЗМЕ**

КГМУ им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского г. Симферополь

Центральный военно-морской госпиталь г. Севастополь

*Содержание мышьяка в волосах 46 физически тренированных и нетренированных студентов находилось в пределах условной нормы, но было достоверно ниже у спортсменов. Установлены слабые и средней силы ( $0.399 < r < 0.669$ ) корреляционные связи преимущественно между показателями сердечной деятельности и содержанием мышьяка, проявившиеся главным образом при физической нагрузке и в восстановительном периоде и более выраженные у физически нетренированных студентов.*

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, спортсмены, мышьяк.

Мышьяк – один из приоритетных, но относительно мало изученных загрязнителей окружающей среды. Его нейротоксическое и лечебное действие достаточно хорошо известно [1]. В то же время мышьяк относят к условно эссенциальным микроэлементам [5], так как при его отсутствии или недостаточном поступлении в организм нарушается нормальная жизнедеятельность. Хроническое поступление мышьяка в организм может вызывать как канцерогенные эффекты [6], так и разнообразные неспецифические соматические заболевания. Среди последних отмечается прогрессивный рост заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), в том числе кардио- и цереброваскулярных [8, 9] у детей и подростков [7]. Однако, имеются единичные исследования, описывающие эффекты влияния мышьяка на функциональное состояние ССС, преимущественно экспериментального характера. Натурных биомониторинговых исследований содержания мышьяка в организме человека, и, тем более, его влияния на систему кровообращения, не проводилось, за исключением опубликованных нами ранее материалов о чувствительности сердечно-сосудистой системы подростков, у которых, как известно, происходит становление систем нервной и эндокринной регуляции, что делает их организм чувствительным к различным влияниям, в том числе дисбалансу элементов [4]. Более высокая чувствительность к микроэлементному обеспечению, особенно сердечно-сосудистой системы, по всей видимости, имеет место и при систематических физических нагрузках.

В связи с этим целью настоящей работы явилось определение чувствительности системы гемодинамики к уровню мышьяка в тренированном и физически нетренированном организме.

#### **Материал и методы**

Для определения содержания мышьяка в организме человека в условиях городской среды (г. Симферополь) и возможного его влияния на состояние сердечно-сосудистой системы было обследовано 26 физически нетренированных юношей (студенты-медики) и 20 юношей спортсменов 18-20-ти лет. Индикатором экспозиции

мышьяка является его концентрация в волосах [5], которую определяли методом ренген-флуоресцентной спектрофотометрии в научно-техническом центре ВИРИА (г. Киев).

Состояние сердечно-сосудистой системы в состоянии физиологического покоя, во время физической нагрузки и в восстановительном периоде оценивали по 10 показателям центральной гемодинамики с помощью реоанализатора РА5-01 и 7 ЭКГ-параметров сердечной деятельности с помощью стресс-тест-системы Formula. Ступенчатую физическую нагрузку на велоэргометре задавали в автоматизированном режиме. Также в программу для вычисления показателей различных исследуемых данных вводили рост, вес, возраст и давление - систолическое и диастолическое. Учитывая тот факт, что выраженность реакции на нагрузку (величина изменения показателя) зависит, в том числе, и от исходного функционального состояния (исходной величины показателя) помимо абсолютных значений показателей рассчитывали и анализировали абсолютную (АО) и удельную амплитуду (УА) отклонений в результате функциональной пробы, характеризующие реактивность ССС [3].

Кроме этого оценивали состояние механизмов нервной регуляции сердечно-сосудистой системы, для чего производили регистрацию ЭКГ в течение 5-ти минут в покое, а также после физической нагрузки, с последующим расчетом 28 показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР). Анализ показателей ВСР проводился согласно единым стандартам, разработанным в 1996 г. на совместном заседании Европейской и Североамериканской кардиологических ассоциаций [11].

О чувствительности сердечно-сосудистой системы к содержанию мышьяка судили по результатам корреляционного анализа Спирмена.

#### **Результаты и их обсуждение**

Результаты биомониторингового исследования образцов волос юношей обследуемой группы показали, что среднее содержание элемента у испытуемых находилось в пределах условной нормы [5] и составляло  $0,29 \pm 0,07$  мкг/г у меди-



ков и  $0,096 \pm 0,03$  мкг/г у спортсменов. При этом характер распределения отличался от нормального в обеих группах.

Корреляционный анализ реографических и ЭКГ-показателей и внутренних концентраций мышьяка у студентов-медиков обнаружил достоверные связи в основном ЧСС и ее производных с уровнем мышьяка в волосах. При этом в состоянии физиологического покоя определена прямая корреляционная связь этого показателя, в то время как при физической нагрузке и в восстановительном периоде (табл.1) обнаружены 8 и 2 корреляционные связи соответственно, причем исключительно со стороны расчетных параметров, характеризующих степень изменений показателя с учетом его исходного значения. Это свидетельствует о некотором положительном хронотропном действии мышьяка, причем в состоянии покоя чем выше содержания мышьяка, тем больше ЧСС. В то же время при более высоких концентрациях мышьяка наблюдаются менее выраженные изменения этого показателя в ответ на физическую нагрузку.

Таблица 1  
Зависимость функциональных показателей центральной кардиогемодинамики от содержания мышьяка в волосах студентов –медиков (n=26)

| Показатели кардиогемодинамики   | R <sub>s</sub> (коэффициент корреляции) | p (уровень значимости) |
|---------------------------------|---|------------------------|
| <b>В покое</b>                  |   |                        |
| ЧСС                             | <b>0.490</b>                            | <b>0.023</b>           |
| <b>Ступенчатая нагрузка</b>     |   |                        |
| АО ЧСС (2-я стадия, 50 Вт)      | <b>-0.430</b>                           | <b>0.051</b>           |
| УА ЧСС (2-я стадия, 50 Вт)      | <b>-0.481</b>                           | <b>0.026</b>           |
| АО ЧСС (3-я стадия, 75 Вт)      | <b>-0.503</b>                           | <b>0.019</b>           |
| УА (3-я стадия, 75 Вт)          | <b>-0.575</b>                           | <b>0.006</b>           |
| АО ЧСС (5-я стадия, 100 Вт)     | <b>-0.659</b>                           | <b>0,001</b>           |
| УА ЧСС (5-я стадия, 100 Вт)     | <b>-0,641</b>                           | <b>0,001</b>           |
| АО ЧСС (7-я стадия, 150 Вт)     | <b>-0,448</b>                           | <b>0,041</b>           |
| QT (1-я стадия, 25 Вт)          | 0,399                                   | 0,072                  |
| АО ЧСС (8-я стадия, 25 Вт)      | <b>-0,430</b>                           | <b>0,051</b>           |
| УА (8-я стадия, 25 Вт)          | <b>-0,472</b>                           | <b>0,030</b>           |
| <b>Восстановительный период</b> |   |                        |
| АО                              | <b>-0,628</b>                           | <b>0,002</b>           |
| УА                              | <b>-0,657</b>                           | <b>0,001</b>           |
| СрАД (5-я мин, 25 Вт)           | <b>0,469</b>                            | <b>0,031</b>           |

Кроме того, была обнаружена прямая корреляционная связь среднего динамического давления (СДД) в восстановительном периоде.

У студентов-спортсменов было выявлено существенно меньшее количество корреляционных связей, причем в основном с ЭКГ-параметрами (ST, QT на уровне тенденции) на разных стадиях нагрузки и в восстановительном периоде). С реографическими параметрами, а именно с диастолическим давлением, была обнаружена только одна обратная корреляционная связь (табл.2).

Таблица 2  
Зависимость функциональных показателей центральной кардиогемодинамики от содержания мышьяка в волосах студентов –спортсменов (n=20)

| Показатели кардиогемодинамики          | R <sub>s</sub> (коэффициент корреляции) | p (уровень значимости) |
|--|---|------------------------|
| <b>В покое</b>                         |   |                        |
| QT                                     | -0.431                                  | 0.074                  |
| <b>Ступенчатая физическая нагрузка</b> |   |                        |
| ST (2-я стадия, 50 Вт)                 | <b>0.581</b>                            | <b>0.012</b>           |
| ST(6-я стадия, 25 Вт)                  | 0.454                                   | 0.058                  |
| <b>Восстановительный период</b>        |   |                        |
| QT (5-я мин, 25 Вт)                    | -0.449                                  | 0.062                  |
| ДАД (после 5-ти мин)                   | <b>-0.547</b>                           | <b>0.019</b>           |

Таким образом, физически тренированный и нетренированный организм обнаружил разную в количественном и качественном отношении чувствительность ССС к присутствию мышьяка, которая наилучшим образом обнаруживала себя в результате физической нагрузки и была более выражена у студентов-медиков. Обращает внимание тот факт, что в обеих группах в основном такую реактивность обнаружили показатели, характеризующие сердечную деятельность, но у студентов медиков отмечено влияние на хронотропную функцию, в то время как у спортсменов преимущественно реагировали электрофизиологические показатели.

Полученные нами данные в целом согласуются с имеющимися сведениями о влиянии мышьяка, содержащегося в питьевой воде, на сердце [12] также на состояние сосудистой системы [1]. Что касается тонких механизмов этого влияния мышьяка, они являются мало изученными, но известно, о его повреждающем действии, например, на гены активации глюкокортикоидных рецепторов [11]. По всей видимости, имели прямые эффекты влияния на мышечную ткань сердца и сосудов могли иметь и в данном случае, в пользу чего свидетельствует отсутствие каких-либо корреляционных связей между концентрацией мышьяка и показателями ВРС, характеризующими состояние механизмов нервной регуляции сердца.

### Выводы

1. Выявлено, что при фоновой экспозиции в условиях городской среды концентрация мышьяка в волосах испытуемых физически тренированных и нетренированных студентов находилась в пределах условной нормы, однако была достоверно ниже у спортсменов.

2. Установлены слабые и средней силы ( $0.399 < r < 0.669$ ) корреляционные связи преимущественно между показателями сердечной деятельности и содержанием мышьяка, проявлявшиеся главным образом при физической нагрузке и в восстановительном периоде и более выраженные у физически нетренированных студентов.

### Литература

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

2. Агаджанян Н.А. Экологический портрет человека и роль микроэлементов / Н.А.Агаджанян, А.В. Скальный, М.В. Велданова – М., 2001. – 236 с.
3. Евстафьева И.А. Особенности функционального состояния центральной нервной и сердечно-сосудистой систем в связи с содержанием тяжелых металлов в организме подростков: автореф. дис. на соискание уч. степени биол. наук: спец. / И.А. Евстафьева. — Симферополь, 2003. — 130 с
4. Евстафьева И.А. Особенности реагирования системы кровообращения подростков на физическую нагрузку в зависимости от содержания биоэлементов в организме / И.А. Евстафьева, О.А. Решетняк, Евстафьева Е.В. [и др.] // Ученые записки ТНУ им. В.И. Вернадского, серия «Биология, химия». – Т. 19 (58). – 2006. – № 3. – С. 25-28.
5. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В.Скальный, И.А.Рудаков. – М.: ОНИКС 21 век. Мир, 2004. – 272 с.
6. Скальная М.Г. Зависимость повышенной онкологической заболеваемости от избыточного содержания мышьяка и других токсичных химических элементов в окружающей среде / М.Г. Скальная // Микроэлементы в медицине. – 2001. – Т. 2, № 1. – С. 34-35.
7. Табмовеца В.И. Функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы у детей и подростков: современный взгляд на проблему / В.И.Табмовеца // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 2. – С.35-38.
8. Brown K.G. Arsenic, drinking water, and health: a position paper of the American Council on Science and Health / K.G Brown, G.L. Ross // – Regul Toxicol Pharmacol. – 2002. Issue 36, V.2. – P.162-174.
9. Guha Mazumder D.N. Chronic arsenic toxicity: clinical features, epidemiology, and treatment: experience in West Bengal / Guha Mazumder D.N.// J Environ Sci Health Part A Tox Hazard Subst Environ Eng. – 2003. – Issue 38. – V.1. – P.141-163.
10. Jack E. Arsenic at Very Low Concentrations Alters Glucocorticoid Receptor (GR)-Mediated Gene Activation but Not GR-Mediated Gene Repression: Complex Dose-Response Effects Are Closely Correlated with Levels of Activated GR and Require a Functional GR DNA Binding Domain / E.Jack. // Chem. Res. Toxicol.; 2004; Issue 17. V.8. P. 1064 – 1076.
11. 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: Membership of the Task Force listed in the Appendix // Eur. Heart J. – 1996. – V.17. – P.334-381.
12. Zaldívar R. A morbid condition involving cardio-vascular, bronchopulmonary, digestive and neural lesions in children and young adults after dietary arsenic exposure. / PMID: 7424260 [Electronic resource] Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

### Резюме

ПОРІВНЯЛЬНИ АНАЛІЗ ЧУТЛИВОСТІ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ДО ВМІСТУ МИШ'ЯКУ В ФІЗИЧНО ТРЕНОВАНОМУ І НЕТРЕНОВАНОМУ ОРГАНІЗМІ

Барабан Ю.А., Евстафьева И.А., Немец Е.Р., Евстафьева Е.В.

Ключові слова: серцево-судинна система, спортсмени, миш'як

Вміст миш'яку у волоссі 46 фізично тренуваних і нетренуваних студентів знаходився у межах умовної норми, але був вищим ніж у спортсменів. Встановлені вищі кореляційні зв'язки слабкої та середньої сили ( $0.399 < r < 0.669$ ) переважно між вмістом миш'яку та показниками серцевої діяльності головним чином при фізичному навантаженні і у відновному періоді, які були більш виражені у фізично нетренуваних студентів.

### Summary

COMPARATIVE STUDY OF CARDIO-VASCULAR TOLERANCE TO ARSENIC IN ATHLETES AND UNTRAINED PERSONS

Baraban Yu.A., Yevstafyeva I.A., Nimets Ye.P., Yevstafyeva Ye.V.

Key words: cardio-vascular system, athletes, arsenic.

Arsenic content in hair of 46 athletes and untrained students was within the normal limits and its concentration was reliably less in athletes. There have been established the strong and weak correlations between the arsenic content and parameters of cardio-vascular activity mainly during and after physical exertion ( $0.399 < r < 0.669$ ), and during the recovery time.

УДК 616.11/.14 – 053.5

**Бойко Д.М., Бойко М.Г., Бобирьова Л.Є.**

### ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ НА ОСНОВІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ТЕСТІВ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Однією з найважливіших соціальних проблем сучасності є погіршення здоров'я підростаючого покоління. За результатами функціональних проб з дозованими фізичними навантаженнями проводиться оцінка ступеня підготовленості, вирішується питання допуску до занять фізичною культурою або спортом у здорових або хворих осіб різних вікових груп. Серед обстежених дітей зі збільшенням віку спостерігається погіршення показників фізичної витривалості. Незважаючи на те, що майже 57% (33/59) дітей мали задовільний функціональний стан серцево-судинної системи, велику частку складають діти з низьким 37% (22/59) і дуже низькими цифрами індексу Руф'є, що відповідно характеризує функціональний стан серцево-судинної системи та рівень фізичної витривалості обстеженого контингенту.

Ключові слова: здоров'я, індекс Руф'є, фізична витривалість.

Однією з найважливіших соціальних проблем сучасності є погіршення здоров'я підростаючого покоління. В останні роки збільшилась кількість дітей та підлітків з функціона-

льними порушеннями діяльності серцево-судинної та дихальної систем, опорно-рухового апарату, органів зору, з відхиленнями в нервово-психічній сфері та ін. [1, 7].

\* "Вивчити стан та взаємодію різних популяцій імунотропних клітин у реалізації системних та місцевих імунних реакцій у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень", номер держреєстрації А.09.01.

Фізична культура та спорт є одним з найважливіших факторів, що зміцнюють здоров'я людини, в його фізичному розвитку та вихованні, а також профілактиці захворювань та старіння. Особливо негативним є вплив гіподинамії на ріст та розвиток дітей та підлітків. Гіподинамія у дітей призводить до більш виражених порушень, ніж у дорослих, не тільки фізичної, а й розумової працездатності [2, 4]. Важливі показники, за якими вивчають функціональний стан серцево-судинної системи в комплексному обстеженні, можна отримати при проведенні функціональних проб з дозованими фізичними навантаженнями. За їх результатами проводиться оцінка ступеня підготовленості, вирішується питання допуску до занять фізичною культурою або спортом у здорових або хворих осіб різних вікових груп [3, 6].

Метою роботи було вивчити показники функціонального стану серцево-судинної системи, рівня здоров'я та проведення спеціальних заходів щодо поліпшення обізнаності стосовно принципів здорового способу життя і популяризації спорту серед дітей шкільного віку.

#### Матеріали та методи

Дизайн клінічного дослідження: просте проспективне. У медичному обстеженні взяли участь 62 особи (учні 4,5,7,8 класів), віком від 9 до 14 років. Двом особам тести не проводились у зв'язку з наявністю протипоказань. Усім дітям, які взяли

участь у медичному огляді, визначали функціональний стан серцево-судинної системи та аналізували рівень фізичної витривалості з використанням проби Руф'є за загальноприйнятою методикою [5]. Значення індексу Руф'є: від 0 і < – дуже добре; 0,1-5,0 – добре; 5,1-10,0 – задовільно; 10,1-15,0 – низький; 15,1-20 – дуже низький. Зі збільшенням параметрів індексу Руф'є функціональний стан серцево-судинної системи знижується. Проведено інструктуючий тренінг по основам самоконтролю в спорті, бесіду щодо шкідливості паління та вживання алкогольних напоїв, а також роз'яснено основні аспекти здорового способу життя. З учнями також проведено бесіду, присвячену популяризації спорту. Статистична обробка: Отримані показники відповідали критеріям нормального розподілу даних. Для обчислення результатів застосовано метод визначення кореляції за Пірсоном у пакеті прикладних програм STATISTICA – StatSoft Inc. for Windows Release 4.5. Статистично значимими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

За результатами проведених тестів було виявлено, що індекс Руф'є має слабкий рівень від'ємної кореляції за Пірсоном ( $r = -0,287$ ) з показниками віку. При цьому двосторонній розподіл кореляції мав високий рівень значимості ( $p = 0,028$ ) (Рис. 1).

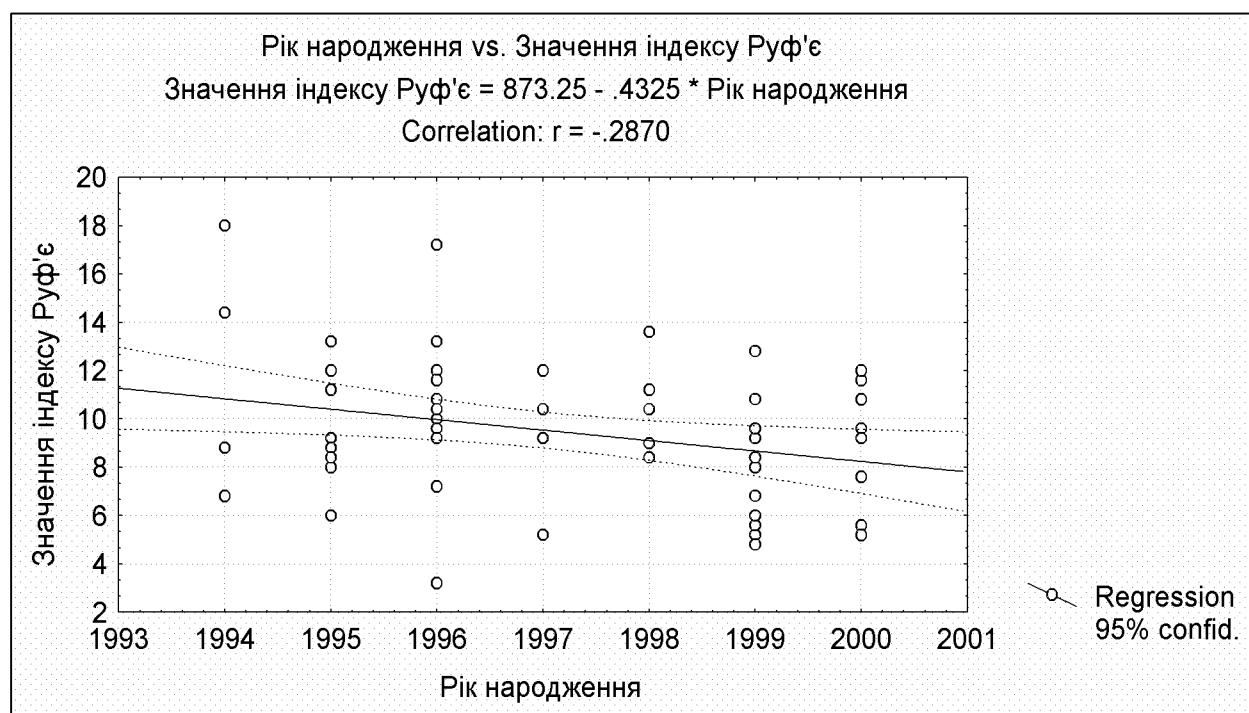


Рис. 1. Кореляційний аналіз даних функціонального стану серцево-судинної системи за значенням індексу Руф'є та віком обстежених дітей.

Отже, враховуючи вищенаведені результати кореляційного аналізу, можна зробити висновок, що серед обстежених дітей зі збільшенням віку спостерігається погіршення показників фізичної

витривалості. Однією з причин формування такої тенденції можливо є недостатня реалізація програм оптимізації рухової активності.

Якщо проаналізувати результати обчислення

індексу Руф'є, то варто зазначити, що серед обстежених дітей превалював задовільний функці-

ональний стан серцево-судинної системи — 57%(33/59) (Рис. 2).

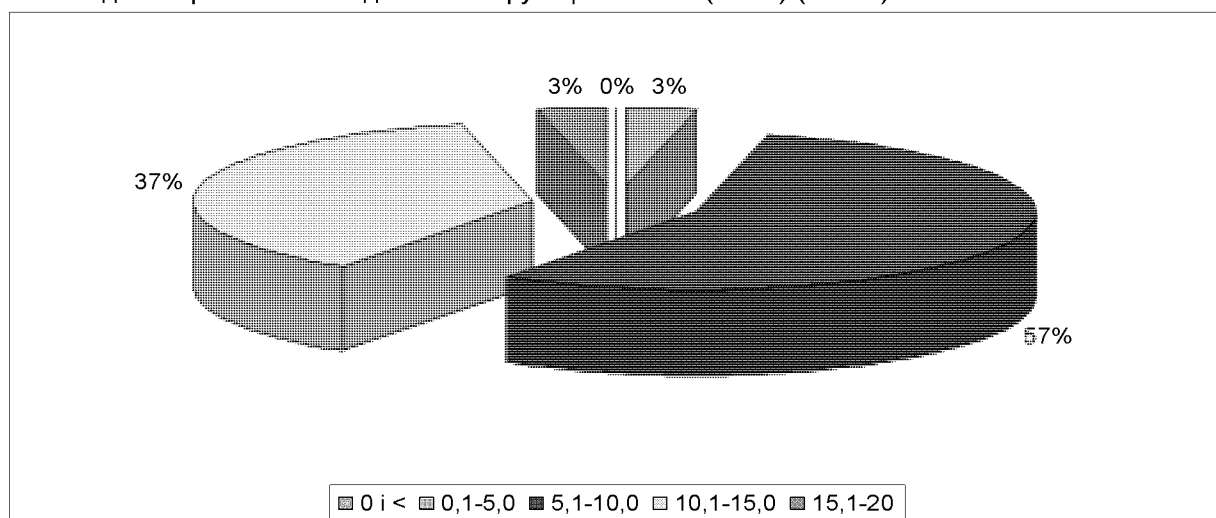


Рис. 2. Частковий розподіл показників фізичної витривалості у дітей за даними індексу Руф'є.

Звертає на себе увагу значна кількість дітей з низькими 37%(22/59) і дуже низькими цифрами індексу Руф'є. Також вирізняється той факт, що тільки 3% (2/59) дітей мають добрі результати дослідження функціонального стану серцево-судинної системи.

#### Висновки:

1. Серед обстежених дітей зі збільшенням віку спостерігається погіршення показників фізичної витривалості.

2. Незважаючи на те, що майже 57%(33/59) дітей мали задовільний функціональний стан серцево-судинної системи, велику частку складають діти з низькими 37%(22/59) і дуже низькими цифрами індексу Руф'є, що відповідно характеризує функціональний стан серцево-судинної системи та рівень фізичної витривалості обстеженого контингенту.

#### Література

1. Детская спортивная медицина: Руководство для врачей / Под ред. Тихвинского С.Б., Хрущева С.В. - М.: Медицина, 1991. — 560 с.
2. Дубровский В.И. Экогигиена физической культуры и спорта: рук. для спортивных врачей и тренеров / В. И. Дубровский, Ю. А. Рахманин, А. Н. Разумов. — М.: Гуманитар. изд. центра ВЛАДОС, 2008. — 551 с.
3. Лечебная физическая культура: справочник / Под ред. В. А. Епифанова. — [2-е изд. перераб. и доп.]. — М.: Медицина, 2001. — 592 с.
4. Лечебная физкультура в системе медицинской реабилитации: руководство для врачей / Под ред. А. Ф. Каптелина, И. П. Лебедевой. — М.: Медицина, 1995. — 400 с.
5. Лечебная физкультура та спортивна медицина / Під ред. В. В. Клапчука, Г. В. Дзяка. — К.: Здоров'я, 1995. — 310 с.
6. Спортивная медицина: рук. для врачей / Под ред. А. В. Чоговадзе, Л. А. Бутченко. — М.: Медицина, 1984. — 384 с.
7. Хрущев С. В. Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания: учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / С. В. Хрущев, О. И. Симонова. — М.: Издательский центр «Академия», 2006. — 304 с.

#### Реферат

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ТЕСТОВ

Бойко Д.Н., Бойко Н.Г., Бобирева Л.Е.

Ключевые слова: здоровье, индекс Руффье, физическая выносливость.

Одной из важнейших социальных проблем современности является прогрессирующее ухудшение здоровья подрастающего поколения. Учитывая результаты функциональных проб с дозированными физическими нагрузками проводится оценка степени подготовленности, решается вопрос допуска к занятиям физической культурой или спортом у здоровых или больных лиц разных возрастных групп. Среди обследованных детей с увеличением возраста наблюдается ухудшение показателей физической выносливости. Невзирая на то, что почти 57%(33/59) детей имели удовлетворительное функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, большую долю составляют дети с низким 37%(22/59) и очень низкими цифрами индекса Руффье, что соответственно характеризует функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и уровень физической выносливости обследованного контингента.

#### Summary

EVALUATION OF FUNCTIONAL STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM ON BASIS OF FUNCTIONAL TESTS

Boyko D.M., Boyko M.G., Bobyrev L.E.

Key words: health, Ruffye index, physical endurance.

One of the major up-to-date social problems is a progressive deterioration of health condition in youth. Taking into account the results of functional tests with measured physical stress it is possible to assess the

degree of the physical preparedness and to solve the problem of admission or exclusion from the lessons of physical training among healthy or unhealthy individuals of different age. The surveyed children have shown the age increases the physical endurance decreases. Despite the fact that almost 57% (33/59) of children have had satisfactory functional state of the cardiovascular system, a large proportion is constituted by the children with low 37% (22/59) and very low Ruffye index, that pro tanto characterizes the functional state of the cardio-vascular system and the level of physical endurance in the surveyed children.

УДК: 616.379-008.65-02: (616-092.19+616.155.3-018.5)

**Бучко О.Ю.**

## **ВПЛИВ ДЕКОМПЕНСОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ТРОМБОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

Львівський національний медичний університет ім. Д.Галицького

*В роботі проаналізовано ультраструктурні зміни тромбоцитів при декомпенсованому цукровому діабеті тривалістю більше 10 років в поєднанні з нестабільною стенокардією. Дослідження клітин крові проводилося за допомогою електронного мікроскопа в збільшенні від 3-5000 раз. Показано, що на відміну від групи контролю, в основній групі спостерігалися морфологічні зміни тромбоцитів, які проявлялися деструкцією зовнішньої цитоплазматичної мембрани, опустошенням цитоплазми із її вакуолізацією та де грануляцією, посиленням утворенням тромбоцитарних агрегатів. Ці дегенеративні та гіперкоагуляційні зміни можна вважати результатом токсичного впливу гіперглікемії та інших метаболічних порушень властивих цукровому діабету 2 типу.*

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, нестабільна стенокардія, ультраструктура, тромбоцити.

### **Вступ**

Цукровий діабет – одне з найпоширеніших у світі та складних для лікування захворювань, яке посідає провідне місце серед ендокринних хвороб. До 2010 року прогнозується збільшення кількості хворих на ЦД 2 типу до 215, 6 млн. В Україні до 2008 року зареєстровано понад мільйон хворих на ЦД 2 типу, хоча доведено, що таких хворих є в 2-2,5 рази більше [3]. У розвинених країнах світу кількість хворих на ЦД 2-го типу становить у середньому 2-4% від загальної популяції. Однак, справжня захворюваність населення на ЦД 2-го типу набагато вища, оскільки співвідношення кількості зареєстрованих хворих і осіб з прихованим, не діагностованим цукровим діабетом, становить приблизно 1:3. Щорічно загальна кількість хворих збільшується на 5-7 %. З віком частота цукрового діабету зростає, досягаючи 7- 8% серед осіб, старших 65 років [8]. Складність проблеми визначається не лише значним поширенням ЦД 2 типу, але й розвитком серцево-судинних та інших ускладнень, які спричиняють інвалідність та смерть хворих [4,5].

За наявності ЦД 2-го типу виникають такі фактори ризику серцево-судинних ускладнень, як дисліпідемія, мікроальбумінурія, порушення коагуляційних властивостей крові та ознаки системного запалення. В ряді експериментальних і клінічних досліджень встановлено, що при ЦД 2 типу в поєднанні з ІХС спостерігається тенденція до порушення морфо-функціональних властивостей клітин крові. Це супроводжується зниженням їх здатності до деформації при циркуляції у мікросудинному руслі, зростанням проникності мембран для органічних і неорганічних іонів, зниженням тривалості життя клітин крові [1]. Гемореологічні порушення у хворих на ЦД 2-го ти-

пу спостерігаються уже на ранніх стадіях захворювання і характеризуються підвищенням в'язкості крові, агрегаційних властивостей еритроцитів і зниженням фібринолітичної активності плазми. При ушкодженні еритроцитарної мембрани в судинне русло потрапляє велика кількість гемоглобіну, іонів заліза та ін., які являються активаторами агрегації тромбоцитів і перекисного окислення ліпідів. Спостерігається також підвищення функціональної активності тромбоцитів, зростає їх адгезивно-агрегаційна здатність як результат збільшення синтезу тромбосану А2, так і зниження синтезу простаглініну в ендотелії судин. В ряді експериментальних і клінічних досліджень встановлено, що при ЦД-2 типу спостерігається тенденція до порушення фізико-хімічних властивостей мембран клітин крові [1]. Це супроводжується зниженням їх здатності до деформації при проходженні мікросудинного русла, зміною конфігурації, зростанням проникності мембран для органічних і неорганічних іонів, зменшенням їх тривалості життя [7].

У хворих на ЦД 2-го типу спостерігається також підвищення рівня прокоагуляційних факторів в плазмі крові: бета-тромбоглобіну, альфа-макроглобуліну, фібриногену, тромбоцитарного фактора-4 та факторів згортання крові, які, взаємодіючи з тромбоцитами, стимулюють їх агрегацію. При цьому в плазму крові з тромбоцитів виділяється тромбосан А2, серотонін, гістамін та багато інших біологічно активних речовин, які ще більше стимулюють агрегацію тромбоцитів, зумовлюють спазм артерій та пошкодження судинного ендотелію [1,7].

Таким чином, висока захворюваність і постійно зростаюче поширення поєднання ішемічної хвороби серця та ЦД 2 типу серед на-

селення вимагає детальнішого вивчення клітинних механізмів ураження, удосконалення способів лікування, первинної та вторинної профілактики як важливих завдань охорони здоров'я.

#### **Матеріал та методи**

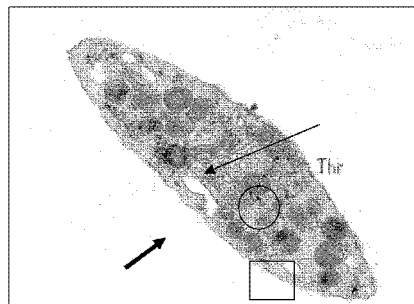
Обстежено 18 хворих ( 7 чоловіків та 11 жінок ) у віці від 46 до 73 років, з важким ступенем ЦД 2 типу та декомпенсацією захворювання (тривалість хвороби складала  $10 \pm 2$  роки ) у поєднанні з нестабільною стенокардією . У 11 хворих був постінфарктний кардіосклероз, а у 10 хворих – знижена фракція викиду лівого шлуночка ( ФВЛШ < 45 %). Група контролю включала 8 осіб без даних захворювань (3 жінок та 5 чоловіків), у віці від 45 до 67 років. Важкість ЦД 2-го типу встановлювали за такими критеріями: легка форма – ЦД компенсується дієтою, можливі початкові прояви ангіонейропатії, рівень глікемії натще до 8 ммоль/л, добова глюкозурія до 20 г/л; середня форма тяжкості – ЦД компенсується дієтою та пероральними цукрознижуючими препаратами, є наявні клінічні прояви ангіонейропатії, глікемія натще до 14 ммоль/л, добова глюкозурія до 40 г/л; тяжка форма - лікується інсуліном, можливі важкі форми ангіонейропатій зі схильністю до кетозу та кетоацидозу.

Дослідження ультраструктури тромбоцитів проводилося в усіх обстежених пацієнтів. Для цього у них натще брали з ліктьової вени 10 мл венозної крові у силікогенізовану пробірку. Кров змішували у пробірці з 2 % розчином цитрату натрію у співвідношенні 9 : 1. Кров центрифугували при 150 G протягом 10 хвилин до утворення осаду еритроцитів. Надосадову частину крові переносили у чисту пробірку і центрифугували ще 10 хвилин при 300 G. Отриманий осад «білих» клітин промивали какодилатним буфером і переносили у 1 % розчин осмію на 60 хв. для фіксації. Після фіксації клітини промивали у какодилатному буфері, а потім зневоднювали у спиртових розчинах зростаючої концентрації ( 30, 50, 70, 90 % ) і у 100 % ацетоні по 10 хв. Далі ці зразки крові у формі плівки занурювали в суміш епону та аральдиту і полімеризували в желатинових капсулах при температурі 60° С. Ультратонкі зрізи готували на ультрамікротомі УМТП -3 за допомогою скляних ножів. Перед дослідженням зрізи контрастували у цитраті свинцю за методом Е. Reynolds. Контрастовані зрізи досліджували та фотографували в електронному мікроскопі УЕМВ -100-Л, при збільшенні від 3000 до 5000 разів.

#### **Результати дослідження та їх обговорення**

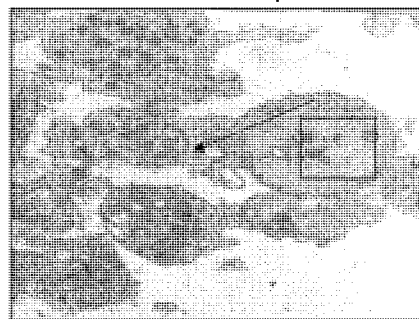
При електронно-мікроскопічному дослідженні тромбоцитів контрольної групи пацієнтів було виявлено пластинки, які мали переважно овальну або круглу форму, що залежало від площини зрізу. Кожен з тромбоцитів був обмежений плазмалею, оточеною глікокаліксом. Вони містили

поодинокі мітохондрії, щільні гранули (у яких містяться АТФ, АДФ, катехоламіни, фактор Віллебранда, прокоагулянти крові, фактор росту, інтегрини (поліпептиди)), а також відкрита каналцева система та мікротрубочки (рис.1). Серед тромбоцитів в групі контролю також спостерігалися пластинки, що містили меншу кількість органел. В тромбоцитах містяться дві системи трубочок: перша- це система каналів зв'язана з їх поверхністю, а друга - щільна трубчатая система, компоненти якої походять від апарату Гольджі мегакаріоцитів. Серед тромбоцитів знаходилося приблизно 10 % старих кров'яних пластинок, які містили незначну кількість органел. Біля 15 % усіх тромбоцитів контрольної групи були «молоді» тромбоцити великих розмірів із великою кількістю органел. Усі інші- це були класичні тромбоцити середніх розмірів із помірною кількістю органел (10-15 α- гранул, 2-3 щільні гранули, 1-3 мітохондрії).



*Рис.1. Ультраструктура тромбоцита овальної форми. В цитоплазмі наявні щільні гранули (●), система щільних трубочок і мікротрубочок (→), каналцева система (→), гранули глікогену (○). Контроль.*

Серед тромбоцитів хворих на ЦД 2 типу та НС спостерігався помітний клітинний поліморфізм (рис. 2.). Серед них переважали дещо більші за розмірами кров'яні пластинки, у порівнянні з контролем, за рахунок набряку цитоплазми. Також були наявні тромбоцити з частково зруйнованою структурою, які скупчувалися та прикріплювалися до незмінених тромбоцитів (рис.3.). В деяких тромбоцитах спостерігалася деструкція зовнішньої цитоплазматичної мембрани.



*Рис.2. Електронна мікрофотографія дегенеративно змінених тромбоцитів різних розмірів та форми, з'єднаних між собою за допомогою виступів (→). Серед них великий тромбоцит округлої форми майже дегранульований, містить одне щільне тільце та дві щільні гранули(●). Пац. Л., 67 р. ЦД 2-го типу, важка форма, тривалість захворювання 12 років.*

Характерним було розширення канальцевої системи та наявність мікротрубочок в цитоплазмі досліджуваних тромбоцитів. В деяких тромбоцитах венозної крові хворих на ЦД 2 типу та НС спостерігалось опустошення цитоплазми із її вакуолізацією та дегрануляцією, на відміну від тромбоцитів досліджуваної групи пацієнтів без ЦД 2 типу. Серед досліджених тромбоцитів зустрічались молоді кров'яні пластинки, які були у три рази більшими від зрілих тромбоцитів (рис.3).

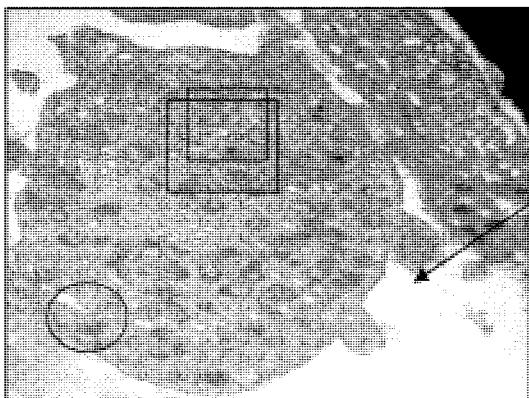


Рис. 3. Ультраструктура молодого тромбоцита великих розмірів з виростами (→). В ньому знаходиться система мікротрубочок (O) та λ-гранули із включеннями (I). Він контактує з повністю дегранульованим тромбоцитом. Пацієнт 68 р. ЦД 2-го типу 12 років.

Більшість тромбоцитів дослідженої крові пацієнтів з тяжкою формою ЦД 2 типу містили псевдоподії, за допомогою яких вони контактували між собою, створюючи тромбоцитарні агрегати. В деяких тромбоцитах, особливо у зоні псевдоподій, спостерігалась деструкція зовнішньої цитоплазматичної мембрани. Ці ділянки тромбоцитів були покриті безструктурним матеріалом, який міг відповідати потовщеному шару глікокаліксу. У вказаних ділянках тромбоцити найчастіше контактували або злипалися між собою (рис. 4).

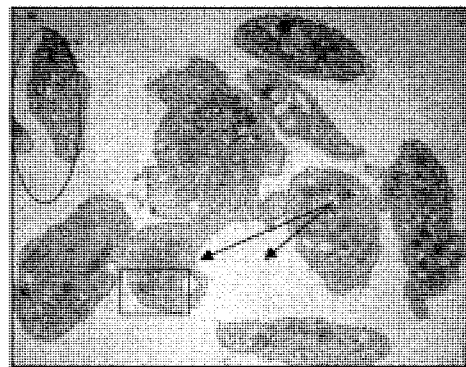


Рис. 4. Ультраструктура тромбоцитів різної форми та розмірів, які контактують між собою за допомогою псевдоподій (→). Серед них знаходяться частково (I) чи повністю дегранульовані пластинки (O). Пацієнт 54 р., важка форма ЦД 2-го типу, тривалість захворювання 8 років.

### Висновки

Наявність важкої форми ЦД 2 типу призводить до виникнення дегенеративних змін в тромбоцитах, які можна вважати результатом токсичного впливу гіперглікемії та інших метаболічних порушень. Важкі дегенеративні зміни переважно були виявлені при декомпенсації ЦД і значній тривалості захворювання (більше 10-15 років), що поєднувалося з наявністю нестабільної стенокардії, постінфарктного кардіосклерозу і зниженням фракції викиду лівого шлуночка.

### Література

1. Єфімов А.С. Діабетичні макроангіопатії / А.С.Єфімов, О.О.Сергієнко – К.: Укр. Інст. ендокр. та обміну речовин ім. Комісаренка, 2005. – 128 с.
2. Маньковський Б.Н. Основные достижения диабетологии в 2007-2008 гг. / Б.Н. Маньковський // Здоров'я України. - 2008. - № 9. - С. 24-25.
3. Паньків В.И. Эпидемиология сахарного диабета / В.И. Паньків // Проблемы эндокринологии. - 1995. - №3. - С. 44-46.
4. Сергієнко О.О. Діабетична кардіоміопатія: патогенез, основні клінічні прояви, діагностика, лікування // Здоров'я України. - 2008. - № 20/1. - С. 32-34.
5. Тронько Н.Д. Осложнения сахарного диабета: предупреждаем, диагностируем, побеждаем / Н.Д.Тронько, В.П.Бахтиярова // Здоров'я України. - 2008. - № 10. - С. 40-41.
6. Хем А.М. Гистология / А.М.Хем, Д.Д.Кормак. – М.: Мир, 1992. - 1-2т.
7. Atkinson M.A. Atlas of Diabetes / M.A. Atkinson - N. Y.: Press, 2000. - P. 345.
8. Halles C.N. Type 2 diabetes mellitus / C.N. Halles, D.J.P. Barker // Diabetologia. - 1992. - V. 35. - P. 595-601.

### Реферат

ВЛИЯНИЕ ДЕКОМПЕНСОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ТРОМБОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Бучко О.Ю.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, нестабильная стенокардия, ультраструктура, тромбоциты.

В работе проанализированы ультраструктурные изменения тромбоцитов при декомпенсированном сахарном диабете 2 типа продолжительностью более 10 лет в сочетании с нестабильной стенокардией. Исследование клеток крови проводилось с помощью электронного микроскопа в увеличении от 3-5000 раз. Показано, что в отличие от группы контроля, в основной группе наблюдались морфологические изменения тромбоцитов, которые проявлялись деструкцией внешней цитоплазматической мембраны, ОПУСТОШЕНИЕМ цитоплазмы с ее вакуолизацией и дегрануляцией, усиленным образованием тромбоцитарных агрегатов. Эти дегенеративные и гиперкоагуляционные изменения можно считать результатом токсического воздействия гипергликемии и других метаболических нарушений присущих сахарному диабету 2 типа.

### Summary

EFFECT OF DECOMPENSATED DIABETES MELLITUS II TYPE ON ULTRASTRUCTURE OF PERIPHERAL BLOOD PLATELETS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Butchko O.Yu.

Key words: decompensated diabetes mellitus II type, ultrastructure, peripheral blood, blood platelets, instable angina (pectoris).

The paper focuses on the study of ultrastructural changes in thrombocytes under decompensated diabetes mellitus II type lasting more than 10 years in combination with instable angina pectoris. Three cells were studied under the electronic microscope (magnification 3- 5000 times). It has been shown that unlike the control group, the main test group demonstrates the morphological changes in thrombocytes manifested by the destruction of the external cytoplasmic membrane, exhausting of cytoplasm and its vacuolization and degranulation, increased production of thrombocyte aggregates. These degenerative and hypercoagulation changes may be regarded as the results of toxic effect due to hyperglycemia and other metabolic disturbances typical for diabetes mellitus.

УДК [616.248:575.113]-053.5-071

**Вовк Ю.О.**

### **КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ: СТРУКТУРА СХИЛЬНОСТІ ТА ПЕРВИННИЙ ПРОГНОЗ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Метою даної роботи було вивчення клініко-анамнестичних особливостей розвитку бронхіальної астми у дітей з обтяженою спадковістю. Результати дослідження показали, що захворюваність на БА у родичів 1-го та 2-го ступеню спорідненості був в 7,4 рази вищим, ніж в популяційному контролі. Виділено 3 групи дітей в залежності від форми схильності до БА. Проведене обстеження показало, що atopічний статус матері є сильнішим предиктором реалізації бронхіальної астми, ніж atopічний статус батька. Доведено, що ступінь тяжкості астми не має кореляційного зв'язку із рівнем загального імунглобуліну E.*

Ключові слова: atopія, астма, генетика, мультифакторні захворювання, генеалогічний метод, генеалогічний індекс, фора схильності.

На сучасному етапі розвитку науки доведено, що стан здоров'я населення залежить від взаємодії двох факторів – генетичного та впливу навколишнього середовища. Але, на жаль, ми і до цього часу акцентуємо свою увагу тільки на вже існуючому факторі погіршення здоров'я, і, чомусь, вважаємо, що це наслідок неправильного стилю життя, харчування, погіршення екології і зовсім не враховуємо іншу складову – спадкову [1, 12].

Кожна людина унікальна, складна та багатогранна. Ми стали такими завдяки взаємодії середовища та унікального неповторного набору генів, які успадковані від батьків. Адже при всій своїй індивідуальності кожен із нас несе в собі генетично детерміновані ознаки, які передаються із покоління в покоління, і проявляються в формі конкретного фенотипу [1, 6]. Деякі ознаки можуть проявлятися через покоління в покоління, щоб з'явитись знову у нащадків, іще раз нагадуючи про те, що незважаючи на відсутність у нас певної ознаки, ми можемо бути її носієм, передавати її дітям, ті в свою чергу внукам, а потім і правнукам.

Останнім часом ми часто чуємо про генетичну схильність до багатьох захворювань. На сьогоднішній день доведена спадкова природа ряду нозологій, і їх список збільшується щоден-

но завдяки новим відкриттям в генетиці людини. На думку більшості дослідників, алергічні захворювання слід відносити до адитивно-полігенного типу успадкування, при якому сумарний вплив генетики та факторів навколишнього середовища досягає або ж перевищує порогові значення [5, 17]. При високому ступені генетичної схильності даний поріг досягається навіть в звичайних для більшості людей умовах. З іншого боку, тривалий та виражений вплив агресивних факторів навколишнього середовища може реалізувати навіть мінімально виражені генетичні дефекти [3]. Такий підхід передбачує наявність в популяції значної кількості фенотипово здорових осіб, які генетично несуть підпороговий рівень дефектів, які в майбутньому під впливом зовнішніх факторів можуть реалізуватися в захворювання.

Успіхи в молекулярній генетиці дозволили використовувати методи ДНК-діагностики для виявлення на конкретних хромосомах «генів-кандидатів», які відповідальні за розвиток atopії. На сьогоднішній день відомо, що схильність до atopічної БА пов'язана, як мінімум, з трьома основними групами генів, які кодують незалежно один від одного продукцію загального IgE, утворення специфічних Ig E антитіл та гіперреактивність бронхіального дерева (хромо-

\* Робота виконана в рамках НДР: «Визначення ролі поліморфізму Toll-подібних рецепторів у механізмах розвитку імунітоопосередкованих захворювань України» номер держреєстрації (№ 0109U001629).



соми 5, 6, 11, та 14) [7, 9, 12]. Комбінації генетичних дефектів підвищують ризик реалізації захворювання при мінімальному впливові зовнішніх факторів у дітей з різними типами конституції [2, 17]. Крім того, досліджується роль природженого імунітету в розвитку алергопатології [3, 4, 10]. Значну увагу науковці приділяють вивченню поліморфізму Toll-подібного рецептора 4 як основної причини розвитку бронхіальної астми [13, 14, 15]. Однак, враховуючи вартість проведення молекулярно-генетичних досліджень, інертність населення, часто незнання питань пов'язаних із спадковістю, вважаємо за необхідне застосовувати генеалогічний метод в обов'язковому порядку для всіх сімей навіть іще на етапі планування дитини для ранньої та оптимальної роботи по профілактиці та збереженню здоров'я нащадків

З літературних джерел відомо, що генеалогічний метод вперше був застосований наприкінці XIX століття Ф. Гальтоном. Суть його полягав у виявленні родинних зв'язків та в прослідкуванні наявності нормальної чи патологічної ознаки серед близьких та дальніх родичів в даній сім'ї. Якщо певний шкідливий фактор впливав на жінку під час декількох вагітностей, то можливе народження дітей із подібними захворюваннями. Детальний аналіз допомагає відрізнити спадкову патологію від порушень другої, не спадкової природи, але подібної до неї по зовнішнім проявам. Генеалогічний аналіз дає можливість виявити тип успадкування (домінантний, рецесивний, аутосомний або ж щеплений із статтю) ознаки, а також його моногенність чи полігенність, виявити особливості в стилі життя, традиціях, які можуть бути причинами проявів захворювання в даному роду [1, 5]. Необхідно зауважити, що генеалогічний метод тим інформативніший – чим більше ми маємо достовірних відомостей про стан здоров'я родичів хворого. При збиранні генетичних відомостей та їхньому аналізі необхідно враховувати той факт, що ознака, яка вивчається, може проявлятися по-різному, іноді може бути слабо вираженою (так звані мікроознаки) [12, 14]. На підставі отриманих відомостей прогнозують ймовірність прояву окремої ознаки в родоводі, що має першочергову значимість для попередження захворювання та можливості ранньої реабілітації [8, 16].

Згідно даних, наведених професором Білоруської медичної академії післядипломної освіти Василюським І.В., в рамках вегетативного статусу дитини існує 3 форми схильності до бронхіальної астми у дітей (ФС). Кожна ФС до астми має свої особливості, клінічні, онтогенетичні та функціональні характеристики: варіант перебігу БА з переважанням atopії; варіант перебігу БА з вираженою гіперреактивністю бронхів; варіант БА з благоприємним перебігом [11].

Не зважаючи на високу достовірність, генеалогічний метод не набув поширеності в практичній медицині, оскільки існує цілий ряд труднощів, які пов'язані, перш за все, з необхідністю дослідження доволі великого об'єму матеріалу, який вміщував би спостереження перебігу бронхіальної астми в конкретному роду; у визначенні, чи дійсно дана нозологія передається по спадковості, тобто пов'язана з геномом, чи вона пов'язана з особливостями сімейних традицій в харчуванні, стилі життя та впливу навколишнього середовища. Або ж, частота проявів захворювання не має відмінностей із середньостатистичними даними по іншим родах та територіях. Також можуть бути захворювання, які зовнішньо мають однакові прояви із бронхіальною астмою, але зовсім не пов'язані із спадковістю.

На сьогоднішній день профілактика захворювань є актуальним напрямком клінічної медицини. Тому, ми поставили мету: вивчити клініко-анамнестичні особливості розвитку бронхіальної астми у дітей, визначити обтяженість сімейного анамнезу за atopічними захворюваннями та БА, розробити структурну модель схильності та метод первинного прогнозу бронхіальної астми у дітей з обтяженою спадковістю по бронхіальній астмі та факторів, які можуть спровокувати реалізацію генетично закладених факторів до розвитку основного захворювання, визначити ризик розвитку БА у дітей залежно від стану здоров'я батьків, прослідкувати зв'язок між преморбідним фоном та розвитком відповідної форми спадковості (ФС) до бронхіальної астми, оцінити кореляційний зв'язок між концентрацією загального IgE та тяжкістю перебігу захворювання

В ході нашої роботи ми застосували такі методи дослідження: клініко-генеалогічний аналіз, імунологічний, статистичний, генетико-дисперсійний, генетико-кластерний аналіз, обтяженість по atopічних захворюваннях оцінювали по генеалогічному індексу.

Основну групу склали 65 дітей хворих бронхіальною астмою, контрольну - 32 клінічно здорових осіб віком 6-10 років.

Дослідження було розділене на 3 послідовних етапи:

1. клініко-анамнестичний (92 ознаки): клінічний, анамнестичний (анкета пробанда, родичів першого та другого ступеню спорідненості), антропометричний;
2. функціонально-діагностичний (3 ознаки): пікова об'ємна швидкість видиху протягом дня, об'єм видиху за даними спірографії, рівень загального імуноглобуліну E;
3. психологічний етап обстеження дітей хворих на БА – адаптований опитувальник Кеттелла, який включав 16 обов'язкових запитань

# Результати досліджень та їх обговорення

Для складання родоводу ми провели короткий запис про кожного члена сім'ї із деталізацією його відношення до пробанда - особи, родовід якої необхідно було скласти. Побудова родоводу базувалася на наявності чи відсутності клінічних

проявів бронхіальної астми та проводилася в два етапи: збирання відомостей про сім'ю та генеалогічного анамнезу. Потім будували графічне зображення родоводу згідно загальноприйнятих стандартних символів. Структура сімейного відбору зображена на схемі 1.1.

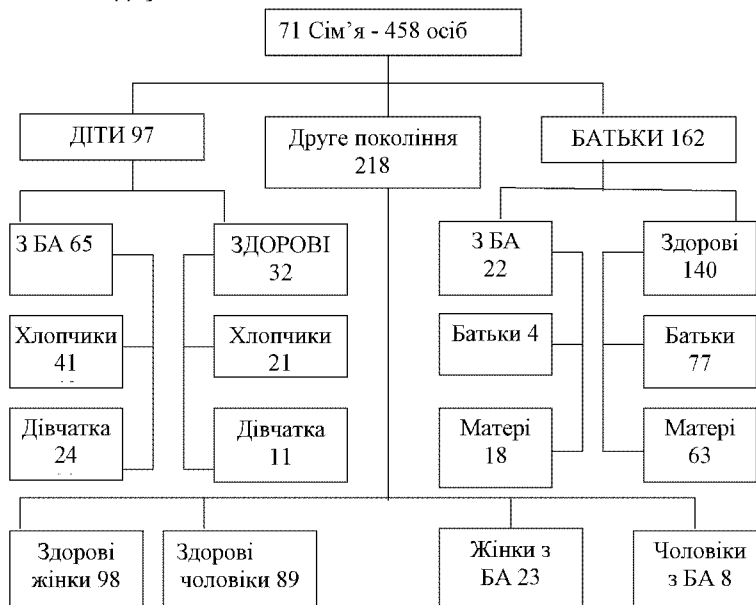


Схема 1.  
СТРУКТУРА СІМЕЙНОГО ВІДБОРУ

Загалом виборці підлягло 71 сім'я ( 458 осіб ), пробандами яких були діти хворі на бронхіальну астму (n=65) та клінічно здорові діти (n=32). Також враховувались родичі I-го (n=162) та II-го (n=218).

Провівши детальний аналіз результатів анкетування, ми виявили, що БА зустрічалась в 70% батьків, діти яких хворі на БА. Виявлено, що по лінії матері алергопатологія виявлялась частіше,

ніж по лінії батька ( відповідно 30,5% та 17%), по лінії обох батьків – в 19,5%. Використовуючи клініко-генеалогічний аналіз, ми виявили, що ризик реалізації БА становить 30%, якщо БА хворіє батько, 40-60% - якщо хвора тільки мати, 60-80% - якщо обоє батьків, коли ж БА прослідковується в двох поколіннях, то ризик розвитку астми становит 80-90% (табл.1).

Таблиця №1  
Ризик розвитку БА у дітей залежно від стану здоров'я батьків.

| 1<br>варіант  | 2<br>варіант                  | 3<br>варіант                     | 4<br>варіант                     | 5<br>варіант                                  |
|---|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|
| Батьки та родичі 1 ступеню спорідненості БА не хворіють | БА хворий батько              | БА хвора мати                    | БА у обох батьків                | БА прослідковується в 1-му та 2-му поколіннях |
| Ризик розвитку БА у дітей 5%                            | Ризик розвитку БА у дітей 30% | Ризик розвитку БА у дітей 40-60% | Ризик розвитку БА у дітей 60-80% | Ризик розвитку БА у дітей 80-90%              |

На наступному етапі проводився генеалогічний аналіз з метою встановлення генетичних закономірностей успадкування захворювання. Спочатку ми визначали, чи має ознака спадковий характер. Якщо вона зустрічалась в

родоводі декілька раз, то це підтверджувало його генетичну природу. Загальну обтяженість анамнезу за atopічними захворюваннями ми визначали за підрахунком генеалогічного індексу (ГІ) згідно формули Л.Н. Мачуліної [8].

$$ГІ = \frac{\text{Загальна кількість atopічних захворювань на всіх відомих родичів}}{\text{Загальна кількість родичів пробанда}}$$

Індекс більше 0,4 засвідчував про обтяженість анамнезу по atopічним захворюванням.

При аналізі обтяженості сімейного анамнезу atopічними захворюваннями у дітей основної групи порівняння встановлено, що ГІ з atopії  $\geq 0,4$  реєструвався в 49,9% ; менше 0,4, але більше ніж 0,1 - в 50,1% дітей, на відміну від дітей контрольної групи, де ГІ з atopії у всіх об-

стежених дітей становив  $< 0,1$ . Реалізацію бронхіальної астми в основній групі контролю із відносно низьким генеалогічним індексом ( $ГІ \leq 0,4$ ) можна пояснити агресивним впливом факторів навколишнього середовища, при якому можуть реалізуватися навіть мінімально виражені генетичні дефекти.

Згідно анамнестичних даних, зібраних мето-

дом анкетування, ми виявили, що у 25,5% дітей з бронхіальною астмою в анамнезі спостерігався ексудативно-катаральний діатез в ранньому віці, у 23,43% захворювання починалось із обструктивних бронхітів на першому році життя, а у 6,5% - із шкірних проявів. До 2-х років БА було діагностовано у 13,5% дітей, від 2 до 3 років 19,4%, після 4 років – у 63,1%. Як відомо, важливу роль в розвитку алергопатології у дітей відіграє перебіг вагітності та вигодовування на першому році життя. Ми прослідкували анамнез життя дітей основної та контрольної груп, і виявили, що 57,3% дітей з бронхіальною астмою були переведені на штучне вигодовування у віці до 6-ти місяців, на відміну від контрольної групи, в якій матері зберегли лактацію до 1-річного віку. Крім того, детально вивчивши анамнез, ми виявили, що у 38% жінок вагітність протікала із значними ускладненнями (гестози – 13,2%, загроза переривання вагітності – 23%, фетоплацентарна недостатність – 2,3%, анемія вагітних 4,8%). Також враховувався перебіг попередніх вагітностей у матерів, наявність в анамнезі

абортів, наявність шкідливих звичок під час вагітності та професійних шкідливостей.

Крім того, ми виділили 3 форми схильності до БА (табл.2). Враховувались перебіг вагітності, гінекологічний анамнез матері, характер харчування матері під час вагітності та лактації, тяжкість перебігу БА, частота ГРВІ на 1 та на 2-3 році життя, особливості психологічного статусу дітей хворих на БА опитувальником Кетелла. Для 1-ї ФС (16дітей) характерна маніфестація БА у віці до 3-х років з переважанням легкої та середньотяжкої форми захворювання, значна частка перинатальних факторів, які сприяють сенсibilізації, в емоціональній сфері переважав високий рівень замкнутості та напруженості; для 2-ї ФС (22 дітей) характерний більш тяжкий перебіг БА, маніфестація захворювання в віці 5 років, значний внесок несприятливих онтогенетичних факторів, виражена боязливості; для 3-ї ФС (27дітей) - легкий перебіг астми, мінімальна кількість несприятливих онтогенетичних факторів, в емоційній сфері переважала комунікабельність та схильність до ризику.

Таблиця 2  
Фактори ризику бронхіальної астми по різних формах схильності

| ОЗНАКА   |                    | Форма схильності            |             |   | Достовірність відмінностей |       |       |
|--|--------------------|-----------------------------|-------------|---|----------------------------|-------|-------|
|  |                    | 1                           | 2           | 3   | 1-2                        | 1-3   | 2-3   |
| Кількість дітей хворих на БА   |                    | 116                         | 22          | 27  |                            |       | 0,001 |
| Доля тяжкої БА, %  |                    | 3,9                         | 17          | 0   |                            |       |       |
| Середня частота токсикозу вагітності на 1 дитину                               | 1-ї половини       | 0,35                        | 0,6         | 0,32                                      | 0,05                       |       |       |
|  | Всього періода     | 0,02                        | 0,12        | 0   | 0,05                       |       | 0,05  |
| Середня частота ГРВІ на 1 дитину   | На 1-му році життя | 2,7                         | 1,75        | 1,44                                      |                            | 0,025 |       |
|  | На 2-3 році життя  | 4,5                         | 2,88        | 4,34                                      | 0,005                      |       | 0,025 |
| Середня кількість абортів у матері до вагітності даною дитиною                 |                    | 0,6                         | 0,32        | 0,23                                      | 0,005                      | 0,005 |       |
| Кількість молока, яке вживала мати під час лактації                            |                    | 0,67                        | 0,55        | 0,5                                       | 0,05                       |       |       |
| Середня тривалість природного вигодовування, міс                               |                    | 3,4                         | 4,1         | 5,6                                       |                            |       |       |
| Особливості психологічного статусу дітей хворих БА (за опитувальником Кетелла) |                    | замкнутість<br>напруженість | боязливості | комунікабельність<br>схильність до ризику |                            |       |       |

\*Примітка: достовірність відмінностей наведена по Т-критерію.

### Висновки

1. При аналізі обтяженості сімейного анамнезу atopічними захворюваннями у дітей груп порівняння отримано достовірні результати ПІ з atopії. Простота методики створює підґрунтя для впровадження її в практичну медицину з метою організації профілактичних заходів щодо бронхіальної астми.

2. Згідно клініко-генеалогічний методу вірогідність виникнення бронхіальної астми у дитини має прямий кореляційний зв'язок із наявністю в родоводі хворих на бронхіальну астму. Проведене обстеження таких дітей показало, що atopічний статус матері є сильнішим предиктором реалізації бронхіальної астми, ніж atopічний статус батька, тобто спадкові маркери схильності до БА реалізуються переважно по материнській лінії.

3. Захворюваність на БА у родичів 1-го та 2-го ступеню спорідненості був в 7,4 рази вище, ніж в популяційному контролі.

4. Доведено, що ступінь тяжкості астми не має кореляційного зв'язку із рівнем загального імунноглобуліну Е.

5. Виділено групи дітей в залежності від форми схильності до бронхіальної астми:

– 1-а ФС: маніфестація БА припадала на вік до 3-х років, переважали легка та середньотяжка форми захворювання, значна частка перинатальних факторів, які сприяють сенсibilізації, в емоціональній сфері переважав високий рівень замкнутості та напруженості;

– 2-а ФС: більш тяжкий перебіг БА, маніфестація захворювання в віці 5 років, значний внесок несприятливих онтогенетичних факторів, виражена боязливості;

– 3-я ФС: легкий перебіг астми, мінімальна кількість несприятливих онтогенетичних факторів, в емоційній сфері переважала комунікабельність та схильність до ризику.

Таким чином, враховуючи мультифакторний характер БА, з метою виявлення маркерів алергічного запалення у дітей із групи високого ризику

ку по розвитку atopії, доцільно застосовувати комплексний підхід в обстеженні, тобто поєднувати епідеміологічні, клініко-функціональні та генетичні методи обстеження. Також, крім прогностичної оцінки atopічного анамнезу, визначення рівня загального та специфічного IgE, проведення шкірних алергопроб з причинно значимими алергенами, можливо, доцільно було б включати в комплексне обстеження дітей із групи високого ризику по розвитку БА визначення основних генетичних маркерів алергічного запалення. Комплексне вивчення маркерів atopії у дітей із групи ризику може вдосконалити методи первинної та вторинної профілактики atopічних захворювань, в тому числі і БА.

### Література

1. Бабцева А.Ф. Медицинская генетика / А.Ф. Бабцева, Н.В. Климова, О.С. Юткина. – М.: 2002. – 76 с.
2. Борисова А.М. Клеточные механизмы иммунного ответа на Т-независимые антигены / А.М. Борисова // Успехи современной биологии. – 2002. – №122(6). – С.608-619.
3. Ковальчук Л.В. Подходы к оценке рецепторов врожденного иммунитета / Л.В. Ковальчук, М.В. Хорева, А.С. Варидова [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т. 2 (11), № 2-3. – С. 151.
4. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете / Кокряков В.Н. – СПб.: Наука, 2006. – 261с.
5. Кобякова О. С. Анализ взаимосвязи некоторых маркеров хронического воспаления в семьях больных бронхиальной астмой / О.С. Кобякова, Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский [и др.] // Бюлл. эксп. биол. мед. – 2000. – Т. 129. – прил. 1. – С. 93-94.
6. Ласица О.І. Бронхіальна астма у дітей: проблеми і перспективи діагностики та лікування / О. І. Ласица // Нова медицина. -2003. - №1(6). - С. 45-49.
7. Локшина Э.Э. Роль генетических маркеров в ранней диагностике atopических заболеваний / Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева // Педиатрия. - 2006. - №3. – С. 87-89.
8. Мачулина Л.Н. Комплексная оценка здоровья ребенка [Методические рекомендации] / Мачулина Л.Н. - Минск.: - Наука, 1999. – С. 52.
9. Научно-практическая программа «Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика». — М., 2004.— С. 6.
10. Семёнов Б.Ф. Концепция создания быстрой иммунологической защиты от патогенов / Б.Ф. Семёнов, В.В. Зверев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2007. - №4. – С. 93-100.
11. Василевский И.В. Структура предрасположенности и способ первичного прогноза бронхиальной астмы у детей / И.В. Василевский, А.П. Рубан, В.Н. Ростовцев [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2007. – т. 8. - № 1. – С. 102.
12. Фрейдин М.Б. Генетика atopии :современное состояние / М.Б. Фрейдин М, Е.Ю. Брагина, Л.М. Огородова [и др.] // Вестник ВОГиС. – 2006. – т. 10. - № 3. – С. 492-493.
13. Lemaire B. The dorsoventral regulatory gene cas-sette spatzle/toll/cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults / B. Lemaire, E. Nicolas, L. Michaut [et al.] // Cell. – 1996. – V. 86. – P. 973-983.
14. Lewis D.B. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. In: Infectious diseases of the fetus and newborn infants / D.B. Lewis, C.B. Wilson. – Philadelphia: – 2001. – 238 p.
15. J. Heirich. Pets and vermin are associated with high endotoxin levels in house dust / J. Heirich, U. Gehring, J. Douwes [et al.] // Clin. Exp. Allergy.- 2001.- V. 31.- P. 1839-1845.
16. Prevention of Allergy and Asthma. Interim Report. // ACI International.— Geneva, 2000.— P. 288-302.
17. Zinkernagel R.M. Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases // N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 345. – P. 1331-1335.

### Реферат

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ: СТРУКТУРА ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ И ПЕРВИЧНЫЙ ПРОГНОЗ

Вовк Ю.А.

Ключевые слова: atopия, астма, генетика, генеалогический метод, генеалогический индекс, форма предрасположенности.

Целью нашей работы было изучение клинико-анамнестических особенностей развития бронхиальной астмы у детей с отягощенной наследственностью. Результаты исследования показали, что заболеваемость на БА в 1-м и 2-м поколении была в 7,4 раза выше нежели в популяционном контроле. Выделено 3 группы детей в зависимости от формы предрасположенности к БА. Обследование таких детей показало, что atopический статус матери является более сильным предиктором реализации БА, нежели atopический статус отца, реализуются преимущественно по материнской линии. Доказано, что степень тяжести астмы не имеет корреляционной связи с уровнем общего иммуноглобулина Е.

### Summary

CLINIC AND GENETIC ASPECTS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN: STRUCTURE OF PREDISPOSITION TO IT AND PRIMARY PROGNOSIS

Vovk Yu.O.

Key words: atop, asthma, genealogical method, genetics, genealogical index, predisposition.

The aim of this work is to investigate clinical characteristics of the bronchial asthma (BA) development in children with burdened heredity. The results we have obtained show the BA morbidity in the first and second generation is in 7.4 times higher than in control group. Depending on the form of predisposition to BA there have been found out three grouped of children. The examination of the children has shown the atop mother's status is more strong provocative factor, than the father's atop status in BA realization. It also has been proved the severity of asthma has no correlation with the level of general Ig E.

УДК 616.24-002.5-076-08

**Вородюхина А.К., Печерица В.Г., Ждан В.М., Панасенко В.В., Чип Е.Э.**

## **ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ЛЕЧЕБНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФИБРОБРОНХОСКОПИИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ**

Высшее государственное учебное заведение Украины

«Украинская медицинская стоматологическая академия» г. Полтава

*Анализ фибробронхоскопических исследований, выполненных в Полтавском ОТД за последние 14 лет, свидетельствуют об увеличении частоты поражения трахеобронхиального дерева ТБ, неспецифическим эндобронхитом, раком, а также сочетанной патологии. При локализации патологического процесса в бронхиальном дереве, ФБС является наиболее информативным методом при условии лабораторного исследования БАЛ и гистологического исследования пораженной ткани. ФБС следует рекомендовать как диагностический метод для обследования всех пациентов с бронхолегочной патологией, у которых нет противопоказаний к ее проведению.*

Ключевые слова: фибробронхоскопия, диагностика, бронхо-легочное дерево, туберкулез, эндобронхит.

### **Вступление**

Фибробронхоскопия (ФБС) в настоящее время находит широкое применение в диагностике различных заболеваний бронхолегочного дерева, особенно онкопатологии. Так же используется в диагностике туберкулеза (ТБ) гортани, трахеи, бронхов, внутригрудных лимфатических узлов, но не настолько часто, как это было бы необходимо. Скорее это связано с рекомендованным стандартом обследования пациентов при подозрении на ТБ легких, где ФБС не является ведущим методом диагностики.

Во врачебной практике используются стандарты обследования пациентов рекомендованные ВООЗ, которые адаптированы к условиям Украины. Первое место в диагностике ТБ разделяют лабораторные методы (мазка, культуральный или посева) и рентгенологические. Эти методы существенно дополняют друг друга и являются очень информативными, а лабораторные – специфичны в диагностике ТБ легких. Но при поражении ТБ слизистой бронхов, трахеи, гортани, рентгенологическим методом и компьютерной томографией диагностировать патологические изменения не представляется возможным, так как они не проецируются в виде теней на рентгеновскую пленку, поэтому остаются незамеченными. Лабораторный метод может оказаться не информативным, если нет бактериовыделения. В начальных стадиях ТБ воспаления чаще всего бактериовыделение отсутствует или же оно настолько скудное, что не диагностируется. Бактериовыделение не всегда является признаком поражения трахеобронхиального дерева. Или же наоборот, имеет место бактериовыделение, а рентгенологических признаков ТБ воспаления легочной ткани нет. В таких случаях информативна ФБС.

В настоящее время участились случаи поражения ТБ бронхиального дерева. По данным

Тамашкиной Г. Н. при обследовании пациентов с активным ТБ легких в возрасте от 18 до 70 лет туберкулез бронхов в 1988-1989гг. был выявлен в 10,8%, а 1996-1997гг. в 32,0% случаях из числа обследованных. Подобные данные сообщает Усенко Ю.Д., который обследовал больных ТБ легких в пожилом и старческом возрасте.

Пятночка И.Т., Корнога С.И. у 268 больных с первыми выявленным туберкулезом легких диагностировали туберкулезные эндобронхиты – 25%, неспецифических эндобронхитов – 25,37% случаев. Также они отмечают, что у больных из специфическим поражением бронхов были более выражены интоксикация, нарушение функции внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Имеются литературные данные о тенденции к учащению поражения бронхов туберкулезом в период его эпидемии. Об этом пишут Норейко С. Б., Мирошниченко Н.И., Лепшина С.М., указывая на поражение туберкулезом бронхов в 81,5%, неспецифическое поражение бронхов всего лишь 11,6% случаев. Авторы считают, что общепринятая концепция: «ТБ трахеи и бронхов» не может быть самостоятельным и первичным, ему предшествуют поражения ТБ легких или внутригрудных лимфатических узлов.

Следует отметить, что по данному вопросу литературные данные противоречивы и немногочисленные.

Нами представлены результаты эндоскопической диагностики пациентов, которые находились на обследовании и лечении в Полтавском областном туберкулезном диспансере. ФБС используется в диспансере с 1994г. Материал проанализирован с 1994 по 2008 годы. ФБС выполнялась фибробронхоскопами Pentax FB – 18V, Pentax FB – 18B9, Olympus BF – TE2 и Olympus BF – PE2. С помощью оптической насадки,

\* «Розробити раціональні схеми лікування хворих на туберкульоз легень в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень» №01074001213

выведенной на компьютер, мы могли выводить на экран, сохранять в базе данных, записывать на диск патологические изменения слизистой бронхов. Это позволило нам накопить базу данных по патологии бронхиального дерева.

ФБС выполнялась согласно требований, с соблюдением правил асептики, в специально оборудованном кабинете, с учетом противопоказаний, а также согласия пациентов.

При осмотре слизистой трахеи, бронхов обращали внимание на состояние слизистой (цвет, выраженность складок, сосудистого рисунка), подвижность бронхиальных стенок, характер содержимого бронхов. В норме слизистая трахеи и бронхов бледно-розовая или слегка желтоватая, поверхность ее матовая, гладкая, складки выражены умеренно, это представлено на рис.1.

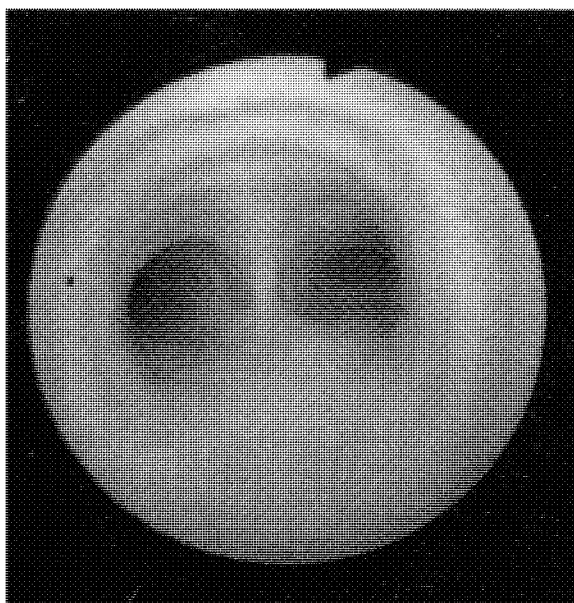


рис. 1. Слизистая трахеи и главных бронхов без патологических изменений.

В трахее и бронхах хорошо видно сосудистый рисунок, четко контурируются межхрящевые промежутки и хрящевые кольца, отмечается подвижность стенок трахеи и бронхов (особенно их мембранозной части) при дыхании.

При неспецифическом воспалении бронхов, слизистая оболочка становится гиперемированной (даже ярко красной), отечной, складки и сосудистый рисунок стираются, в просвете накапливается слизистое, слизисто-гнойное, гнойное содержимое, иногда в большом количестве.

Для воспаления слизистой бронхов ТБ генеза характерна инфильтрация, которая может переходить в изъязвление, и тогда наблюдаются инфильтративно-язвенные поражения бронхов и трахей, такие изменения хорошо демонстрирует рис.2.



Рис.2. Инфильтративно-язвенный ТБ трахеи.

При неспецифическом воспалении слизистой оболочки складчатость ее усиливается, оболочка выглядит утолщенной, сквозь нее хорошо видны сосуды подслизистого слоя, просвет бронхов расширяется, они выглядят зияющими.

Несмотря на относительную монотонность эндоскопических признаков воспаления трахеобронхиального дерева, выявляются специфические изменения, характерны для того или другого заболевания. В этом помогает лабораторное и гистологическое исследования. При ФБС обязательно проводится забор бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) на кислотоустойчивые бактерии (КУБ), микобактерии туберкулеза (МБТ), патогенную микрофлору и чувствительность к антибактериальным препаратам. Также по показаниям проводится биопсия пораженного участка ткани (щеточная, пункционная, щипцевая). Все вместе дает возможность верифицировать воспалительный процесс бронхов.

#### **Результаты исследования и их обсуждения**

Нами за указанный период (14 лет) было выполнено 11843 ФБС, в том числе диагностических – 3489 и лечебных – 8354. Преобладание лечебных ФБС над диагностическими обусловлено тем, что пациенты систематически на протяжении 1,5 – 2-х месяцев получают введения лекарственных препаратов эндобронхально.

При диагностических ФБС выявлено поражение трахеобронхиального дерева у 1156 больных, что составляет третью часть обследованных.

В таблице 1 приведены данные о характере патологии и соответственно количестве пациентов.

Пациенты, у которых диагностированы туберкулезный и неспецифический эндобронхит, имели активный туберкулез легких. Следует отметить, что практически все пациенты с эндобронхитом туберкулезной этиологии страдали чаще диссеминированным впервые диагности-

рованным ТБ (ВДТБ) легких, а также хроническим (диссеминированным, фиброзно-кавернозным ТБ).

Таблица 1.  
Данные фибробронхоскопической диагностики

| Патология бронхов           | Количество обследованных | Абсолютное число | %     |
|-----------------------------|--------------------------|------------------|-------|
| Туберкулезный эндобронхит   |                          | 294              | 25,45 |
| Неспецифический эндобронхит |                          | 528              | 45,67 |
| Опухоли:                    |                          | 167              | 14,45 |
| Доброкачественные           |                          | 9                | 0,77  |
| Злокачественные             |                          | 158              | 13,66 |
| Всего                       |                          | 1156             | 100   |

Неспецифический эндобронхит имел место при диссеминированном и инфильтративном ВДТБ. При этом все пациенты курящие, стаж курения не менее 10 лет, в анамнезе имели место частые простудные заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой частоте неспецифического эндобронхита у больных ТБ легких, что составляет 45,67% из числа обследованных, туберкулезный эндобронхит составил 25,45%. Объяснить полученные результаты можно тем, что неспецифические воспалительные заболевания бронхолегочной системы более распространены в структуре заболеваемости, а у больных ТБ легких частота их встречаемости еще обусловлена иммунодефицитным состоянием пациентов, что подтверждается иммунологическими исследованиями.

Как видно из таб.1. у 13,66% пациентов диагностированы злокачественные опухоли. Что еще раз подтверждает трудность дифференциальной диагностики ТБ и рака легких. Из числа больных, у которых диагностирован рак легких, 14 имели сочетанную патологию рака и ТБ, при этом имело место бактериовыделение у 10-ти пациентов, из них 5 имело хронические формы ТБ, что даже исключало думать о наличии у пациентов рака. Только ФБС и неэффективность пробной, противотуберкулезной терапии подтвердили наличие онкопроцесса. У остальных 144 больных, при помощи ФБС был диагностирован рак, для дальнейшего лечения и наблюдения больные были переведены в онкодиспансер. В данном случае очень трудно было провести дифференциальную диагностику, так как отсутствовали бактериовыделение и рентгенологическая картина рака и ТБ легких настолько близка, что трудно верифицировать диагноз. ФБС являлась основным ведущим методом, подтверждающим у пациентов рак. Явное преимущество ФБС перед пробной противотуберкулезной терапией – это сроки диагностики. Пробная терапия проводится обычно 1,5 – 2 месяца. Такой длительный срок является отрицательным в судьбе пациента. ФБС позволяет сразу подтвердить онкопатологию визуально и гистологически в течении 2- 3 дней, а экспресс методом – через несколько часов.

Лечение больных ТБ легких, без учета имеющегося, но не диагностированного эндобронхита тубэтиологии, не будет высокоэффективным, а в частых случаях приводит даже к стенозу бронхов, что является причиной развития осложнений, показаниям к хирургическому лечению, инвалидизации. Использование ФБС с лечебной целью (эндобронхиальные заливки) мы представим в следующей публикации. Но хотим сейчас привести один из клинических примеров, которые свидетельствуют о необходимости использования ФБС как в диагностической так и в лечебной практике.

Пациент Д. 20 лет, поступил в отделение с жалобами на слабость,  $t^{\circ}$  тела  $39^{\circ}\text{C}$ , похудание на 10 кг., кашель со слизисто-гнойной мокротой и прожилками крови, незначительную одышку при ходьбе. Считает себя больным около четырех недель, когда появилась  $t^{\circ}$   $37,3 - 37,5^{\circ}\text{C}$ , слабость. Затем  $t^{\circ}$  начала увеличиваться, присоединился кашель с кровохарканьем. Обратился к семейному врачу. Был обследован рентгенологически и направлен на консультацию в поликлинику тубдиспансера, где подтвержден диагноз ТБ. Пациент госпитализирован в стационарное отделение Полтавского областного туберкулезного диспансера для дальнейшего обследования и лечения.

Состояние больного средней тяжести. Правильного телосложения, среднего роста, пониженного питания. Кожа и видимые слизистые бледные. Тургор кожи снижен костно-мышечная система без патологии. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца ослаблены, ритмичны. ЧСС – 96 в 1 мин., пульс – удовлетворительных качеств, АД – 110/70 мм.рт.ст. Границы сердца не изменены. В легких перкуторно – ясный легочной звук, незначительное укорочение слева на верхушке, там же жесткое дыхание, влажные и сухие хрипы, на остальном протяжении дыхание везикулярное. Язык влажный, обложен белым налетом. Печень и селезенка не пальпируются. Область пальпации безболезненна. Был обследован рентгенологически (обзорная рентгенограмма органов грудной клетки и томограмма верхней доли слева, 6 срез): слева в верхней доле на фоне снижения пневматизации определяются очаговые тени, участок неоднородной инфильтрации легочной ткани с полостями в диаметре 1,0 – 1,5 см; в  $S_6$  – очаговые тени, полость – 2 см. в диаметре. Корни инфильтрированы. Справа легочной рисунок усилен. Талия сердца сглажена. В общем анализе крови: лейкоцитоз ( $9,6 \times 10^9/\text{л}$ ) сдвиг лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные – 9%) лимфопения – 13%, ускоренная СОЭ – 34мм в час. Бактериологически и бактериоскопически выявлены МБТ, резистентные к (R,H,E,S)

Пациенту выполнена ФБС, во время которой установлено, что имеет место «трахеальный бронх», справа устья его до 6 мм в диаметре,



просвет делится на две ветви. Осмотрены бронхи правого легкого, просвет их проходим, хрящевой рисунок выражен, слизистая бледно-розовая, шпоры тонкие. Слева главный и нижнедолевой бронхи не изменены; верхнедолевой проходим, но слизистая его умеренно гиперемирована, в области устья  $S_{1-2}$  и  $S_3$  инфильтрация, которая резко нарастает в  $S_{1-2}$ , что вызывает его стеноз на  $\frac{1}{2}$  просвета, (что наглядно видно на рис.3) с устьев сегментарных бронхов выделяется очень вязкая слизисто-гнойная мокрота.

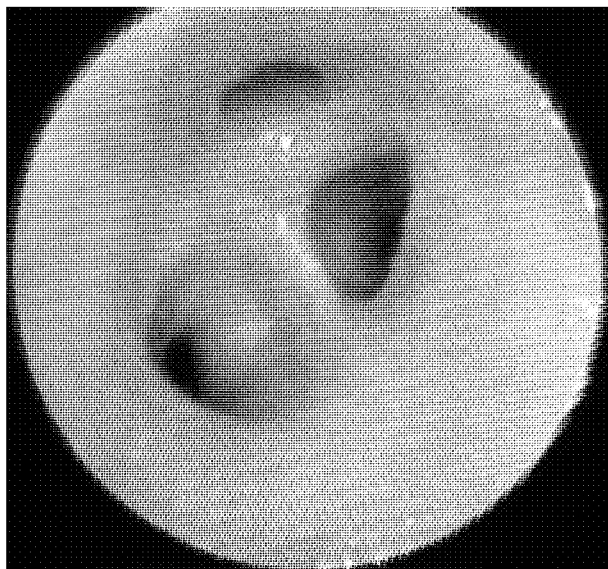


Рис.3. Больной Д. до лечения.

**Заключение:** инфильтративный туберкулез левого верхнедолевого бронха со стенозом  $S_{1-2}$  на  $\frac{1}{2}$  просвета, аномалия развития бронхиального дерева в виде трахеального бронха» справа.

Установлен диагноз: ВДТБ (26.03.09.) левого легкого (диссеминированный), Дестр. «+», МБТ «+», М «+», К «+», Резист.(H,R,E,S), Гист «0», Кат. 1, Ког 1 (2009). Инфильтративный ТБ верхнедолевого бронха со стенозом на  $\frac{1}{2}$  просвета. Больной получал лечение с учетом чувствительности МБТ к антибактериальным препаратам Н (изониазид) 0,3 перорально + К (канамицин) 0,5 в/м + Leo (левофлокс) 0,5 в/в + Z (пиразинамид) 2,0 перорально + Pt (протионамид) 0,75 перорально и эндотрахеальные заливки в зону поражения (устья бронхов  $S_{1-2}$  слева): раствор изониазида 10% - 1,0 мл + канамицина 0,5г + кортизона 2,5% - 1,0 мл + раствор димексида 20% - 1,0 мл N60

На фоне проведенного лечения у пациента через 2 месяца прекратилось бактериовыделение. Через 3 месяца при ФБС: явления инфильтрации слизистой бронхов  $S_{1-2}$  не определяются, что видно хорошо на рис.4. Просвет бронхов полностью проходим. рентгенологически: в верхней доле слева тени частично рассосались, уплотнились. Определяется фиброзная

тяжистость, очаговые тени большой и средней интенсивности. Полости не определяются. В удовлетворительном состоянии пациент направлен на санаторно-курортное лечение.

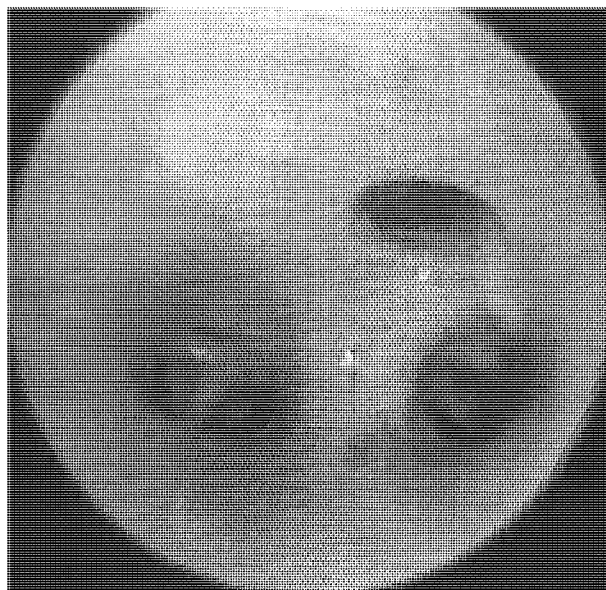


Рис.4. Больной Д. после лечения.

Учитывая изложенный материал, можно сделать выводы:

1. ФБС является высоко информативным и даже специфичным методом с учетом анализа БАЛ и гистологического исследования ткани в диагностике патологии бронхолегочного дерева.

3. В связи с учащением у больных ТБ легких поражения бронхов туберкулезным и неспецифическим эндобронхитом, сочетанием рака и ТБ, считаем необходимым проводить диагностическую ФБС всем пациентам с бронхолегочной патологией, у которых нет противопоказаний.

3. Ранняя диагностика и лечение туберкулезного эндобронхита (стадия инфильтрации) с введением лекарственных препаратов эндобронхально являются критерием эффективного лечения с полным восстановлением функционального состояния просвета бронхов.

#### Литература

1. Норейко С.Б. Частота и характер патологических изменений бронхов у больных туберкулезом легких / С.Б. Норейко // Укр. пульмон. журн. – 2002. - №1. – С. 44-47.
2. Огай И.В. Бронхологические методы диагностики заболеваний легких / И. В. Огай. – Л., 1971. – 266 с.
3. Пятночка І.Т. Ефективність лікування хворих на туберкульоз легень в залежності від стану бронхіального дерева / І. Т. Пятночка, С.І. Карнога. // Укр. пульмон. журн. – 2009. - №1. – С.17-22.
4. Тамашакина Г.Н. Частота и характер поражения бронхиальной системы у больных туберкулезом органов дыхания в современных условиях / Г.Н. Тамашакина. // Пробл. туб. – 1999. - №6. – С.26-30.
5. Усенко Ю.Д. Состояние бронхиальной системы у больных туберкулезом легких пожилого и старческого возраста / Ю.Д. Усенко. // Пробл. туб. – 1983. - №2. – С.28-29.



Реферат

ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ЛІКУВАЛЬНЕ ЗНАЧЕННЯ ФІБРОБРОНХОСКОПІЇ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ  
Вородюхіна А.К., Печериця В.Г., Ждан В.М., Панасенко В.В., Чип Є.Е.

Ключові слова: фібробронхоскопія, діагностика, бронхолегенево дерево, туберкульоз, ендобронхіт.

Аналіз фібробронхоскопічних досліджень, виконаних в Полтавському ОТД за останні 14 років, свідчить про збільшення частоти уражень трахеобронхіального дерева ТБ, неспецифічним ендобронхітом, раком, а також поєднаною патологією. При локалізації патологічного процесу в бронхіальному дереві ФБС є найбільш інформативним методом при умові лабораторного дослідження БАЛ і гістологічного дослідження ураженої тканини. ФБС слід рекомендувати як діагностичний метод для обстеження всіх пацієнтів з бронхолегеневою патологією, у яких немає протипоказань до її проведення.

Summary

DIAGNOSTIC AND MEDICAL VALUE OF FIBROBRONCHOSCOPY UNDER TUBERCULOSIS of BRONCHOPULMONARY SYSTEM  
Vorodukhina A.K., Pecherytsya V.G., Zhdan V.M., Panasenko V.V., Chip Ye.E.

Key words: fibrobronchoscopy, diagnostics, broncho-pulmonary tree, tuberculosis, endobronchitis.

The analysis of fibrobronchoscopic (FBS) findings carried out at the Poltava Regional TB Dispensary for the last 14 years, testifies to the increase in frequency of bronchial tree affections with TB, heterospecific endobronchitis, cancer, as well as combined pathologies. When the pathological process is localized in a bronchial tree, FBS is the most informing method which should be combined with laboratory tests of BAL and histopathological study of affected tissues. FBS is reasonable to be advised as a diagnostic method for the inspection of all patients with bronchopulmonary pathology who have no contra-indications to it.

УДК 616.351+616.348]-089.163-06

**Гюльмамедов Ф.И., Гюльмамедов П.Ф., Кухто А.П.,  
Кухто Г.К., Гюльмамедов В.А., Базиян Н.К., Чихрадзе А.К.**

**ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ДООПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ПРЯМОЙ И ОБОДОЧНОЙ КИШОК**

Национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

*В статье проанализированы результаты клинического и морфологического обследования 127 больных на всех этапах лечения за период с 2000 по 2009гг. Причиной неблагоприятных результатов является неадекватное и несвоевременное лечение, в том числе неадекватная хирургическая тактика на предыдущих этапах оперативного лечения. Выполнение радикального оперативного вмешательства при наличии сопутствующей хирургической патологии включает в себя не только радикальное удаление опухоли, но и адекватное вмешательство по поводу сопутствующей патологии. Уменьшение длительности и травматичности, осложнений и летальности нестандартных оперативных вмешательств возможно только за счет многоэтапного хирургического лечения. Консервативная терапия в послеоперационном периоде должна проводиться с учетом основного заболевания и патогенеза развивающихся осложнений.*

Ключевые слова: хирургическая тактика, ободочная кишка, прямая кишка, дооперационные осложнения.

Актуальность проблемы хирургического лечения колопроктологических больных при дооперационных осложнениях обусловлена как ростом неспецифических воспалительных заболеваний толстой кишки, так и ростом онкопроктологических заболеваний, ухудшением качества диагностики как основного, так и сопутствующих заболеваний, поздней обращаемостью больных за медицинской помощью. По мнению профессора М.П. Захараша, успех хирургического лечения в значительной степени определяется предоперационной подготовкой органов и систем больного, особенно толстой кишки, к обширному и травматическому хирургическому вмешательству. Значение предоперационной подготовки особенно ярко проявляется при сравнении результатов плановых и экстренных операций. Частота послеоперационных осложнений и летальности после экстренно выполненных вмешательств достигает соответственно

60 и 20%, что в несколько раз превышает соответствующие показатели после операций, которым предшествовала подготовка больных. После плановых вмешательств послеоперационные осложнения наблюдаются у 10-12% больных, а летальность составляет 2-4% [4,3,1,2].

**Цель исследования**

Определить основные принципы хирургической тактики при осложненных ситуациях, выделить основные параметры в оценке состояния больного с целью профилактики послеоперационных осложнений.

**Материалы и методы исследования**

В клинике общей хирургии №1 ДонНМУ на базе проктологического отделения ДОКТМО выполнялись клинические и морфологические обследования 127 больных на всех этапах лечения в период с 2000 по 2009 г. Выполнялось микробиологическое обследование крови, отде-

ляемой из ран, из брюшной полости и флоры в отключенных от пассажа отделах ободочной, тонкой, и прямой кишок. Изучались: лейкоцитарная формула крови с оценкой абсолютного количества лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, тромбоцитов, ядерного индекса Г.А.Даштаянца, уровень в крови молекул средней массы, мочевины, креатинина, фибриногена, билирубина. Оценивались морфологические изменения операционного и секционного материалов.

В изучаемую категорию вошли больные, где в качестве дооперационных осложнений отмечены:

- неспецифический язвенный колит (НЯК), осложненный токсической дилатацией (7 больных), прикрытыми перфорациями (4 больных), перитонитом (5 больных);
- болезнь Крона (БК), осложненная межкишечными свищами (12 больных), инфильтратами (12 больных), абсцессами и перфорациями (6 больных);
- диффузный семейный полипоз, осложненный малигнизацией (9 больных);
- ворсинчатые новообразования, осложненные внепочечной анурией (2 больных), малигнизацией (11 больных);
- дивертикулёз, осложнённый дивертикулитом и воспалительными инфильтратами брюшной полости (16 пациентов), спаечной болезнью органов брюшной полости с развитием острой кишечной непроходимости (8 больных);
- рак толстой кишки при осложнениях различного характера (35 больных).

При наличии таких осложнений основного заболевания, как супрастенотические перфорации стенки ободочной кишки с развитием калового перитонита, неадекватные по объёму оперативные вмешательства, выполненные на предыдущих этапах (ушивание перфорации, дренирование абсцессов без удаления опухоли) требовали выполнения атипичных оперативных вмешательств, сочетающих общехирургические принципы и принципы абластики.

Субтотальная колэктомия выполнялась у больных с НЯК и БК у 40 больных. При правосторонней локализации процесса правосторонняя гемиколэктомия с резекцией подвздошной кишки и восстановлением непрерывности вторым этапом у 6 больных. При раке ободочной кишки с декомпенсированной кишечной непроходимостью, флегмоной и перфорацией кишки произведено 30 субтотальных колэктомий, диффузный полипоз с развитием рака толстой кишки – 11 колпроктэктомий.

При проведении экстренных вмешательств на толстой кишке более отчетливо проявляется роль интраоперационной антибиотикопрофилактики в профилактике гнойно-септических осложнений (ГСО). Действительно, механическая подготовка кишки и локальная антибиотикопро-

филактика у этой категории пациентов не проводится либо из-за короткой продолжительности предоперационного периода (острая кишечная непроходимость, вторичный распространенный перитонит), либо из-за наличия прямых противопоказаний (перфорация кишечника, полиорганная недостаточность).

#### **Результаты и их обсуждение**

Причиной неблагоприятных результатов в этой ситуации является неадекватное и несвоевременное лечение, в том числе неадекватная хирургическая тактика на предыдущих этапах оперативного лечения. На результаты оперативного лечения в данной категории больных статистически достоверно влияла длительность и травматичность оперативного вмешательства, наличие ГСО, тяжесть состояния больного, наличие синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) до проведения оперативного вмешательства.

На основании нашего опыта мы можем обосновать следующие принципы хирургической тактики:

- при НЯК и БК задачей оперативного лечения является радикальное удаление патологического очага, паллиативные мероприятия малоэффективны. Одномоментное восстановление нецелесообразно как из-за активности основного процесса, так и наличия ГСО. Исключение составляет илеоободочная и высокая тонкокишечная локализация, где целесообразным является одномоментное вмешательство;
- несмотря на распространение гнойного процесса в брюшной полости, адекватное оперативное вмешательство с последующим дренированием, вплоть до лапаростомии (т.е. перитонит, разрешенный хирургически) и последующая антибактериальная с иммунокорригирующей терапией позволяют достигнуть успеха в лечении этого осложнения;
- наш опыт подтверждает постулат, сформулированный проф. Захарашем, о том, что резекцию ободочной кишки заканчивают формированием толстокишечного анастомоза только при соблюдении следующих условий: хорошая подготовка кишки, хорошее кровоснабжение анастомозирующих отделов, отсутствие натяжения кишки в зоне предполагаемого анастомоза. необходимо также располагать анастомоз внеочага гнойного воспаления, развившегося до оперативного вмешательства;
- при БК рыхлые инфильтраты следует разрушать и пораженные ткани по возможности удалять, т.к. гистологическое исследование окружающих тканей – ко-

жи, селезенки, прилегаючих м'язів свідечує про розвиток в них тих же змін, що і в кишці;

- при НЯК протилежні принципи: перфорація кишки в вільну брюшну порожнину надзвичайно небезпечна;
- дифузний сімейний поліпоз дає найкращі результати при одночасному видаленні товстої кишки з низведенням тонкої і наступним формуванням резервуара.

Подавляюче кількість летальних ісходів обумовлено прогресом СПОН. Тому наростання симптомів СПОН слід вважати об'єктивним показником несприятливого прогнозу. Кількість післяопераційних ускладнень і летальність в цій групі значно вище. Головною причиною летальних ісходів є септична пневмонія, печеночно-ниркова недостатність. Важливе значення надає імунотерапія. Післяопераційні ускладнення досягли 13%, летальність в цій групі становить 6,5%.

#### Резюме

ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА ПРИ ДООПЕРАЦІЙНИХ УСКОПЛЕННЯХ У ХВОРИХ З ПАТОЛОГІЄЮ ПРЯМОЇ ТА ОБОДОВОЇ КИШОК  
Гюльмамедов Ф.І., Гюльмамедов П.Ф., Кухто О.П., Кухто Г.К., Гюльмамедов В.А., Базіян Н.К., Чихрадзе О.К.

Ключові слова: хірургічна тактика, ободова кишка, пряма кишка, доопераційні ускладнення.

У статті проаналізовані результати клінічного й морфологічного обстеження 127 хворих на всіх етапах лікування за період з 2000 по 2009рр. Причиною невдалих результатів є неадекватне та несвоєчасне лікування, в тому числі на попередніх етапах оперативного лікування. Виконання радикального оперативного втручання при наявності супутньої патології включає до себе не лише радикальне видалення пухлини, але й адекватне втручання з приводу супутньої патології. Зменшення тривалості й травматичності, ускладнень та летальності нестандартних оперативних втручань можливе лише за рахунок багаторічного хірургічного лікування. Консервативна терапія в післяопераційному періоді має проводитися із врахуванням основного захворювання й патогенезу можливих ускладнень.

#### Summary

SURGICAL TACTICS AT PREOPERATIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH RECTUM AND COLON PATHOLOGY

Gulmamedov F.I., Gulmamedov P.F., Kukhto A.P., Kukhto G.K., Gulmamedov V.A., Baziyan N.K., Chihradze A.K.

Key words: surgical tactics, colon, rectum, preoperative complications.

In the article the results of clinical and morphological inspection of 127 patients under every stages of the treatment from 2000 on 2009 years has been analyzed. Inadequate and untimely treatment, including inadequate surgical tactics at the previous stages of surgery may be considered to be the causes of unwanted outcomes. Carrying out the radical surgical intervention under the presence of accompanying surgical pathology includes not only radical removal of a tumour, but also adequate intervention concerning an accompanying pathology. Reduction in duration, traumatic injuries and lethality under non-standard operative interventions is possible only due to the staged surgical procedure. Therapy during the postoperative period should be carried taking into account the basic disease and pathogenesis of possible developing complications.

#### Висновки

Виконання радикального оперативного втручання при наявності супутньої хірургічної патології включає в себе не тільки радикальне видалення пухлини, але й адекватне втручання з приводу супутньої патології. Зменшення тривалості й травматичності, ускладнень і летальності нестандартних оперативних втручань можливо тільки за рахунок багаторічного хірургічного лікування. Консервативна терапія в післяопераційному періоді повинна проводитися з урахуванням основного захворювання й патогенезу розвиваючихся ускладнень.

#### Література

1. Дубовий В.А. Хірургічна корекція функції неоректуму / В.А. Дубовий // Хірургія України. – 2006. – № 3 (19). – С.59-65.
2. Дубовий В.А. Функціональні результати низьких резекцій прямої кишки з "прямими" колоректальними анастомозами / В.А. Дубовий // Харк. хірург. школа. – 2006. – № 2(21). – С.18-22.
3. Захараш М.П. Післяопераційна корекція функції неоректуму / М.П. Захараш, О.І. Пойда, В.А. Дубовий // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стомат. академії. – 2006. – Т.6, № 1-2 (13-14). – С. 167-169
4. Mantyh C.R. Coloplasty in low colorectal anastomosis: manometric and functional comparison with straight and colonic J-pouch anastomosis / C.R. Mantyh, T.L. Hull, V.W. Fasio // Dis. Colon Rectum. – 2001. – V. 44. – P. 37-42.

УДК.616.345/.348/002.44/08

**Дудченко М.О., Мішура З.І., Котелевський Д.М.**

## **ВИБІР МЕТОДУ СПЕЦИФІЧНОГО ТА МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ НВК З ЛОКАЛІЗАЦІЄЮ УРАЖЕННЯ ДИСТАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ТОВСТОГО КИШКІВНИКА**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Ми пропонуємо до специфічного лікування простий додатковий і доступний метод місцевого лікування НВК з локалізацією ураження дистального відділу товстого кишечника. В якості лікування використовували клізми КПГ. В дослідженні брали участь дві групи хворих (ретроспективні та проспективні), показано поліпшення лікування хворих з дистальними формами НВК та розроблені критерії розвитку хірургічних ускладнень.*

Ключові слова: НВК, дистальний відділ товстої кишки, додаткова місцева терапія за допомогою клізм, профілактика хірургічних ускладнень, ремісії.

### **Вступ**

Незважаючи на сучасний розвиток медицини, проблема вибору методу лікування загострень НВК з локалізацією ураження дистального відділу товстого кишечника залишається актуальною.[1,4,6,8].Терапевтичний арсенал лікарських препаратів фактично ускладнює свою перспективу лікування та попередження ускладнень НВК. Тому що з моменту появи перших клінічних симптомів до постановки діагнозу проходить дуже багато часу, в той час спостерігаються багаточисленні скарги та клінічні симптоми, які незважаючи на проведені дослідження, інколи суб'єктивно дуже неприємні, і лікуванню (часто з великим числом побічних ефектів), не знаходять пояснень.[1,2,4,8]. Тільки гарні знання багатогранної клінічної картини хронічних запальних захворювань кишечника в поєднанні з продуманими діагностичними та лікувальними заходами здатні скоротити продовження цього періоду і вплинути на благоприємне протікання захворювання[1,3,5,6].

Клінічна картина хронічних запальних захворювань кишечника може часто характеризуватися не тільки діареєю, Але й не кишковими проявами, які інколи бувають виражені в більшій мірі ніж кишкові симптоми, при цьому тяжкість і розповсюдженість окремих пацієнтів може бути різною. Зміну періодів ремісій і загострення часто буває попередити так же складно, як і тривалість загострення і виникнення місцевих та системних ускладнень [1,3,5,6]. В проктологічному відділенні ПОКП для поліпшення лікування хворих з дистальними формами НВК додатково призначали місцеве лікування за допомогою клізм КПГ.

Клізма КПГ.

Сульфасалазин – протизапальний засіб, чинить імуносупресивну дію, особливо в кишковій стінці і серозній рідині. Головним чином локально інгібує циклооксигеназу і ліпооксигеназу в киш-

ковій стінці, тим самим попереджує утворення простагландинів, лейкотрієнів та інших медіаторів запалення

Обліпихове масло – як регенеруючий, ранозагоюючий, обволікуючий засіб; прополіс – проти-запальну, ранозагоюючу дію;

Димексид (диметилсульфоксид) – протизапальний, місцевоанестезуючий засіб, швидко і добре проникає крізь біологічні мембрани у тому числі крізь шкіру, слизові, оболонку мікробних клітин, підвищуючи мікрофлору клітини до антабіотиків;

Вітамін А ( альфа-токоферолу ацетат ) – антиоксидантний засіб, який захищає різні ендогенні речовини організму від окислення. Бере участь у процесах тканинного дихання, біосинтезу гемму та білків, обміні жирів та вуглеводів, проліферації клітин.

Вітамін Е(альфа-токоферолу ацетат)-антиоксидантний засіб, який захищає різні ендогенні речовини організму від окислення.Бере участь у процесах тканинного дихання,біосинтезу гемму та білків,обміні жирів та вуглеводів,проліферації клітин.

Прополіс-протизапальну,ранозагоюючу.

Вітамін С(кислота аскорбінова)-бере участь в окислювально-відновних процесах,цим самим має неспецифічний загальностимулюючий вплив на організм.,підвищує адаптаційну спроможність організму та його здатність протистояти інфекціям,сприяє процесам регенерації.

Вводимо клізму КПГ після зняття гострого періоду на 4-5 добу захворювання. Діагностична програма включала пальцеве дослідження, ректороманоскопію, загальноклінічні та біохімічні показники крові, копрограма.

### **Мета дослідження**

Поліпшити лікування хворих з дистальними формами НВК та розробити критерії ризику розвитку хірургічних ускладнень НВК.

\* У статті розглянуте питання про вибір методу специфічного та місцевого лікування НВК з локалізацією ураження дистального відділу товстого кишечника.Зроблений висновок,що вище зазначене місцеве лікування за допомогою комплексного препарату КПГ, протягом 14-28 діб призводить до клінічного покращення:зменшення ректальних кровотеч,зниження ендоскопічної та гістологічної активності запалення,частоти випорожнень з кишечника,тим самим попередження оперативного лікування.

### Матеріали та методи

Близько 65% хворих, які госпіталізовані в проктологічне відділення з 2007 – 2009рр. Із захворюванням на НБК з локалізацією уражень дистального відділу товстої кишки. Це хворі жінки – 15(55%) у віці від 30-68р., чоловіки – 10(45%) у віці від 27-59р. Нами було проаналізовано 25 хворих (100%). Чоловіків було 10(45%) віком від 27-59р., жінок 15(55%) віком від 30-68р. Хворі були розподілені на дві групи (ретроспективні та проспективні). Хворим проспективної групи додатково призначили місцеве лікування за допомогою клізм. Зниження запальної активності процесу: зменшення кількості випорожнень, зниження температури тіла, покращення самопочуття, покращення компрограми, тенденція до сформування стільця порівнянні з 1 групою 20(80%) досліджуваних. Досягнення ремісії у порівнянні з першою групою 20(80%) через два тижні. Група №2 через 4 тижні. Хворі, які мали ураження сигмоподібної кишки та досягли дистальних відділів нисходящої ободової кишки.

### Результати досліджень

При введенні клізми КПГ. Зниження запальної активності процесу – 20(80%) хворих. Дозволяє досягти ремісії захворювання у 20(80%) хворих. У хворих з хронічним перебігом захворювання ремісії можуть розвинути лише через 14-28 днів, що значно менше в порівнянні з результатами групи ретроспективних хворих. Тривалість ремісії довша у 2 групи на 2-3 місяці.

Частіше достатньо однократного введення клізм на добу разом з загальноспецифічною терапією – 2 група 17,5(70%). В 12(48%) хворих 2 клізми на добу. Карс лікування 14-28 діб.

| Тривалість лікування. | Результати лікування | Клінічна активність. | Ендоскопічна активність. |
|-----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|
| 14 днів:              | n = 56               |                      |                          |
| ремісія,              | 15                   | 27                   | 15                       |
| покращення,           | 23                   | 5                    | 25                       |
| відсутність змін,     | 11                   | 16                   | 17                       |
| погіршення,           | 4                    | 5                    | 1                        |
| побічні ефекти,       |                      |                      | 1                        |
| відміна лікування     | 3                    |                      |                          |
| 28 діб:               | n = 34               |                      |                          |
| ремісія,              | 13                   | 9                    | 16                       |
| покращення,           | 11                   | 4                    | 4                        |
| відсутність змін,     | 7                    | 21                   | 18                       |
| погіршення,           | 3                    | 2                    | 3                        |
| побічні ефекти,       | 0                    |                      |                          |
| відміна лікування     |                      |                      |                          |

До місцевих ускладнень відносяться перфорація товстої кишки, кишкова кровотеча, токсична дилатація, розвиток структур товстої кишки, малігізація, псевдополіпоз. Токсичний мегаколон розвивається в 3-5% випадків[3,4,6,7]. Поперечна ободова кишка розширюється до 6см у діаметрі. Це ускладнення, що супроводжується важким виснаженням організму, нерідко є смер-

тельним[4,6,7,8]. Перфорація товстої кишки виникає, приблизно, в 3-5 випадків і часто призводить до смерті (72-100%). Стриктри прямої або товстої кишки. (3-19% випадків). Профузна кишкова кровотеча (1-6% випадків). Гостра токсична дилатація товстої кишки (1-2% випадків). Переанальні ускладнення (4-30% випадків): параректити, нориці, тріщини, переанальні подразнення шкіри. Рак товстої кишки[3,4,7]. У пацієнтів страждаючих НБК більше 10р., при тотальному ураженні є підвищений ризик виникнення раку зростає на 2-3%. Гостра перфорація кишки зустрічається не часто, виникнення цього ускладнення прямо пов'язане з активністю запального процесу і довжиною ураження кишки, це саме грізне ускладнення виразкового коліту, маючи найбільшу летальність. При вперше виниклому виразковому коліті перфорації виникають менш чим в 4 випадків. Якщо виразковий коліт важкий, перфорації спостерігаються в 10 випадків. При панколіті частота перфорацій досягає 15%, у важких випадках з поширенням запалення на підвздошну кишку, частота перфорацій зростає до 20%. [3,4,6,7,8]. Отже ризик розвитку хірургічних ускладнень НБК при дистальних ураженнях товстої кишки високий, необхідність місцевого лікування НБК для попередження раннього розвитку хірургічних ускладнень обґрунтована.

### Висновок

Лікування хворих з дистальними формами НБК легкого та середнього ступеня, резистентними до звичайної терапії клізми з вищеназваними препаратами протягом 14-28 діб призводило до клінічного покращення: зменшення ректальних кровотеч, зниження ендоскопічної та гістологічної активності запалення, частоти випорожнень з кишечника, досягнення ремісії, тривалість ремісії довша на 2-3 місяці. Цим самим ризик розвитку хірургічних ускладнень зменшується.

### Література

1. Абдрашитов Р.Р. Лікування хворих НБК / Р.Р.Абдрашитов, Н.В.Дюлін, А.В.Файнштейн [та ін.] // Актуальні проблеми колопроктології: тези доповідей – Ростов-на-Дону, 2001 – с.206
2. Ананьев В.Г. Особливості кровообігу товстої кишки при НБК / В.Г.Ананьев, В.Н.Мушикова, В.М.Араблінський // Проблеми колопроктології. - 1987 – №8 – с.147-151
3. Булгаков А.В. Одночасні операції в ілеостомованих хворих з неспецифічними запальними захворюваннями кишечника / А.В.Булгаков, М.А.Нартайланов, Р.А.Булгаков [та ін.] // третя Всеросійська науково-практична конференція «Нові технології в хірургії». Збірник тез. – УФА, 1998. – С.119-121.
4. Васильев А.А. Клініка й хірургічне лікування НБК / А.А. Васильев. – М., 1967. – 215 с.
5. Ганцев Ш.Х. Шляхи реабілітації колопроктологічних хворих / Ш.Х.Ганцев, С.Н.Афанасьев // Реабілітація післяопераційних хворих. – 1997. - №4 – С.20-21
6. Головенко О.В. Лікування НБК мегаколон / О.В.Головенко, Б.В.Киркин, Т.Л.Михайлова // Актуальні проблеми проктології : тез. доп. – СПб., 1993. – С.52-153.
7. Заремба А.А. Клінічна проктологія / А.А.Заремба – Рига, 1976. – 254 с.
8. Клименко А.Н. Профилактика послеоперационных осложнений при НБК / А.Н.Клименко, З.Д.Чания // Актуальні проблеми проктології: Тез. докл. – СПб., 1993. – С. 56 – 58.

### **Реферат**

**ВЫБОР МЕТОДА СПЕЦИФИЧЕСКОГО И МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ НВК С ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ПОРАЖЕНИЯ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА**

Дудченко М.О.; Мишура З.И.; Котелевский Д.М.

Ключевые слова: НЯК, дистальный отдел толстой кишки, дополнительная местная терапия с помощью клизм, профилактика хирургических осложнений, ремиссии.

Мы предлагаем к специфическому лечению простой дополнительный и доступный метод местного лечения НЯК с локализацией поражения дистального отдела толстого кишечника. В качестве лечения использовали клизмы КПГ. В исследовании принимали участие две группы больных (ретроспективные и проспективные), показано улучшение лечения больных с дистальными формами НЯК и разрабатаны критерии развития хирургических осложнений.

### **Summary**

**CHOICE OF SPECIFIC AND TOPICAL TREATMENT OF NONSPECIFIC ULCERATIVE COLITIS LOCALIZED WITHIN DISTAL PART OF LARGE INTESTINE**

Key words: nonspecific ulcerative colitis, distal part of colon, additional topical therapy by enemas, prevention of surgical complications, remission.

We try to contribute an easy-to-use additional and accessible method of local treatment of nonspecific ulcerative colitis localized within the distal part of large intestine to the conventional therapy. We used enemas of KPG. Two groups of patients (retrospective and prospective) were taken for the research, and there was shown the improvement of outcomes for the patients with the distal forms of NUC and the criteria demonstrating the development of surgical complications.

УДК: 616.127-005.8-036.11-085.224-037

### **Дутка Р.Я., Гарбар М.О., Орищин Н.Д., Світлик Г.В., Файник А.Ф. ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ ТА СИМВАСТАТИНУ НА ІНДЕКС МІОКАРДІАЛЬНОЇ СПРОМОЖНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті проаналізовано зв'язок індексу міокардіальної спроможності, фракції викиду лівого шлуночка та рівня АроВ сироватки крові у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда на стаціонарному етапі лікування. Встановлено наявність кореляційного зв'язку між вказаними показниками та особливості впливу аторвастатину і симвастатину на їх динаміку, розкрито переваги аторвастатину щодо здатності знижувати рівень АроВ та індексу Теї у зазначеній категорії пацієнтів.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, індекс міокардіальної спроможності, статини.

Як відомо, функція лівого шлуночка (ЛШ) поділяється на систолічну та діастолічну, відображаючи наповнення та спорожнення шлуночків. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) характеризується втратою скоротливої тканини та зміною геометрії шлуночків (шлуночок втрачає еліпсоїдну форму і набирає сферичну), що передбачає модифікацію як систолічної, так і діастолічної функцій. Як правило, вибір медикаментозної тактики та прогнозування ризику ускладнень базуються на оцінці систолічної функції ЛШ. Разом із тим, у розвитку серцевої недостатності при гострому ІМ не менш значна роль належить діастолічній дисфункції. Оцінка діастолічної дисфункції стандартними методами (співвідношення піків трансмітрального потоку, час сповільнення раннього піку, час ізоволючміної релаксації) при таких станах утруднена через залежність від умов

навантаження, частоти серцевих скорочень. [1, 2].

У 1995 році Chuwa Tei опублікував новий, легко відтворюваний неінвазивний доплерометричний індекс, що охоплює як систолічну, так і діастолічну функції серця – Doppler index of myocardial performance, або індекс спроможності міокарда [3].

Доведено достовірну високу корелятивну залежність між зазначеним неінвазивним показником та золотим стандартом оцінки функції міокарда – інвазивними гемодинамічними індексами: максимальним рівнем зростання тиску протягом періоду ізоволюметричної систоли (peak + dP/dt), максимальним рівнем зниження тиску (peak - dP/dt) і часовою константою зниження тиску протягом періоду ізоволюметричного розслаблення (tau) [4]. Та-

\* Робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, N держреєстрації 0106Y012663.

кож доведено кореляцію Теї-індексу із константою жорсткості шлуночка (ventricular stiffness constant) та серцевим викидом, визначеними шляхом катетеризації ЛШ та висхідної аорти [5].

З часу відкриття нового індексу проведено велику кількість досліджень цього показника при різноманітних захворюваннях серцево-судинної системи. Доведено, що у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) рівень індексу Теї вищий у порівнянні зі здоровими волонтерами та достовірно корелює з класом СН за NYHA, фракцією викиду (ФВ), об'ємом ЛШ. Встановлено, що індекс Теї відображає важкість дисфункції ЛШ і є незалежним прогностичним фактором серцево-судинної смертності [6-8].

Доведено цінність індексу міокардіальної спроможності при клапанних захворюваннях серця [9], легеневої гіпертензії [10], амілоїдозі [11, 12], кардіотоксичному впливі хіміотерапії [13], у пацієнтів з трансплантованим серцем [14].

Однак, вивченню впливу рівня ліпопротеїдів на функцію міокарда присвячені поодинокі дослідження.

Метою нашої роботи було вивчити стан міокардіальної спроможності у гострий період інфаркту міокарда, зв'язок індексу Теї з рівнем аполіпопротеїнів В (ароВ), присутніх на ліпопротеїдах дуже низької, проміжної і низької щільності, та вплив терапії статинами на динаміку вказаних показників.

## Матеріали і методи дослідження

Нами обстежено 30 пацієнтів чоловічої статі з першим інфарктом міокарда з елевациєю сегмента ST (ГІМ ST<sup>↑</sup>), котрим проведено успішну фармакологічну реперфузію. Діагноз ІМ встановлювали на підставі клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень згідно рекомендацій Асоціації кардіологів України.

В дослідження не включали пацієнтів з повторним ГІМ, порушенням мозкового кровообігу в анамнезі, цукровим діабетом, гіпертонічною хворобою III стадії, ожирінням IV стадії, миготливою аритмією, аутоімунними захворюваннями, новоутворами та іншою супутньою патологією в період маніфестації клінічних проявів, а також гострою лівошлуночковою недостатністю III і IV класів за класифікацією Т. Killip.

Усі пацієнти одержували базову терапію: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (93,33%), β-адреноблокатори (96,67%), нітрати (93,33%), сидноніміни (6,67%), клопідогрель (86,67%), аспірин (100%), фракціонований гепарин (80,0%), нефракціонований гепарин (20,0%).

Серед обстежених пацієнтів методом випадкової вибірки виділено 2 групи: 15 осіб (група 1) на ґрунті базової терапії з першої доби захворювання одержували аторвастатин, 15 осіб (група 2) – симвастатин в дозі 40 мг на добу. Пацієнтів, котрі не приймали статинів, на момент обстеження в стаціонарі не було.

За своїми характеристиками групи достовірно не відрізнялись (табл.1).

Таблиця 1.  
Клініко-демографічна характеристика обстежених пацієнтів

| Показник                                    | Перша група  | Друга група  | p   |
|---|--------------|--------------|-----|
| Вік, років*                                 | 53,71±8,33   | 50,12±9,95   | н/з |
| Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup> *       | 28,29±3,34   | 27,66±2,31   | н/з |
| Куріння, %                                  | 80,95        | 58,82        | н/з |
| Стаж куріння, років*                        | 27,65±9,03   | 26,50±7,47   | н/з |
| Кількість цигарок, випалених протягом доби* | 25,29±11,38  | 20,40±3,41   | н/з |
| Стенокардія в анамнезі, %                   | 34,81        | 23,50        | н/з |
| Артеріальна гіпертензія в анамнезі, %       | 47,62        | 35,29        | н/з |
| Систолічний артеріальний тиск*              | 137,38±20,41 | 143,24±22,84 | н/з |
| Діастолічний артеріальний тиск*             | 87,86±11,57  | 88,53±12,22  | н/з |
| Обтяжена спадковість, %                     | 29,05        | 35,29        | н/з |
| Ліве передсердя, мм*                        | 3,9±0,34     | 3,81±0,30    | н/з |
| КДРЛШ, мм*                                  | 5,32±0,35    | 5,18±0,29    | н/з |
| ДТМШП, мм*                                  | 1,11±0,14    | 1,08±0,12    | н/з |
| ДТЗС, мм*                                   | 1,1±0,1      | 1,09±0,12    | н/з |
| Індекс Теї <sub>мітр</sub> *                | 0,53±0,08    | 0,52±0,09    | н/з |
| Фракція викиду ЛШ, %                        | 50,95±5,31   | 52,29±6,35   | н/з |
| Передня локалізація ІМ, %                   | 23,81        | 28,82        | н/з |
| ароВ, мг/л*                                 | 148,10±30,42 | 150,79±29,75 | н/з |

КДРЛШ – кінцеводіастолічний розмір ЛШ; ДТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу; ДТЗС – товщина задньої стінки в діастолу; н/з – різниця між показниками незначима; \* – результат представлено у вигляді середньої величини та стандартного відхилення середньої величини (M±SD).

З анамнезу відомо, що до даної госпіталізації інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту застосовувало 7,9%, β-адреноблокатори та нітрати - 5,26%, діуретики - 2,63% пацієнтів.

Безпечність терапії статинами оцінювали шляхом визначення функціонального стану печінки

(за рівнями АЛАТ та АсАТ) і нирок (за рівнем креатиніну крові).

Усім пацієнтам в першу добу захворювання та при виписці зі стаціонару (16-21 доба захворювання) визначався рівень аполіпопротеїну В в сироватці крові. Вказане дослідження проводилось на аналізаторі Cobas Integra 400 plus із за-

стосуванням реактивів та обладнання фірми Roche (Швейцарія). Ехокардіографічне обстеження проводилось апаратом Sonoline Versa Plus Siemens (Німеччина) двічі – на першу-другу добу захворювання та при виписці зі стаціонару (16-21 доба захворювання). Усі виміри у 2В режимі проводились з парастернального доступу по довгій та короткій осях. Характеристики мітрального та аортального потоків одержані з верхівкового доступу із застосуванням пульсового доплера і розміщенням пробного об'єму над кінчиками мітральних стулок в діастолу та над стулками аортального клапана у систолу. Для визначення індексу Теі вимірювався часовий інтервал між кінцем попереднього і початком наступного трансмітрального потоку (а) та час вигнання крові в аорту (в). Інтервал а включав час ізоволюметричного скорочення ЛШ (IVCT), час вигнання (ЕТ) та час ізоволюметричного розслаблення (IVRT) ЛШ. Таким чином, індекс Теі можна представити у вигляді формули  $IVCT + IVRT/ET$  [3].

Рівень ароВ визначено у 12 практично здорових осіб –  $118,0 \pm 0,09$  мг/л. З літературних джерел відомо, що середнє значення індексу Теі у здорових осіб становить  $0,29 \pm 0,07$ .

Для статистичних обрахунків використано програму Excel. Дані представлено у вигляді середньої арифметичної (М) та стандартного відхилення (SD) середньої арифметичної. Кореляційний аналіз проведено із застосуванням методу лінійної кореляції Пірсона. Вірогідність результатів визначено за допомогою критерію Стьюдента, результати з рівнем  $p < 0,05$  визнано статистично достовірними.

#### **Отримані результати**

Отож, узагальнено нашого пацієнта можна охарактеризувати наступним чином – чоловік 50-ти років із надвагою та порушеним обміном холестеролу, курець зі стажем, у третині випадків в анамнезі наявні обтяжена спадковість, стенокардія та гіпертонічна хвороба, практично нелікований.

При поступленні до стаціонару у всіх пацієнтів виявлено підвищений рівень індексу Теі. Згідно літературних джерел, у пацієнтів в гострій стадії інфаркту міокарда індекс міокардіальної спроможності є значно вищим, ніж у практично здорових осіб [15-17], що можна пояснити зовнішнім періодом IVCT та IVRT і вкороченням ЕТ.

При кореляційному аналізі виявлено достовірний зворотній кореляційний зв'язок між ФВ та індексом Теі в обидвох групах пацієнтів –  $r = -0,29$ ,  $p = 0,04$  у першій та  $r = -0,58$ ,  $p = 0,02$  у другій. Також встановлено тенденцію до прямого зв'язку середньої сили між величиною індексу Теі та рівнем ароВ ( $r = 0,47$ ,  $p = 0,07$ ) в групі симвастатину та достовірний прямий середньої сили зв'язок ( $r = 0,59$ ,  $p = 0,02$ ) у групі аторвастатину.

В процесі спостереження встановлено, що у

пацієнтів, лікованих аторвастатином, індекс Теі зменшився до  $0,28 \pm 0,04$  (-47,17%), а у групі пацієнтів, що приймали симвастатин - до  $0,31 \pm 0,04$  (-40,39%) (див. табл. 2).

Позитивну динаміку зміни індексу Теі можна пояснити адекватною терапією в обидвох групах пацієнтів, в основному завдячуючи призначенню  $\beta$ -адреноблокаторів, внаслідок чого здовжується період ізоволюметричного розслаблення шлуночків (діастола).

Проте нашу увагу привернули публікації про порушення міокардіальної функції при гіперхолестеролемії. Відомо, що порушення обміну холестеролу є доведеним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), однак існує недостатньо інформації про вплив гіперхолестеролемії на функцію серця, незалежно від наявності ССЗ. В експериментальній роботі «Систолічна та діастолічна дисфункція серця на ґрунті дієти, збагаченої холестеролом» [18] встановлено, що в межах 4-х днів від початку дієт-індукованої гіперхолестеролемії у сарколемі міокардіальних скоротливих волокон кролів зменшувалися рівні білка, який відповідає за активність захоплення  $Ca^{2+}$  (SERCA-2 mRNA). На 70-й день дієти спостерігалось значне зменшення систолічної та діастолічної функцій міокарда, зростання вмісту холестеролу у мембранах, що властиво для "холестеролової кардіоміопатії". Ці зміни відбувались за відсутності гіпертрофії шлуночка та пошкодження коронарних судин.

У публікації «Гіперхолестеролемія та міокардіальна функція, оцінена за допомогою тканинної доплерометрії» [19] автори за допомогою ряду доплерометричних показників оцінювали функцію міокарда кролів, що перебували на збагаченій холестеролом дієті. Через 6 місяців встановлено достовірні зміни систолічної та діастолічної функцій міокарда і протекторні властивості застосування езетимібу. Група дослідників під керівництвом Enrica Talini [20] у пацієнтів з первинною гіперхолестеролемією без ознак атеросклерозу коронарних артерій виявила зниження поздовжньої загальної систолічної і діастолічної (за індексом Теі) функції міокарда та їх значне покращення після шестимісячної терапії розувастатином.

Тому, незважаючи на недостовірну різницю ( $p = 0,06$ ) індексу Теі у двох групах пацієнтів після лікування, нас зацікавила більш виражена здатність до зниження індексу Теі у пацієнтів, які приймали аторвастатин. Слід зазначити, що у хворих, лікованих аторвастатином, рівень ароВ зменшився до  $92,05 \pm 27,92$  мг/л (-37,85%), а у групі пацієнтів, що приймали симвастатин показник зменшився до  $114,29 \pm 28,86$  (-24,21%). Кореляційна залежність між індексом Теі та АроВ зберігалась –  $r = 0,12$ ,  $p = 0,03$  та  $r = 0,63$ ,  $p = 0,002$  відповідно у двох групах.



Таблиця 2.  
Показники після терапії

| Показник                     | Перша група |                 | Друга група  |                 |
|------------------------------|-------------|-----------------|--------------|-----------------|
| КДРЛШ, мм*                   | 5,41±0,5    | +1,69 %, p=0,09 | 5,39±0,81    | +4,05%, p=0,08  |
| Індекс Теї <sub>мітр</sub> * | 0,28±0,04   | -47,17%, p=0,01 | 0,31±0,04    | -40,39%, p=0,01 |
| ФВ ЛШ, %*                    | 50,5±2,31   | -0,88%, p=0,09  | 48,67±1,15   | -6,92%, p=0,04  |
| аров, мг/л*                  | 92,05±27,92 | -37,85%, p=0,01 | 114,29±28,86 | -24,21%, p=0,01 |

\*- результат представлено у вигляді середньої величини та стандартного відхилення середньої величини (M±SD).

Представлені зміни свідчать про позитивну динаміку показників міокардіальної спроможності та аров в усіх пацієнтів на стаціонарному етапі лікування, більш виражене у пацієнтів, що приймали аторвастатин. Незначне збільшення КДРЛШ та зменшення ФВ у групі симвастатину можна пов'язати з вищим відсотком пацієнтів із ГІМ передньої локалізації у даній групі.

### Висновок

Неінвазивний маркер систолічної та діастолічної функцій міокарда - Теї-індекс - у пацієнтів з ГІМ ST↑ корелює з рівнем проатерогенних аров-вмісних часточок сироватки крові, що свідчить про вплив дисліпідемії на функцію міокарда.

Під впливом терапії на стаціонарному етапі спостерігається позитивна динаміка як рівня аров, так і Теї-індексу, більш виражена в групі аторвастатину, що можна пояснити вищою біоефективністю аторвастатину в дозі 40 мг, у порівнянні з 40 мг симвастатину, та більш вираженими плейотропними властивостями препарату. Величина Теї-індексу у пацієнтів з ГІМ ST↑ дає можливість оцінити важкість захворювання, а його динаміка в процесі лікування – ефективність призначеної терапії і прогноз пацієнта.

Метою наших подальших досліджень буде вивчення впливу статинів на міокардіальну спроможність у пацієнтів із ГІМ та систолічною дисфункцією ЛШ, відсутньою фармакологічною реперфузією, ускладненим перебігом ГІМ (смерть, серцева недостатність, аритмії, постінфарктна стенокардія), оскільки, згідно даних літератури, у цих пацієнтів показник Теї є значно збільшеним [16]. і корелює з підвищенням внутрішньогоспітальним ризиком ускладнень.

### Література

- Jacob E. Møller Prognostic importance of systolic and diastolic function after acute myocardial infarction / Jacob E. Møller, Kenneth Egstrup, Lars Køber [et al.] // Am. Heart J. – 2003. – V.145. – P.147-153.
- Жарінов О.І. Метод інтегральної оцінки функціональної здатності міокарда та її динаміка під впливом спіраприлу у хворих із серцевою недостатністю / О.І. Жарінов, Н.Д. Оришин, С.С. Павлик // Український кардіологічний журнал. – 2002. - № 2. - С.93-96.
- Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function / Tei C. // J. Cardiol. – 1995. – V.26. – P.135-136.

### Реферат

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА И СИМВАСТАТИНА НА ИНДЕКС МИОКАРДИАЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Дутка Р.Я., Гарбар М.О., Оришин Н.Д., Свитлик Г.В., Файник А.Ф.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, индекс миокардиальной способности, статины.

В статье проанализирована связь между индексом миокардиальной способности, фракцией выброса левого желудочка и уровнем аров крови у пациентов с острым инфарктом миокарда на стационарном этапе. Выявлено корреляционную связь между указанными показателями и особенностями влияния аторвастатина и симвастатина на их динамику, раскрыто преимущества аторвастатина относительно способности снижения уровня Аров и индекса Теи у данных больных.

- Tei C. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements / C. Tei, RA. Nishimura, JB. Seward [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 1997. – V.10. – P.169-178.
- LaCorte Jared C. Correlation of the Tei Index With Invasive Measurements of Ventricular Function in a Porcine Model / Jared C. LaCorte, Santos E. Cabrera, David G. Rabkin [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2003. – V.16. – P.442-447.
- Dujardin K. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy / K. Dujardin, C. Tei, T. Yeo [et al.] // J. Am. J. Cardiol. – 1998. – V.82. – P.1071-1076.
- Sutton J. The Tei index - a role in the diagnosis of heart failure? / J. Sutton, S. Wiegers // Eur. Heart. J. – 2000. – V.21. – P.1822-1824.
- Harjai K. The Tei index: A new prognostic index for patients with symptomatic heart failure / K. Harjai, L. Scott, K. Vivekananthan [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2002. – V.15. – P. 864-868.
- Haque A. Effects of valve dysfunction on Doppler Tei index / K. Harjai, L. Scott, K. Vivekananthan [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2002. – V.15. – P.877-883.
- Yeo T. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension // T. Yeo, K. Dujardin, C. Tei [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1998. – V.81. – P.1157-1161.
- Tei C. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: Clinical value in cardiac amyloidosis / C. Tei, K. Dujardin, D. Hodge // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – V.28. – P.658-664.
- Kim WH. Evaluation of right ventricular dysfunction in patients with cardiac amyloidosis using Tei index / WH. Kim, Y. Otsuji, T. Yuasa [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2004. – V.17. – P.45-49.
- Ishi M. Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy / M. Ishi, T. Tsutsumi, W. Himeno [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2000. – V.86. – P.1279-1281.
- Toumanidis S.Th. The myocardial performance index in cardiac transplantation / S.Th. Toumanidis, ES. Papadopolou, NS. Saridakis [et al.] // Hell. J. Cardiol. – 2002. – V.43. – P.194-201.
- Nearchou NS. A new Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance. Behavior and significance of this index during hospitalization of patients with acute myocardial infarction / NS. Nearchou, AK. Tsakiris, DN. Stathacopoulos // Hell. J. Cardiol. – 1999. – V.40. – P.486-496.
- Ascone L. Myocardial global performance index as a predictor of in-hospital cardiac events in patients with first myocardial infarction / L. Ascone, M. De Michele, M. Accadia [et al.] // J. Am.Soc. Echocardiogr. – 2003. – V.16. – P.10-14.
- Kato M. Myocardial performance index for assessment of left ventricular outcome in successfully recanalised anterior myocardial infarction / M. Kato, K. Dote, S. Sasaki [et al.] // Heart. – 2005. – V.91. – P.583-588.
- Huang Y. Cardiac Systolic and Diastolic Dysfunction After a Cholesterol-Rich Diet / Y. Huang, K.E. Walker, F. Hanley [et al.] // Circulation. – 2004. –V.109. – P.97-102.
- Rubinstein J. Hypercholesterolemia and Myocardial function evaluated via Tissue Doppler Imaging / J. Rubinstein, A. Pelosi, A. Vedre [et al.] // Ultrasound. – 2009. – V.7. – P.56.
- Talini E. Early impairment of left ventricular function in hypercholesterolemia and its reversibility after short term treatment with rosuvastatin A preliminary echocardiographic study / E. Talini, V. Di Bello, C. Bianchi [et al.] // Atherosclerosis. – V.197. - Issue 1. – P.346-354.

**Summary**

INFLUENCE OF ATORVASTATIN AND SIMVASTATIN ON INDEX OF MYOCARDIAL CONTRACTILITY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Dutka R.Ya., Grabar M.O., Oryshchin N.D., Svitlyk G.V., Fainyk A.F.

Keywords: acute myocardial infarction, myocardial contractility, statins.

The paper focuses on the correlation between the index of myocardial contractility, ejection fraction of left ventricle, and the ApoB serum level in patients with acute myocardial infarction who are treated at the in-patients departments. There has been found out the correlation between the above-mentioned indices and the effect of atorvastatin and simvastatin on their dynamics as well as benefits of atorvastatin to decrease the ApoB serum level in the patients.

УДК 616.12-005.4-008.331.1-053.9-08

**Єфименко О.В.**

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИХ АСПЕКТІВ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, ПОЄДНОЇ З РЕНОПАРЕНХІМАТОЗНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ЖІНОК ПОХИЛОГО ВІКУ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Ішемічна хвороба серця та артеріальна гіпертензія залишаються основними причинами смертності та інвалідності в Україні. У статті наведено сучасні дані щодо особливостей клініко-біохімічних аспектів перебігу та лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією у жінок похилого віку.*

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, особливості клінічного перебігу, дисліпідемія, жінки похилого віку.

На сьогодні ішемічна хвороба серця (ІХС) та артеріальна гіпертензія (АГ) залишаються основними причинами смертності та інвалідності в Україні, незважаючи на певні досягнення в їх профілактиці і терапії.

Тривалий час вважалось, що жінки значно менше хворіють на ішемічну хворобу серця ніж чоловіки, в останні роки переглянуті застарілі думки. ІХС у жінок в середньому виникає на 10–15 років пізніше, ніж у чоловіків. У зв'язку зі збільшенням тривалості життя населення ІХС стає дедалі більш характерною і частою для жінок.

Значимість для прогнозу і перебігу ІХС факторів ризику (ФР) цієї патології, ефективність їх контролю для первинної та вторинної профілактики також відрізняється у чоловіків і жінок. Крім того, існують ФР ІХС, які є унікальними для жінок - гіпоестрогенія, особливо у жінок похилого віку - в менопаузі [11].

Вплив рівня ліпідів і ліпопротеїдів крові на виникнення ІХС та АГ у жінок вивчено значно менше, ніж у чоловіків, більшість досліджень по ліпідознижуючій терапії проводились в основному на чоловіках (4S, CARE, LIPID, ASCOT). А оскільки ліпідний профіль у жінок і чоловіків значно відрізняється, важко визначити, чи справедливі результати вказаних досліджень і для жінок.

До віку настання менопаузи холестерин (ХС) ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) нижчий у жінок, ніж у чоловіків. Після настання менопаузи рівень ХС ЛПНГ починає зростати, і пізніше стає вищим, ніж у чоловіків. Рівні тригліцеридів (ТГ) і зокрема - ліпопротеїну а - також зростають, тоді як концентрація холестерину ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ) знижується після менопаузи. В цілому ж у жіночій популяції рівень ХС ЛПВГ залишається вищим впродовж усього життя. Підвищення рівня ХС ЛПНГ після менопаузи

може бути пов'язане зі зниженням активності рецепторів до ХС ЛПНГ. Знижується також активність ферменту печінкової ліпази зі зниженням рівня естрогенів, що також може впливати на концентрацію ХС ЛПВГ [5].

Серед показників ліпідного обміну найбільш значимим фактором ризику ІХС у жінок вважається низький рівень ХС ЛПВГ. Високий рівень загального ХС і тригліцеридів (ТГ) одинаково передбачають розвиток ІХС у представників обох статей, хоча деякі дослідники відмічають більшу значимість підвищення ТГ для жінок. Високий рівень ТГ часто пов'язаний з іншими факторами ризику - надмірною вагою, стресами, вживанням алкоголю. Вміст ХС ЛПНГ є потужним предиктором розвитку ІМ у жінок [9]. Дефіцит естрогенів призводить до росту ХС ЛПНГ, збільшення ТГ, зниження вмісту ХС ЛПВГ.

Одна з основних причин, чому жінки хворіють на ІХС на 10-15 років пізніше, ніж чоловіки, є гормональні відмінності і протекторна роль жіночих статевих гормонів. Непрямий доказ цього є те, що передчасна менопауза і оофоректомія достовірно підвищують ризик ІХС та ІМ у жінок [4].

Доведено, що в пременопаузі естрогени проявляють протекторний вплив на судинний тонус, ендотеліальну функцію, мають антиішемічну дію.

У жінок ренопаренхіматозна АГ є по значимості таким же ФР, як і у чоловіків [6]. Ризик, викликаний гіпертензією, збільшується з віком, а у пременопаузальних жінок наявність АГ збільшує ризик смертності від ІХС у 10 раз.

У пацієнок з ІХС відзначають суттєві відмінності у клінічній картині захворювання і певні особливості діагностики, що при низькій націле-

ності на цю патологію створює ще більші діагностичні труднощі. Інша проблема – те, що рекомендації щодо лікування ІХС одержані переважно для хворих чоловічої статі, і не до кінця відомо, чи можна отримані дані екстраполювати на жіночу популяцію [8].

В порівнянні з чоловіками у жінок спостерігається більша частота стенокардії, при тому що поширеність обструктивної ІХС у жінок є нижчою, ніж у чоловіків з подібними симптомами [10]. Тобто, при меншій вираженості морфологічного субстрату ІХС у жінок клінічні симптоми виражені більше, ніж у чоловіків, звідси – велика кількість “хибнопозитивних” результатів навантажувальних тестів у жіночій популяції.

У жінок з обструктивною, коронарографічно підтвердженою, ІХС спостерігаються значно гірші наслідки, ніж у чоловіків того самого віку, щодо прогнозу після інфаркту міокарда. Жінки похилого віку з обструктивною ІХС часто мають вищий, ніж у чоловіків, рівень супутньої патології, який несприятливо впливає на наслідки ІМ або ревааскуляризації. Жінки, у яких розвився гострий коронарний синдром (ГКС), часто отримують менш ефективні діагностичні та лікувальні стратегії, ніж чоловіки.

Діагностична оцінка жінок з підозрою на міокардіальну ішемію або ІХС продовжує залишатися складним завданням. Добре відомо, що існують статеві відмінності у характерних особливостях болювого синдрому в грудній клітці при ІХС. Біль у грудній клітці у жінок рідше пов'язується з розвитком коронарного стенозу, що обмежує кровопостачання, ніж у чоловіків. Статеві відмінності в ендогенній системі модуляції болю можуть впливати на різницю у сприйнятті болю [2].

У жінок за грудинний біль частіше, ніж у чоловіків є проявом ішемії міокарда. Часто зустрічаються “атипові” болі у ділянці грудної клітки, які обумовлені більшою схильністю жінок до вазоспастичних реакцій (стенокардія Принцметала, варіантна стенокардія) – це синдром за грудинний болей, які з'являються в спокої і супроводжуються частіше елевацією, ніж депресією сегмента ST на кардіограмі. Ця стенокардія в основному закінчується без розвитку інфаркту міокарда.

Наступною частою атиповою формою стенокардії у жінок є “синдром Х”, або “мікросудинна стенокардія”. Для неї характерні симптоми ішемії міокарда, підтверджені неінвазивними методами досліджень, але при відсутності анатомічного субстрату звуження та спазму коронарних артерій, або гіпертрофії міокарда.

В останні роки набагато частіше зустрічаються безбольові форми ІХС у жінок. Досить часто за грудинні болі при пролапсі мітрального клапана, артеріальній гіпертензії у жінок розцінюють як гострий коронарний синдром.

Більшість досліджень довела, що початкові

прояви ІХС у жінок пов'язані з розвитком стенокардії, тоді як у чоловіків з розвитком інфаркту міокарда [3].

За результатами дослідження WISE зроблено припущення про те, що біль у грудній клітці без наявності уражень, що обмежують кровопостачання, може бути пов'язаний з дисфункцією ендотелію та порушенням коронарним резервом.

У жінок досить часто спостерігаються симптоми захворювання, що мають певну відмінність від чоловіків. Дослідженням Coronary Artery Surgery Study (CASS) було продемонстровано, що симптоми типової стенокардії (за грудинний біль, який посилюється при фізичному або емоційному навантаженні і проходить в межах 10 хвилин у стані спокою або після прийому нітрогліцерину) були прогностичним чинником ІХС як у чоловіків, так і у жінок. Однак вища поширеність необструктивної ІХС серед жінок у порівнянні з чоловіками у дослідженні CASS наводять на думку, що вказані симптоми мали меншу діагностичну цінність у жінок. Дослідники з WISE показали, що визначення “типової” стенокардії пропускало 65 % жінок, у яких в дійсності була ІХС – тобто, у жінок клінічні прояви стабільних форм ІХС значно відрізняються від чоловіків (“атиповий” перебіг захворювання) [1].

Останнім часом гіполіпідемічна терапія розглядається необхідний компонент лікування пацієнтів з ІХС поєднаної з АГ, що аргументується її сприятливими ефектами практично на всі компоненти атерогенезу [12]. Провідне місце серед ліпідзнижувачих середників займають статини, але на фоні їх застосування у близько 75% хворих все ж таки розвиваються серцево-судинні події. Застосування агресивних доз статинів не увінчалось бажаним ефектом: у 60-65% хворих розвинулись ускладнення (дослідження REVERSAL, MIRACL, IDEAL, PROVE IT-TIMI).

На сьогоднішній час є актуальним пошук оптимальних ліпідзнижувачих середників та можливості комбінованої терапії. Ефективність кардіометаболічної терапії ІХС та АГ в наш час вважається доведеною. Використання кардіометаболічних препаратів створює умови для підвищення ефективності базисної терапії. Перспективним є використання комплексних кардіометаболічних препаратів, до яких відноситься Кардонат виробництва СП “Сперко Україна”, який має гіполіпідемічну, метаболічну й антиоксидантну активність, виявляє нейро-, гепато- та кардіопротекторну дію, сприяє зменшенню ішемії міокарда та обмеженню постінфарктної зони, здійснює позитивний вплив на дистрофічні зміни судин [7].

#### Мета дослідження

Підвищення ефективності лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією у жінок похилого віку шляхом наукового обґрунтування доцільності комплексної терапії з використанням Кардонату та Аторвастатину, та дослідження їх

впливу на показники ліпідного обміну і перебіг захворювання.

### Матеріали і методи

Під спостереженням в умовах кардіологічного відділення знаходилось 112 жінок, що хворіли на ішемічну хворобу серця, поєднану з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією. Діагноз ІХС ґрунтувався на даних клініки, анамнезу, ЕКГ та ЕхоКС. Пацієнти першої групи (48 осіб) отримували стандартну терапію (інгібітори-АПФ,  $\beta$ -адреноблокатори, нітрати, антиагреганти, антагоністи кальцію та аторвастатин компанії "Фармак" (Аторвакор) в дозі 10 мг/добу ввечері). Пацієнтам другої групи (64 особи) в схему лікування додатково включали препарат Кардонат в дозі 1 капсула 3 рази на добу. Через 3 та 6 місяців проводили визначення ліпідного спектру плазми крові в динаміці (загальний холестерин, ТГ, ЛПВГ та ЛПНГ) на фоні загально-клінічних обстежень та оцінювали клінічний перебіг захворювання. З метою оцінки безпечності гіполіпемічної терапії проводилась оцінка показників функціонального стану печінки (загальний білірубін та його фракції, АЛТ, АСТ, тимолова проба).

### Результати досліджень

Було встановлено позитивний вплив комбінованої терапії у пацієнтів з ІХС, поєднаної з ренопаренхіматозною АГ. У всіх хворих, що приймали Кардонат, відзначали покращення клінічного стану, зникнення або значне зниження частоти виникнення нападів стенокардії, підвищення толерантності до фізичного навантаження, суб'єктивне покращення самопочуття. У пацієнок з ІХС, поєднаною з ренопаренхіматозною АГ достовірно частіше зустрічався такий модифікований фактор ризику атеросклерозу як дисліпідемія. На фоні стандартного лікування у пацієнтів першої групи відмічено позитивну динаміку показників ліпідного спектру крові. Через 3 та 6 місяців лікування відзначали нормалізацію показників ліпідного обміну: зниження рівня загального ХС відповідно на 19,7% та 28,5%, ХС ЛПНГ на 23,2% та 30,4%, ТГ на 10,3% та 15,6%, а також підвищення ХС ЛПВГ на 8,1% та 10,4% відповідно. Включення Кардонату в комплекс лікування у пацієнтів другої групи сприяло зменшенню загального ХС через 3 та 6 місяців на 28,1% та 37,6%, ХС ЛПНГ на 29,7% та 38,4%, ТГ на 28,6% та 37,3%, а також підвищення ХС

ЛПВГ на 22,1% та 28,4% відповідно.

Протягом усього терміну лікування здійснювався моніторинг показників функціонального стану печінки, які не відхилялись від норми (рівень трансаминаз та креатинфосфокинази), що свідчить про безпечність запропонованої терапії.

### Висновки

Комбінована терапія у жінок похилого віку хворих на ІХС, поєднану з ренопаренхіматозною АГ з використанням аторвастатину та препарату Кардонат є безпечною та високоефективною. Метаболічний препарат Кардонат стабілізує показники ліпідного обміну, зокрема знижує рівень загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНГ, підвищує вміст ХС ЛПВГ, поліпшує клінічний перебіг ІХС. Це обумовлює доцільність включення препарату Кардонат в схему лікування жінок похилого віку з даною поєднаною патологією.

### Література

1. Барна О.М. Деякі особливості діагностики ішемічної хвороби серця у жінок в період менопаузи / О.М. Барна // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 3. – С.125-128.
2. Барна О.М. Деякі особливості факторів ризику та клінічного перебігу інфаркту міокарда у жінок / О.М. Барна, М.В. Гребенік // Вісник Ужгородського мед. унів. – 2002. – № 2. – С.34-38.
3. Верещук Л. Ішемічна хвороба серця у жінок: особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування / Л. Верещук // Рівненський обласний науково-практичний тижневик. – 2007. – № 6. – С.23-27.
4. Дзяк Г.В. Вплив дефіциту естрогенів та заміної гормональної терапії на функцію серцево-судинної системи / Г.В. Дзяк, З.М. Дубосарська // – ПАГ. – 1999. – № 2. – С.77-80.
5. Доборджинидзе Л.М. Метаболические факторы риска у женщин с преждевременной ишемической болезнью сердца / Л.М. Доборджинидзе, А.С. Нечаев, Н.А. Грацианский // Кардиология. – 1999. – Т.39, № 9. – С.31-39.
6. Ильаш М.Г. Артериальная гипертензия после менопаузы / М.Г. Ильаш, Е.Г. Несукай // Український кардіологічний журнал. – 1999. – № 2. – С.21-24.
7. Митченко Е.И. Опыт применения препарата Кардонат у больных с артериальной гипертензией и дислипидемией / Е.И. Митченко, В.Ю. Романов // Український медичний часопис. – 2007. – № 5 (61). – С.73-77.
8. Нетяженко В. З. Ішемічна хвороба серця у жінок: особливості факторів ризику / В. З. Нетяженко, О. М. Барна // Український кардіологічний журнал – 2004. – № 1. – С.5-9.
9. Brochier M.L. Coronary heart disease risk factors in women / M.L. Brochier, P. Arwidson // Eur. Heart J. – 1998. – V.19 (Suppl A). – P.45-52.
10. Douglas P.S. The evaluation of chest pain in women / P.S. Douglas, G.S. Ginsburg // N. Engl. J. Med. – 1996. – V.334, № 20. – P.1311-1315.
11. Rosenfeld J. Heart disease in women. Gender-specific statistics and prevention strategies for a population at risk / J. Rosenfeld // Postgrad.Med. – 2000. – V.107, № 6. – P.28-34.
12. Smits S.C. AHA/ACC Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 Update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology / S.C. Smits, S.N. Blair, R.O. Bonow [et. al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2001. – №38. – P. 1581-1583.

### Реферат

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, В СОЧЕЕНИИ С РЕНОПАРЕНХИМАТОЗНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО ВОЗРАСТА  
Ефименко А.В.

Ключевые слова: Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, особенности клинического течения, дислипидемия, женщины старшего возраста.

Ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия остаются основными причинами смертности и инвалидности в Украине. В статье приведены современные данные об особенностях клинико-биохимических аспектов течения и лечения ишемической болезни сердца, в сочетании с ренопаренхиматозной артериальной гипертензией у женщин старшего возраста.

Summary

THE PECULIARITIES OF CLINICAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS DURING THE COURSE AND THERAPY OF CORONARY HEART DISEASE ASSOCIATED WITH RENOPARENCHYMAL ARTERIAL HYPERTENSION IN OLDER WOMEN

Yefimenko A.V.

Key words: coronary heart disease, arterial hypertension, clinical course, dyslipidemia, older women.

Coronary heart disease and arterial hypertension are the principal causes of mortality and disability in Ukraine. The article presents the up-to-date approaches referring the clinical and biochemical aspects of the course and therapy of coronary heart disease associated with renoparenchymal arterial hypertension in older women.

УДК: 616.72-002.77:616.133-004.6

**Ждан В.М., Іваницький І.В., Гордієнко О.В.**

**КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ УРАЖЕНЬ СУДИН У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»,  
Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М. В. Скліфосовського.

*Отримані нами дані свідчать, що скарги на біль у серці у хворих на РА обумовлені передусім вираженою ендотеліальною дисфункцією і не пов'язані із товщиною інтими – медії загальних сонних артерій. Крім того, скарги на біль у нижніх кінцівках, які зазвичай у хворих на РА сприймаються лікарями, як обумовлені ураженням суглобів, потребують більш детального вивчення з метою диференціювання їх від болю, обумовленого атеросклеротичним ураженням судин нижніх кінцівок.*

Ключові слова: ревматоїдний артрит, атеросклероз, ендотеліальна дисфункція, інтима – медія сонних артерій, клінічні прояви ішемічної хвороби серця.

На сьогоднішній день ревматоїдний артрит (РА) визнаний незалежним фактором кардіоваскулярного ризику [3] і асоційований із серцево-судинною патологією [1,6].

Комплекс літературних даних свідчить про те, що атеросклероз є не стільки супутньою патологією, що супроводжує РА, скільки його наслідком. У той же час, на сьогоднішній день відсутні дані щодо патогенетичних особливостей розвитку клінічних проявів ішемічної хвороби серця (ІХС) у хворих на РА, що і визначило необхідність виконання даного дослідження.

Мета дослідження: визначити виразність ендотеліальної дисфункції і оцінити особливості атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих на РА та хворих на ІХС та порівняти отримані дані із клінічними проявами, отриманими за допомогою опитувальника Роузе.

**Матеріали і методи**

Досліджувані хворі були розподілені наступним чином:

I група - 75 хворих на РА (56 жінок і 19 чоловіків) із середнім віком  $44,2 \pm 1,3$  роки, які одержували стандартну терапію - метотрексат 7,5-15 мг/тиждень або лефлуномід 20 мг/добу у поєднанні із метилпреднізолоном 4-8 мг/добу і/або нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) (диклофенак 75 мг/добу або німесулід 100-200 мг/добу). Критеріями виключення були важка супутня патологія, гострі або

загострення хронічних захворювань.

II група – складалась із 44 хворих із ІХС (33 жінки та 11 чоловіків), стабільною стенокардією напруження II функціонального класу, за класифікацією канадської кардіологічної асоціації. Середній вік обстежених склав  $49,4 \pm 2,1$  роки. Пацієнти отримували терапію відповідно до основного захворювання – інгібітори АПФ,  $\beta$  – блокатори, нітрати за потреби. Критеріями виключення були перенесений інфаркт міокарду, серцева недостатність, важка супутня патологія, гострі або загострення хронічних захворювань.

Контрольну групу склали 27 "умовно здорових осіб", (21 жінка і 6 чоловіків із середнім віком  $44,2 \pm 1,3$  роки), які не пред'являли скарг та на момент обстеження у них були відсутні хронічні та гострі захворювання, результати лабораторних та інструментальних досліджень не відрізнялись від загальноприйнятих норм.

Обстеження пацієнтів проводилось на базі Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, центральної біохімічної лабораторії м. Полтави та центральної науково-дослідної лабораторії ВДНЗУ «УМСА» і складалось із комплексу клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження. Ультразвукові дослідження (УЗД) судин виконувалися на апараті Mindray DP 6600. Вивчали ендотелій-залежну (ЕЗВД) і ендотелій-

\* Робота є фрагментом двох науково-дослідних тем: „Значення протизапальних, проаритмічних, дисметаболических факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця: діагностика, лікування” Державна реєстрація № 0106U001649 „Розробка методів профілактики та лікування хвороб, які походять із метаболічного синдрому препаратами, що стимулюють рецептори, які активують проліферацію пероксисом (PPAR- $\gamma$ ) шляхом удосконалення критеріїв діагностики.” Державна реєстрація № 0107U001555

незалежну вазодилатацію (ЕНВД) плечової артерії в умовах реактивної гіперемії, викликаній манжеточною оклюзією плечової артерії [5], оцінювали показник дисфункції [2]. Для визначення товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) загальні сонні артерії сканувалися в поздовжній осі в В-режимі лінійним датчиком 10 МГц. ТІМ вимірювали в ділянці біфуркації загальної сонної артерії (ЗСА) та на 1-2 см нижче ділянки біфуркації методом установки ультразвукових курсорів на межу розділу адвентиція-медіа та інтима-медіа-просвіт судини артеріальної стінки. Вимірювання проводили в діастолу. Величину ТІМ розраховували як середню по трьох серцевих циклах. Стівненням уважали збільшення ТІМ від 1,0 до 1,3 мм, збільшення ТІМ більше 1,3 вважали атеросклеротичною бляшкою.

Для скринінгового опитування щодо виявлення симптомів стенокардії напруження, ознак можливого інфаркту міокарду та атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок використовували рекомендований ВООЗ опитувальник Лондонської школи гігієни (Rose angina questionnaire) [7], який широко застосовується для епідеміологічних досліджень розповсюдженості атеросклеротичних уражень судин [4]. Цей опитувальник складається з 3 розділів відповідно до досліджуваних патологій.

Для комп'ютерної статистичної обробки даних використовували програму статистичного аналізу Analyst Soft Stat Plus, версії 2006 року. Використовували критерії Манна – Уїтні, Вальда – Вольфовіца, Колмогорова – Смірнова, для аналізу кореляції використовували методи Спірмена та Кендалла. Статистично значимими вважались відмінності на рівні  $p < 0,05$ .

#### Результати

При дуплексному скануванні ЗСА у хворих I групи, при співставленні із контрольною групою, з високим ступенем ймовірності знайдене збільшення товщини КІМ в досліджуваних точках. Так, товщина КІМ ЗСА у пацієнтів I групи склала  $0,85 \pm 0,05$  мм, в ділянці біфуркації –  $0,91 \pm 0,03$  мм, у пацієнтів контрольної групи  $0,62 \pm 0,03$  мм та  $0,66 \pm 0,02$  мм відповідно. У хворих II групи товщина КІМ ЗСА склала  $0,94 \pm 0,07$  мм, в ділянці біфуркації –  $1,14 \pm 0,04$  мм відповідно і достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялась від показників I та контрольної групи. Для вивчення особливостей стану товщини КІМ залежно від тривалості захворювання хворі I групи були розділені на 2 підгрупи: 1–у підгрупу склали 24 пацієнти з тривалістю захворювання  $< 5$  років, 2–у – 30 пацієнтів із тривалістю РА  $> 5$  років. Розходжень по товщині КІМ ЗСА та КІМ на біфуркації залежно від тривалості захворювання виявлено не було. Встановлене статистично значиме ( $p < 0,05$ ) стівнення КІМ у зоні біфуркації ЗСА у хворих при наявності позасуглобових проявів захворювання ( $1,05 \pm 0,02$  мм) у порівнянні із хворими з переважним ураженням суглобів ( $0,79 \pm 0,04$  мм), при цьому значимих

розходжень товщини КІМ ЗСА не зареєстровано. Розходжень по товщині КІМ залежно від рентгенологічної стадії виявити не вдалось. Визначено, що прискорений розвиток атеросклеротичного процесу у пацієнтів I групи деякою мірою асоціювався з наявністю РФ у сироватці крові. Так, у серопозитивних за РФ хворих, у порівнянні із серонегативними, було встановлено достовірне збільшення КІМ як у зоні біфуркації ( $0,95 \pm 0,02$  мм і  $0,79 \pm 0,03$  мм відповідно), так і на ЗСА ( $0,74 \pm 0,03$  мм і  $0,63 \pm 0,02$  мм відповідно). При вивченні товщини КІМ залежно від активності РА встановлено, що при збільшенні ступеня активності РА спостерігається потовщення КІМ у всіх точках вимірювання, однак достовірне збільшення зареєстроване лише при III -му ступені активності в порівнянні з I-им ( $0,88 \pm 0,02$  мм і  $0,67 \pm 0,02$  мм відповідно). При проведенні кореляційного аналізу був виявлений достовірний зв'язок між рівнем СРБ, ШОЕ та товщиною КІМ ЗСА ( $r = 0,57$ ,  $p = 0,0003$  та  $r = 0,42$ ,  $p = 0,04$  відповідно).

З метою визначити відповідність виявлених за допомогою ультразвуку атеросклеротичних уражень судин та ендотеліальної дисфункції клінічним проявам ІХС та облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок, ми провели кореляційний аналіз даних товщини КІМ ЗСА, ЕЗВД та ЕНВД із клінічними даними опитувальника Лондонської школи гігієни (опитувальника Роузе), який заповнювався пацієнтами і враховував анамнестичні дані, характерні для ішемічної хвороби серця, перенесеного гострого інфаркту міокарду, облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок.

Таблиця 1  
Дані опитувальника Лондонської школи гігієни у хворих на РА, РА та МС та хворих на ІХС

|                                    | Хворі на РА     | Хворі на ІХС    | Контрольна група |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Стенокардія (макс. = 8)            | $4,41 \pm 0,26$ | $7,14 \pm 0,14$ | $1,2 \pm 0,25$   |
| Інфаркт (макс. = 1)                | $0,14 \pm 0,05$ | $0,45 \pm 0,06$ | 0                |
| Переміжна кульгавість (макс. = 10) | $5,73 \pm 0,33$ | $5,15 \pm 0,14$ | $1,5 \pm 0,13$   |

Примітка: різниця між усіма групами була статистично достовірною ( $p < 0,05$ ).

У хворих на РА кореляційний зв'язок між рівнем ендотеліальзалежної дилатації та шкалою стенокардії склав ( $r = -0,38$ ,  $p < 0,05$ ), рівнем ендотеліальнезалежної дилатації та показниками шкали стенокардії опитувальника Роузе ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ). Між показниками шкали стенокардії та товщиною КІМ ЗСА кореляційний зв'язок склав  $r = 0,15$ ,  $p < 0,05$ . Кореляційний зв'язок між показниками шкали інфаркту, товщиною КІМ ЗСА, ЕЗВД, ЕНВД був відсутній. Між показниками шкали переміжної хромоти та товщиною КІМ ЗСА був виявлений позитивний зв'язок ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,05$ ). Між показниками шкали переміжної хромоти та ЕЗВД зв'язок склав  $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ,

ЕНВД відповідно  $r = -0,49$ ,  $p < 0,05$ . В групі хворих з ІХС відмічався позитивний кореляційний зв'язок між рівнем товщини КІМ ЗСА та шкалою стенокардії та інфаркту ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ) та ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ) відповідно. Зв'язок між рівнем ЕЗВД та шкалою стенокардії склав ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ), рівнем ЕНВД та показниками шкали стенокардії опитувальника Роузе ( $r = -0,55$ ,  $p < 0,05$ ). Кореляційний зв'язок між показниками шкали інфаркту та ЕЗВД склав  $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ , ЕНВД відповідно  $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$ . Між показниками шкали переміжної хромоти та товщиною КІМ ЗСА був виявлений позитивний зв'язок ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,05$ ). Між показниками шкали переміжної хромоти та ЕЗВД зв'язок склав  $r = -0,45$ ,  $p < 0,05$ , ЕНВД –  $r = -0,47$ ,  $p < 0,05$ .

Висновки: таким чином, скарги на біль у серці у хворих на РА обумовлені передусім вираженою ендотеліальною дисфункцією і не пов'язані із товщиною інтими – медії загальних сонних артерій. Потрібно відмітити, що при проведенні електрокардіографії в усіх групах хворих кардіографічних ознак стенокардії або інфаркту міокарду виявлено не було у жодного пацієнта.

Окремої уваги заслуговує кореляційний зв'язок між рівнем шкали переміжної хромоти та товщиною КІМ ЗСА, ЕЗВД та ЕНВД як у хворих на РА, так і у хворих на ІХС. Ці дані можуть свідчити про те, що скарги на біль у нижніх кінцівках, які зазвичай у хворих на РА сприймаються лікарями, як обумовлені ураженням суглобів, по-

требують більш детального вивчення з метою диференціювання їх від болю, обумовленого атеросклеротичним ураженням судин нижніх кінцівок.

Перспективи подальших досліджень полягають у детальному вивченні впливу активності РА на розвиток ендотеліальної дисфункції та атеросклеротичних уражень судин та оптимальної корекції виявлених порушень у цих хворих.

### Література

1. Насонов Е. Л. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии / Е. Л. Насонов, Т. В. Попкова // Научно-практическая ревматология. – 2004. – №4. – С. 4–9.
2. Затеишников Д. А. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Д. А. Затеишников, Л. О. Минушкина, О. Ю. Кудряшова [и др.] // Кардиология. – 2000. – №6. – С. 14–17.
3. Pham T. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion / T. Pham, L. Gossec, A. Constantin, [et al.] // Joint, Bone, Spine. – 2006. – №4. – P. 379–387.
4. Fischbacher C. M. The performance of the Rose angina questionnaire in South Asian and European origin populations: a comparative study in Newcastle / C. M. Fischbacher, R. Bhopal, N. Unwin, M. White [et al.] // International Journal of Epidemiology. – 2001. – № 30. – P. 1009–1016.
5. Celermajer D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch, [et al.] // Lancet. – 1992. – № 340. – P. 1111–1115.
6. Warrington K. J. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study / K. J. Warrington, P. D. Kent, R. L. Frye [et al.] // Arthr. Res. Ther. – 2005. – № 5. – P. 984–991.
7. Rose G. Self-administration of a questionnaire on chest pain and intermittent claudication / G. Rose, P. McCartney, D. D. Reid // British Journal of Preventive & Social Medicine. – 1977. – № 31. – P. 42–48.

### Реферат

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Ждан В.Н., Иванецкий И.В., Гордиенко О.В.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, интима–медия сонных артерий, клинические проявления ишемической болезни сердца.

Полученные нами данные свидетельствуют, что боль в сердце у больных с РА обусловлена прежде всего выраженной эндотелиальной дисфункцией и не связана с толщиной интимы – медики сонных артерий. Кроме того, жалобы на боль в нижних конечностях, которые чаще всего воспринимаются у пациентов с РА, как обусловленные поражением суставов, требуют более детального изучения с целью дифференциации от боли, обусловленной атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей.

### Summary

CLINICAL MANIFESTATIONS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND ATHEROSCLEROTIC DAMAGES OF VESSELS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Zhdan V.M., Ivanitskiy I.V., Gordienko O.V.

Keywords: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, endothelial dysfunction, carotid intima-media, clinical manifestations, ischemic heart disease.

Our findings prove that pain in the heart experienced by patients with RA is caused mainly by the marked endothelial dysfunction and has no relation to the thickness of carotid intima-media. Moreover, complaints about melosalgia, which are more common for the patients with RA due to the affection of joints, require more detailed study to differentiate it from pain caused by atherosclerotic vascular affection of lower extremities.

УДК 616.89-008.441.13-092:616.015

**Животовська Л.В.**

## **СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ПРИ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕННЯХ У ПАЦІЄНТІВ З АЛКОГОЛЬНОЮ ЗАЛЕЖНІСТЮ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*В даній роботі представлені результати вивчення показників стану вуглеводного обміну у 200 хворих з алкогольною залежністю і в контрольній групі (60 осіб). Результати дослідження показали взаємозв'язок між порушенням вуглеводного обміну та основними клінічними характеристиками алкогольної залежності (тривалість алкоголізації, важкість клінічних проявів та вираженість когнітивних порушень). Виявлені кореляції дають можливості в подальшому оптимізувати лікування та проводити оцінку ефективності лікувально-реабілітаційних заходів у даного контингенту хворих.*

Ключові слова: алкогольна залежність, когнітивні порушення, вуглеводний обмін.

Сучасні наукові досягнення в галузі біологічних досліджень дають все більше вірогідних доказів на користь важливої патогенетичної ролі порушень вуглеводного обміну, які виявляються при різноманітних психічних розладах, в тому числі спричинених вживанням алкоголю [1]. Численні дослідження дозволяють виокремити чинники, що відіграють ключову роль у розвитку алкогольного абстинентного синдрому та алкогольних психозів, серед яких важливе місце посідають клітинний енергодефіцит та ендогенна інтоксикація, метаболічною передумовою яких є порушення аеробного метаболізму глюкози [2, 3].

Обмінні порушення при алкоголізмі включають в себе токсичні ефекти алкоголю та його метаболітів, а також речовин, що утворюються внаслідок порушення детоксикаційної функції печінки, розладів вуглеводного, білкового, ліпідного, електролітного та інших видів обміну [4, 5]. В деяких випадках вдалося встановити певні кореляції обмінних порушень з етапами формування алкогольної залежності та при розвитку алкогольних психозів [6]. При хронічній алкогольній інтоксикації розвивається поширене пригнічення різних структур центральної нервової системи, що призводить до порушення високоінтегрованих процесів, пов'язаних з підтриманням гомеостазу. Враховуючи особливе значення обміну глюкози для діяльності мозку [7], викликані етанолом порушення його гомеостазу відіграють важливу патогенетичну роль в механізмах алкогольного ушкодження нервової тканини.

Сучасні дослідження показали, що хронічна алкоголізація, змінюючи білково-ліпідні асоціації, порушує гормонокомпетентність клітин, що призводить до дезорганізації взаємозв'язку нейромедіаторної та ендокринної систем на рівні тканин-мішеней, в балансі процесу синтезу метаболізму гормонів та гормональної регуляції обмінних процесів організму [8]. Вагомим внеском у проблему діагностики складних патогенетичних механізмів алкогольної залежності є визначення стану вуглеводного обміну, його гормональної регуляції та динаміки в процесі

лікування. Відомо, що існує зв'язок між прихованими порушеннями толерантності до глюкози з неефективністю піруватдегідрогеназної системи і циклу Корі, які, в свою чергу, є об'єктами гормональної регуляції [9, 10]. Таким чином, вивчення їх функціонального стану при алкоголізмі дає об'єктивну інформацію про тканинний рівень гормональної регуляції, а встановлені закономірності можуть бути додатковими критеріями діагностики алкогольної залежності та показниками ефективності патогенетичної терапії.

Метою нашого дослідження було вивчення стану вуглеводного обміну при когнітивних порушеннях у хворих з алкогольною залежністю.

Нами обстежено 200 хворих з психічними та поведінковими розладами внаслідок вживання алкоголю (ППРА), всі чоловіки, віком від 20 до 61 років (середній вік  $34,9 \pm 2,6$  років). Тривалість зловживання алкоголем складала від 3 до 25 років. Нозологічна діагностика базувалася на критеріях МКХ-10. При оцінці важкості захворювання (етап, стадія) використовувалися класифікації Ф.Ф.Портнова, І.Н.П'ятницької [11] та Іванца М.М. [12], в яких зберігається традиційний клініко-динамічний підхід, що відбиває загальну патологічну модель перебігу хронічних захворювань. Нами використовувалися клініко-психопатологічний, патопсихологічний та біохімічний методи дослідження. В процесі дослідження важливе значення надавалося оцінці конституційно-особистісних особливостей хворих, при цьому з урахуванням преморбідних характерологічних особливостей особистості пацієнти були розподілені на 4 групи. В першу групу було включено 55 осіб (27,5%) з синтонними характерологічними особливостями, в другу – 60 (30,0%) пацієнтів з характерологічними особливостями збудливого кола, в третю – 47 (23,5%) осіб астеничного кола, в четверту – 38 (19,0%) осіб з дистимічними характерологічними особливостями.

Серед всіх пацієнтів безпосередньо перед обстеженням 90 (45,0%) осіб перенесли алкогольні психози, а саме: стан відміни з делірієм без су-



дом (F10.40) – 48 (24,0%) пацієнтів, стан відміни з делірієм з судомами (F10.41) – 27 (13,5%), із них 45 (22,5%) осіб в анамнезі вже мали деліріозні стани; психотичний галюцинаторний розлад (F10.52) – у 6 (3,0%), психотичний маячний розлад (F10.51) – у 9 (4,5%) осіб. У 25 (12,5%) пацієнтів був стан відміни з судомами (F10.31), у 15 (7,5%) – без судом (F10.30), у 11 (5,5%) – стійкі когнітивні порушення (F10.74), у 8 (4,0%) – деменція (F 10.73), у 8 (4,0%) – амнестичний синдром (F10.6). У 43 пацієнтів (21,5%) діагностовано ППРА, синдром залежності (F10.20).

При вивченні особливостей когнітивних процесів у хворих з психічними та поведінковими розладами внаслідок вживання алкоголю за допомогою патопсихологічного дослідження було виявлено, що вираженість когнітивних змін корелювала з такими клініко-динамічними характеристиками алкогольної залежності, як тривалість алкоголізації та швидкість зростання толерантності. У пацієнтів з незначним або помірним когнітивним дефіцитом спостерігались зміни перебігу пізнавальних процесів. Найбільшою мірою це стосувалося розладів уваги та пам'яті. Недостатність репродукційного та фіксаційного компонентів пам'яті були обумовлені недостатністю уваги, зниженням здатності до її концентрації та стійкості. Це знайшло відображення в характері кривої запам'ятовування 10 слів: у хворих з I-II та II стадією захворювання вона була зигзагоподібною, на фоні задовільного стану мнестичної функції відмічались її спади, у хворих з II-III та III стадією крива запам'ятовування мала торпідний, інертний характер та відрізнялась вкрай невисоким рівнем досягнень. Така динаміка розладів пам'яті, відображала формування органічного психосиндрому. В процесі дослідження розумової працездатності за методикою Крепеліна було встановлено, що з прогресуванням захворювання у пацієнтів досліджуваних груп знижувалась продуктивність виконання завдання, крива рівня досягнень набувала більш торпідного характеру.

Клініко-лабораторні дослідження хворих з алкогольною залежністю проводились у порівнянні з даними контрольної групи. Контрольну групу складали 60 практично здорових осіб репрезентативних за віком та статтю. Група порівняння була розділена на дві рівні підгрупи. У першу підгрупу (K<sub>1</sub>) було включено 30 практично здорових чоловіків без виражених соматичних захворювань та факторів ризику стосовно цукрового діабету. В другу контрольну підгрупу (K<sub>2</sub>) було включено 30 осіб з факторами ризику стосовно цукрового діабету (надмірна вага чи ожиріння, гормональні порушення, спадкова обтяженість по цукровому діабету, особи, які народилися із

збільшеною масою тіла та ін.).

Вивчення порушень вуглеводного обміну на моделі функціонального стану піруватдегідрогеназної (ПДГ) системи у хворих з алкогольною залежністю та в контрольній групі проводилося за допомогою наступних методик: визначення сумарного вмісту а-кетокислот у нічній порції сечі; визначення сумарного вмісту а-кетокислот у 2-годинній порції сечі після вуглеводного сніданку; дослідження концентрації пірувату у капілярній крові через 2 години після вуглеводного сніданку; визначення піруватдегідрогеназної активності капілярної крові через 2 години після вуглеводного сніданку; визначення рівня глюкози крові через 2 години після вуглеводного сніданку. Діагностика станів гормональної регуляції вуглеводного обміну здійснювалась за критеріями Я.І. Томашевського, О.Я.Томашевської [10].

При аналізі результатів експериментальних лабораторних досліджень отримані наступні дані. В контрольній групі K<sub>1</sub> рівень пірувату капілярної крові через 2 години після вуглеводного сніданку знаходився в межах 93,25-119,94 мкмоль/л, піруватдегідрогеназна активність становила 12,09-13,05 мккат/л, 2-годинна піруватурія – 9,08-11,72 мг, нічна піруватурія – 10,92-14,0 мг, рівень цукру крові становив 3,45-5,25 ммоль/л. Дані результати свідчать про наявність в контрольній групі ПДГ-нормотолерантності, урівноваженої із циклом Корі. У 50% осіб контрольної групи K<sub>2</sub> були визначені різновидності пограничної толерантності до глюкози. Розподіл станів гормональної регуляції вуглеводного обміну в контрольних групах та у всіх обстежених пацієнтів в залежності від стадії хвороби показано на рисунку 1.

У хворих першої групи з синтонними характерологічними особливостями особистості зміни показників вуглеводного обміну відповідали переважно стану компенсованої ПДГ-гіпотолерантності (23,5%) та ПДГ-гіпотолерантності із B1-вітамінною недостатністю (21,8%). У 5 пацієнтів (9,1%) діагностовано стан ПДГ-гіпертолерантності, асоційованій із гіперінсулінізмом. Виявлено, що приховані та потенційні порушення вуглеводного обміну не залежать від віку формування алкогольної залежності.

Аналіз параметрів стану вуглеводного обміну у пацієнтів 2 групи в порівнянні з даними контрольних груп вказує на наявність піруватдегідрогеназної недостатності та порушення гормональної інтеграції процесів гліколізу та гліуконеогенезу. У хворих 2 групи зміни показників вуглеводного обміну відповідали переважно стану піровіноградного діабету із B1-вітамінною недостатністю (21,7%), компенсова-

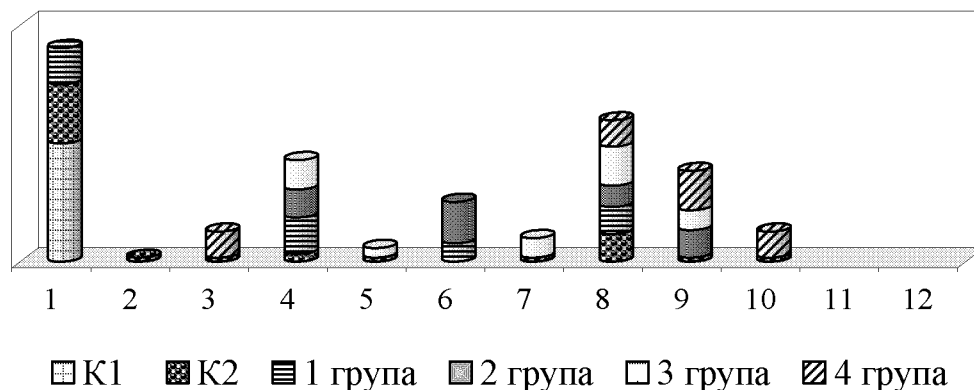
ного пірватдегідрогеназної системи та дисрегуляції процесів гліколізу та глюконеогенезу у хворих 2 групи.

У всіх хворих 3 групи з характерологічними особливостями астенічного кола діагностовано порушення гормональної регуляції вуглеводного обміну. Найбільше в цій групі хворих виявлені порушення у вигляді контрінсулярної недостатності (31,9%) на відміну від пацієнтів 1 та 2 групи, а також не діагностовано стану ПДГ-гіпертолерантності, асоційованої із гіперінсулінізмом. Загальна динаміка функціонування пірватдегідрогеназної системи у хворих даної групи свідчить про її зниження та про стан відносного гіперінсулінізму як наслідку недостатньо ефективного функціонування контрінсулярних гормонів. Аналіз цих показників дає можливість констатувати залежність між вираженістю тривоги, переважанням надмірної реакції симпатичної нервової системи та станом ПДГ-гіпертолерантності, а симптомокомплекс, де провідними клінічними проявами є фізична слабкість, гнівлива дратівливість, специфічні соматичні та вегетативні прояви, який відомий більше як алкогольна деградація з аспонтанністю, свідчить про стан контрінсулярної недостатності та зниження ПДГ-активності. Як вже було відмічено, ПДГ-система у даних пацієнтів має своєрідну динаміку, що проявляється в наростанні напруги, потім її спаду та відносної стабілізації, що повторюється регулярно з деяким зміщенням на більш низький рівень, тобто відбувається поступове виснаження всіх функціональних систем, в тому числі гіпофізарно-наднирникової системи, що пов'язана з гормональною регуляцією вуглеводного обміну.

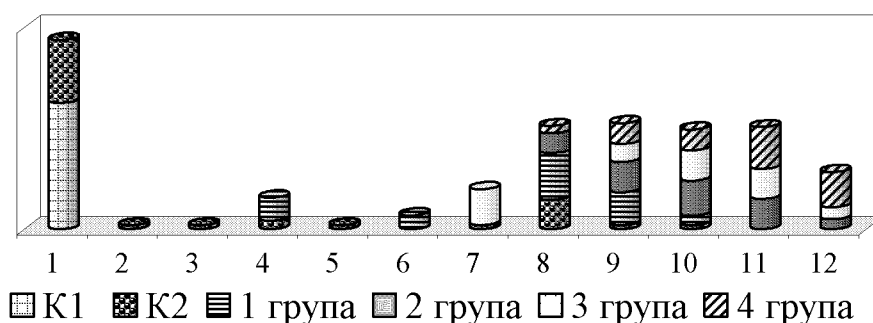
У хворих 4 групи з дистимічними характерологічними особливостями особистості зміни показників вуглеводного обміну відповідали переважно стану загальної гіпотолерантності (28,9%), пірватдегідрогеназної системи із В1-вітамінною недостатністю (23,7%) та ПДГ-гіпотолерантності із В1-вітамінною недостатністю (18,4%). Загальна динаміка функціонування ПДГ-системи у пацієнтів четвертої групи характеризується тим, що при актуалізації патологічного потягу до алкоголю в системі, що знаходиться в напрузі, ця напруга посилюється ще більше і досягає максимуму при розвитку алкогольного абстинентного синдрому. В періоди стабілізації клінічної картини ця система залишалася в напрузі, що клінічно проявлялося постійним відчуттям тривоги та пригнічення. При прогресуванні хвороби ці системи повільно виснажувалися, що клінічно проявлялося посиленням та ускладненням афективних розладів і в подальшому призводило до посилення недостатності функціонування ПДГ-системи та дезінтеграції процесів гліколізу та глюконеогенезу.

Таким чином, у всіх пацієнтів з когнітивними порушеннями при психічних та поведінкових розладах внаслідок вживання алкоголю порівняно з контрольною групою виникає недостатність функціонування пірватдегідрогеназної системи. Встановлено зв'язок між виявленими біохімічними порушеннями та такими клінічними характеристиками алкогольної залежності, як тривалість алкоголізації, швидкість зростання толерантності та вираженість когнітивних розладів: з наростанням та поглибленням нейрокогнітивного дефіциту зростає пірватдегідрогеназна недостатність та дисрегуляція гліколізу та глюконеогенезу.

*I та II стадія*



II стадія



II-III та III стадія

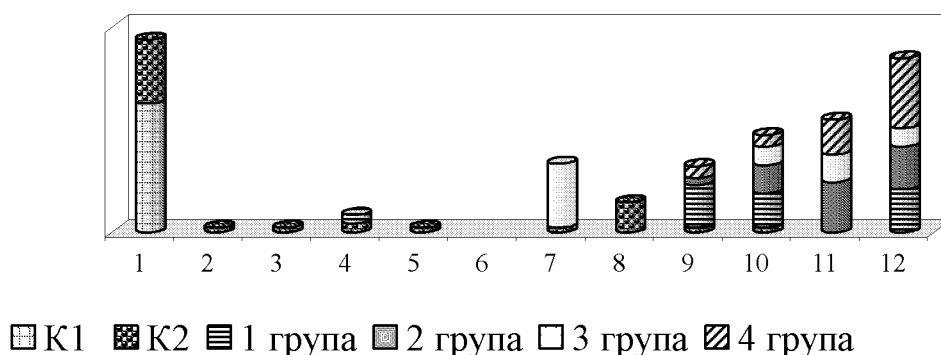


Рис. 1 Розподіл станів гормональної регуляції вуглеводного обміну у всіх обстежених хворих та в контрольних групах

- Примітка: 1- ПДГ-нормотолерантність, урівноважена із циклом Корті  
 2 - ПДГ-нормотолерантність, асоційована із гіперінсулінізмом у циклі Корті  
 3 - ПДГ-нормотолерантність, асоційована із інсулінорезистентністю у циклі Корті  
 4 - ПДГ-нормотолерантність із В1-вітамінною недостатністю  
 5 - ПДГ-гіпертолерантність, урівноважена із циклом Корті  
 6 - ПДГ-гіпертолерантність, асоційована із гіперінсулінізмом  
 7 - Контрінсулярна недостатність  
 8 - ПДГ-гіпотолерантність компенсована  
 9 - ПДГ-гіпотолерантність із В1-вітамінною недостатністю  
 10 - Провиноградний діабет компенсований  
 11 - Провиноградний діабет із В1-вітамінною недостатністю  
 12 - Загальна гіпотолерантність

## Література

- Черемской А.П. Механизмы повреждения головного мозга при алкогольном делирии /А.П. Черемской //Вісник морської медицини. – 2000. – № 2, вип. 10. – С.26-29.
- Зайчик А.Ш. Основы патохимии /А.Ш.Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2000. – 688 с.
- Hasumura Y. Metabolism of alcohol and its effects on the body system /Y.Hasumura //Asian Med. J. – 1997. – V. 40, № 8. – P.375-380.
- Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ (патогенез). /И.П. Анохина – В кн.: Лекции по наркологии /Под ред. Н.Н.Иванца. – М.: "Нолидж", 2000 – С.16-40.
- Гулий М.Ф. Про метаболічні порушення в організмі тварин при алкогольній інтоксикації /М.Ф.Гулий, Н.А.Стогній, Н.В.Сілонова [та ін.] //Архів психіатрії. – 2001. – №4 (27). – С.126-128.
- Петрина Н.Ю. Порушення вуглеводного обміну при алкоголізмі та алкогольних психозах /Н.Ю.Петрина //Український вісник психоневрології. – 2001. – Т.6. – Вип.3 (29). – С.42-43.
- Скоромец А.А. Патогенетические механизмы поражения нервной системы при нарушении гомеостаза глюкозы /А.А.Скоромец, Л.А.Улицкий, М.Л.Чухловина //Журн. невропатол. и психиатрии. – 1986. – №6. – С.937-942.
- Zimatkina S.M. Ethanol metabolism in the brain /S.M.Zimatkina, R.A.Deitrich //Addict. Biol. – 1997. – V.2, № 4. – P.387-399.
- Зезеров Е.Г. Биохимические механизмы острого и хронического действия этанола на организм человека /Е.Г. Зезеров //Вопр. биол., мед. и фарм. химии. – 1998. – №2. – С.47-55.
- Томашевський Я.І. Основи профілактичної діабетології. /Я.І.Томашевський, О.Я.Томашевська. – Львів: НТШ, 1992. – 120 с.
- Портнов А.А. Клиника алкоголизма /А.А.Портнов, И.Н. Пятницкая. – Л.: Медицина, 1971. – 387 с.
- Иванец Н.Н. Вопросы классификации наркологических заболеваний / Н.Н.Иванец, М.А.Винникова // Руководство по наркологии ; под ред. Н.Н.Иванца. – М. : Медпрактика, 2002. – Т.1. – С. 189-197.

## Реферат

СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

Животовская Л.В.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, когнитивные нарушения, углеводный обмен

В данной работе представлены результаты изучения показателей состояния углеводного обмена у 200 больных с алкогольной зависимостью и в контрольной группе (60 человек). Результаты исследования показали взаимосвязь между нарушением углеводного обмена и основными клиническими ха-

рактеристиками алкогольної залежності (длительность алкоголизации, тяжесть клинических проявлений и выраженность когнитивных нарушений). Выявленные корреляции дают возможность в дальнейшем оптимизировать лечение и проводить оценку эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у данного контингента больных.

### Summary

CONDITION OF CARBOHYDRATE METABOLISM UNDER COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC DEPENDENCE

Zhyvotovska L.V.

Key words: alcohol dependence, cognitive disorders, carbohydrate metabolism.

The paper presents the results obtained by studying the indices of carbohydrate metabolism in 200 patients with alcoholic dependence and in the control group (60 persons). The findings have shown the correlation between the carbohydrate metabolic disturbances and the basic clinical characteristics of alcoholic dependence (duration of alcohol consumption, severity of clinical manifestations, and intensity of cognitive disorders). The correlations allow to optimize further treatment and to estimate the effectiveness of medical and rehabilitation measures for these patients.

УДК 616.24-071-08/615.015.26

**Клеот О.О.**

## **МЕДИКМЕНТОЗНІ СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОННИЙ ВОВЧАК**

Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова

*В статті наведені сучасні уявлення про механізми розвитку легеневої артеріальної гіпертензії при системному вовчаку. Проведений аналіз терапевтичних ефектів різних груп вазодилататорів у пацієнтів з даною патологією. Представлено власні результати лікування легеневої гіпертензії препаратом L-аргініну при СЧВ.*

Ключові слова: легенева артеріальна гіпертензія, системний червоний вовчак, стратегія лікування.

У переважній більшості хворих з системним червоним вовчаком (СЧВ) зустрічається ураження легеневої та серцевої систем, що значно впливає на якість життя та прогноз таких пацієнтів [3]. Частота виявлення легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) у хворих з СЧВ за даними досліджень коливається від 0,5 до 43% [4]. Такі коливання можуть бути обумовлені методами, які використовуються для виявлення легеневої гіпертензії у таких хворих або наявністю у хворих рестриктивних захворювань легень, що були помилково діагностовані в якості етіологічного фактору щодо розвитку легеневої гіпертензії. Слід зазначити, що відмічається збільшення ризику виникнення ЛАГ при СЧВ при подальшому спостереженні таких хворих. Так, в одному з досліджень ехокардіографічно було виявлено зростання частоти ЛАГ з 14% до 43% за п'ятирічний термін спостереження [4].

Розвиток легеневої гіпертензії при СЧВ може бути обумовлений різними патогенетичними механізмами. Найчастіше відмічається безпосереднє ураження легеневої тканини з розвитком люпус-пневмоніту, діафрагмальна дисфункція, легенева тромбоемболія та легеневий васкуліт з альвеолярними геморагіями або без них [5].

Можливими факторами ризику для розвитку ЛАГ є жіноча стать, феномен Рейно, хвороби нирок, «метелик» на обличчі або сітчасте ліведо, наявність ревматоїдного фактору, антинуклеарних та антифосфоліпідних антитіл. Відомі дослідження, де доведено також вплив гормонотерапії на швидкість розвитку ЛАГ у пацієнтів з

СЧВ, зокрема короткотривалі та нерегулярні прийоми стероїдних засобів скорочували період розвитку вказаного ускладнення [5].

На жаль, сьогодні не існує відповідних рекомендацій щодо лікування СЧВ-обумовленої ЛАГ, однак Європейською спілкою кардіологів створені узагальнені лікувальні рекомендації щодо терапії ЛАГ усіх варіантів, де запропоновані такі групи лікарських засобів: простаноїди, антагоністи ендотелінових рецепторів та інгібітори фосфодієстерази 5-го типу [2]. Алгоритм лікування пацієнтів з СЧВ-асоційованою ЛАГ, запропонований Американською школою ревматологів, пропонує комплексний підхід до вирішення цієї проблеми (рис. 1) [6].

Не залишає сумніву провідна роль імунно-запального механізму в генезі ЛАГ, особливо у пацієнтів з СЧВ. Так, 50% пацієнтів, що отримували імуносупресивну терапію першої лінії циклофосфамідом (600 мг/м<sup>2</sup>) щомісячно протягом 6 місяців парентерально та преднізолон (0,5-1 мг/кг/д) протягом місяця без комбінації з вазодилататорами, мали достовірне покращення функціонального класу по ВООЗ, збільшення дистанції ходи при виконанні 6-хвилинного тесту, а також зниження середнього тиску в легеневої артерії [6].

В патогенезі ЛАГ значне місце займає вазоконстрикція легених судин, що призводить до хронічної гіпоксемії. Ключовим медіатором ЛАГ при СЧВ є ендотелін, тому доцільним є використання антагоністів ендотелінових рецепторів. У пацієнтів з СЧВ-асоційованою легеневою гіпер-

тензією на тлі лікування босентаном відмічали покращення тесту 6-хвилинної ходьби в середньому на 19,5м в порівнянні з плацебо, підвищення толерантності до фізичного навантаження [7]. Пацієнти з СЧВ були також включені в групу досліджень з амбрисентаном та ситаксентаном, однак результати в цій групі ще не опубліковувались.

Потужними вазодилатуючими властивостями володіють простагландини. Лікування ЛАГ внутрішньовенним епопростенолом показало покращення гемодинамічних показників, функціонального статусу та якості життя, підвищення толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ та ЛАГ, пов'язаною з системним склерозом.

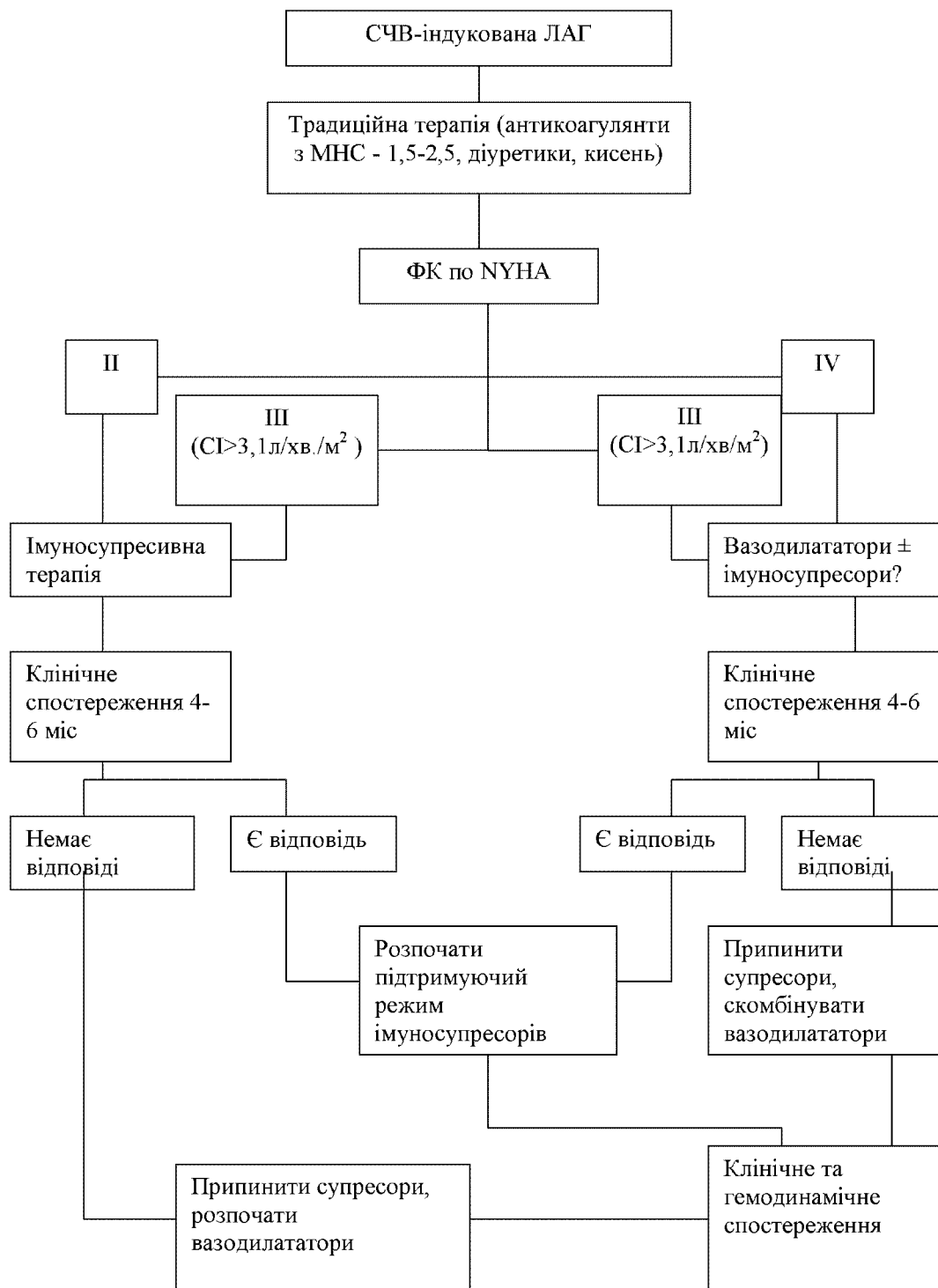


Рис.1. Алгоритм лікування СЧВ-асоційованої ЛАГ [6], де МНС - міжнародне нормалізоване співвідношення, ФК - функціональний клас, NYHA - Нью Йоркська серцева асоціація, CI - серцевий індекс.

Є багато даних про користь епопростенола і у пацієнтів з СЧВ, в тому числі, покращення функціонального класу у всіх пацієнтів з коливаннями дози від 4 до 46 нг/кг/хв [8]. Більше половини пацієнтів мали зниження середнього тиску в легеневій артерії на  $38 \pm 21\%$ . Однак неконтрольовані дослідження вказують на те, що хворі на системні захворювання сполучної тканини мають нижчі рівні виживання, ніж пацієнти з ідіопатичною ЛАГ, які отримують лікування препаратами – аналогами простагландинів.

Оскільки епопростенон має короткий період напіввиведення (3 хвилини), він призначається шляхом тривалої внутрішньовенної інфузії, що створює незручності для пацієнтів, крім того не залишаються поза увагою і ускладнення, викликані введенням препарату та його вартість.

Потенційні ускладнення, пов'язані з центральним катетером для введення простагландину, спонукали вчених синтезувати стабільний аналог простагландину – трепростиніл, що використовується підшкірно.

Аналіз двох мультицентрових рандомізованих подвійних плацебо-контрольованих досліджень у 470 пацієнтів з ЛАГ, серед яких 28% були пацієнти з СЧВ, не показав статистично-достовірних відмінностей в гемодинамічних показниках до і після лікування, хоча відмічалось збільшення дистанції ходьби при 6-хвилинному тесті на 25м та зменшення диспное у пацієнтів з максимальною дозою трепростинілу в порівнянні з плацебо [9]. Побічні ефекти спостерігались у вигляді болю в місці інфузії.

Інгаляційним аналогом простагландину є ілопрост, однак результатів його ефективності у пацієнтів з СЧВ-індукованою ЛАГ на сьогоднішній день ще немає. Немає також повідомлень і про ефективність блокаторів кальцієвих каналів у таких пацієнтів.

В дослідженні препаратів фосфодіестерази 5-го типу (силденафіл) при ЛАГ відмічається покращення якості життя пацієнтів з СЧВ, однак кількість пацієнтів, що ввійшли в це дослідження, є невеликою і потребує подальшого вивчення [10]. Лікування ЛАГ, що спрямоване на покращення якості життя таких пацієнтів, є досить коштовним, крім того, жоден з препаратів, які використовуються для лікування ЛАГ в країнах Європи та Америки, в Україні поки ще не зареєстровані. Тому, на нашу думку, досить перспективним є пошук нових стратегій лікування ЛАГ, зокрема при такому системному захворюванні сполучної тканини, як СЧВ. Відомо, що оксид нітрогену (NO) є вираженим ендотеліальним вазодилатором [11], який розслаблює гладенькі м'язи судин шляхом стимуляції розчинної гуанілатциклази і підвищеного вироблення внутрішньоклітинного гуанозинмонофосфату (cGMP). Крім того, NO володіє антипроліферативною, протизапальною, антитромбогенною та антиоксидантною діями [1]. Субстратом для синтезу NO в організмі є напівнезамінна амінокислота L-аргінін.

Тому, метою нашого дослідження було дослідити ефективність вітчизняного препарату Кораргін (комбінація L-аргініну та інозину) при лікуванні ЛАГ у хворих на СЧВ. В групу дослідження увійшло 20 СЧВ-пацієнтів з ехокардіографічно-діагностованою ЛАГ. Середній тиск в легеневій артерії складав  $56,2 \pm 2,6$  мм рт. ст. Крім базисної терапії системного червоного вовчака загальноприйнятими препаратами, хворим додатково призначали препарат Кораргін, по 1таб.(0,1г рибоксину та 0,1г L-аргініну) перорально тричі на добу, протягом 2-ох місяців. Дози та терміни застосування препарату Кораргін корегувались в залежності від ступеню легеневої гіпертензії, функціонального класу та індивідуальної переносимості препарату. В результаті дослідження отримали достовірне зниження середнього тиску в легеневій артерії на 18%, зменшення диспное, збільшення відстані дистанції ходьби при виконанні 6-ти хвилинного тесту в середньому на  $46 \pm 3$  м.

Отже, фармакотерапія легеневої гіпертензії при системній сполучнотканинній патології є досить складним і невирішеним питанням, що дає можливість для пошуку нових перспектив у даному напрямку.

### Література

1. Марков Х.М. L-аргінин – оксид азота в терапії болезней сердца и сосудов / Х.М. Марков // Кардиология. – 2005. - №6. – С. 87-92.
2. Руководство по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии // Пульмонология. – 2006. - №6. – С. 12-52.
3. Winslow TM. Exercise capacity and hemodynamics in systemic lupus erythematosus: a Doppler echocardiography exercise study / TM. Winslow, M. Ossipov, RF. Redbert [et al.] // Am Heart J. – 1993. - №126. – P. 410-414.
4. Winslow TM. Five-year follow-up study of the prevalence and progression of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus / TM. Winslow, M. Ossipov, GP. Fazio [et al.] // Am Heart J. – 1995. - №129. – P. 510-515.
5. Highland KB. Pulmonary arterial hypertension in SLE / K.B. Highland, G. Gilkeson // Advances in Pulmonary Hypertension. – 2008. – V.7, №2. – P. 280-285.
6. Jays X. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension / X. Jays, D. Launay, A.Yaici [et al.] // Arthritis Rheum. – 2008. - №58. – P. 521-531.
7. Denton CP. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions / C.P. Denton, M. Humbert, L. Rubin [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2006. - №65. – P. 1336-1340.
8. Robbins IM. Epoprostenol for treatment of pulmonary arterial pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus / IM. Robbins, SP. Gaine, R. Schilz [et al.] // Chest. – 2000. - №117. – P. 14-18.
9. Oudiz RJ. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease / R.J. Oudiz, R.J. Schilz, R.J. Barst [et al.] // Chest. – 2004. - №126. – P. 420-427.
10. Watanebe H. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension / H. Watanebe, K. Ohashi Takeuchi. // Clin Pharmacol Ther. – 2002. - №71. – P. 398-402.
11. Ignarro L.J. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview / L.J. Ignarro, G. Cirino, A. Casino [et al.] // J Cardiovasc Pharmacol – 1999. - №34. – P. 879-886.
12. Sanches O. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension / O. Sanches, O. Sitbon, X. Jays [et al.] // Chest. – 2006. - №130. P. 182-189.
13. Martin W.L. Systemic lupus erythematosus. / W.L. Martin, C. Gordon, MD. Kilby // Lancet. – 2001. - №358. – P. 586.
14. Fagan K.A. Pulmonary hypertension associated with connective tissue diseases / K.A. Fagan, D.B. Badesch // Prog Cardiovasc Dis. – 2002. - №45. – P. 225-234.

Реферат

СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Клекот О.О.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, системная красная волчанка, стратегия лечения.

В статье даны современные представления о механизмах развития легочной гипертензии у больных системной красной волчанкой. Проведён анализ терапевтических эффектов различных групп вазодилататоров у пациентов с данной патологией. Представлены собственные результаты лечения легочной гипертензии препаратом L-аргинина.

Summary

STRATEGIES IN THE TREATMENT OF PULMONIC ARTERIAL HYPERTENSION IN SLE PATIENTS

Klekot A.O.

Key words: pulmonary arterial hypertension, systemic lupus erythematosus, treatment strategy.

Some mechanisms referring the development of pulmonary arterial hypertension in SLU patients are reviewed in the article. There have been analyzed the therapeutic effectiveness of various vasodilators as prostanooids, antagonists of endothelin receptors, as well as immunosuppressors for the patients. We also present own findings regarding the therapy of pulmonic arterial hypertension by L-arginine.

УДК 616-053.31/.36:613.221

**Козакевич В.К., Козакевич Е. Б.**

**ХАРАКТЕРИСТИКА И ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ДЕТСКИХ МОЛОЧНЫХ СМЕСЕЙ**

Высшее государственное учебное заведение Украины

«Украинская медицинская стоматологическая академия» г. Полтава

*В статье приведены данные о клинической эффективности применения отечественных заменителей грудного молока «Малютка», «Малыш» («Нутритек-Украина») для вскармливания детей раннего возраста. Результаты изучения состава смесей и данных проведенных исследований показали, что смеси хорошо переносятся, обеспечивают потребности детей первого года жизни в важных пищевых ингредиентах.*

Ключевые слова: дети, детское питание, искусственное вскармливание, заменители грудного молока.

**Вступление**

Питание является одним из ключевых факторов, определяющих жизнедеятельность и уровень здоровья человека. Рациональному питанию принадлежит ведущая роль в обеспечении нормального роста и развития ребенка, защиты от болезней и вредных воздействий окружающей среды [1]. Характер питания детей раннего возраста определяет особенности метаболизма, оказывает влияние на формирование физического и психического здоровья на протяжении детства, а также в последующие годы жизни [4, 7, 9].

Первый год жизни ребенка характеризуется особенно высокими темпами роста и дифференцировки органов и тканей. У детей первого года жизни отмечаются незавершенность развития пищеварительных желез и внешнесекреторной функции печени, незрелость систем метаболизма и регуляции гомеостаза. Ни у кого не вызывает сомнения, что грудное молоко является идеальным видом питания ребенка до года [1, 8]. Материнское молоко – уникальный продукт, содержащий все необходимые пищевые

вещества в оптимальном соотношении и легкоусвояемой форме. Однако, если все же лактация недостаточная или прекращается, придется переводить ребенка на смешанное или искусственное вскармливание. Для этих целей используются детские молочные смеси, адаптированные к особенностям пищеварения и обмена веществ ребенка, максимально приближенные к составу женского молока [3, 4].

**Материалы и методы**

Согласно современным данным, целесообразно вскармливание ребенка генетически близкими продуктами питания, которые производятся отечественными производителями из местного сырья. Такими продуктами является детская продукция компании «Нутритек Украина» – молочные смеси «Малютка», «Малыш» [2].

В Украине вся детская продукция компании выпускается на ОАО «Хорольский молочно-консервный комбинат детских продуктов», который более 30 лет работает на нашем рынке. Тщательный контроль осуществляется на каждом этапе производства, отвечает международ-

\* Тема научно-исследовательской работы: «Моніторинг стану здоров'я, фізичного, нервово-психічного та інтелектуального розвитку передчасно народжених дітей з низькою масою тіла, які народилися в Полтавській області за останні 10 років». Реєстраційний № 0107V001583.

ным стандартам ISO 9001 : 2000 и ХАССП. Улучшена технология производства, производятся смеси быстрого приготовления. Рецепт-ура смесей одобрена Украинским НИИ питания и Институтом педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины. Состав продуктов отвечает международному стандарту Codex Alimentarius [5, 6].

Смеси дифференцированы по возрасту. Смесь «Малютка» – стартовая смесь с преобладанием казеина. Данный продукт может использоваться в питании как здоровых детей, так и в питании детей с особыми потребностями: при срыгиваниях (так как образующийся в желудке «казеиновый» сгусток более плотный и препятствует забросу содержимого желудка в пищевод); у плохо наедающихся, «голодных» детей в связи с большим насыщающим эффектом казеинов. Данная смесь содержит оптимальное количество белка – 1,6 г на 100 мл восстановленной смеси. Продукт обогащен свободной эссенциальной аминокислотой – таурином, которая благоприятно влияет на развитие сетчатки глаз и нервной ткани. Жировой компонент (3,4 г на 100 мл восстановленной смеси) состоит из смеси растительного масла (источник незаменимых полиненасыщенных жирных кислот) и молочного жира, что существенно улучшает вкус продукта. Углеводный компонент (7,1 г на 100 мл смеси) представлен композицией лактозы (75%) и декстринмальтозы (25%), что способствует снижению осмолярности продукта. Минеральный состав соответствует физиологическим потребностям детей первого года жизни. В продукте обеспечено оптимальное соотношение кальция и фосфора (1,7 : 1) и адекватное содержание железа (0,7 мг в 100 мл). Содержа-

ние йода (7,4 мкг в 100 мл смеси) является достаточным для предупреждения его дефицита и правильного формирования щитовидной железы. Введение селена обеспечивает иммунную и антиоксидантную защиту. Витаминный состав продукта соответствует физиологическим потребностям ребенка в этих очень важных факторах питания. Энергетическая ценность смеси – 65,2 ккал в 100 мл.

Изучение клинической эффективности смеси «Малютка» проходило на базе детской городской клинической больницы г.Полтава, в городском Центре детского питания. Под наблюдением находилось 30 детей в возрасте от 10 дней до 3 месяцев. Длительность наблюдения составила 20-30 дней. Критерии отбора детей были следующими: доношенность, оценка по шкале Апгар при рождении и через 5 минут не менее 7-8 баллов; дети должны были быть практически здоровыми, без выраженных проявлений перинатальной патологии центральной нервной системы; отсутствие аллергических проявлений в анамнезе; искусственное вскармливание. Критериями эффективности использования смеси при вскармливании детей служили следующие показатели:

- клинико-физиологические (аппетит, наличие или отсутствие срыгиваний, колики, аллергических проявлений, характер стула – частота, консистенция, патологические примеси, цвет, запах, динамика весо-ростовых показателей);
- лабораторные (клинический анализ крови и мочи до и после назначения смеси).

Характеристика обследованных детей приведена в таблице 1.

**Таблица 1**  
*Характеристика обследованных детей при рождении*

| Возраст  | n | Пол      | Масса при рождении, г | Длина тела при рождении, см | Оценка по шкале Апгар, баллы |        |
|----------|---|----------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|--------|
|          |   |          |                       |                             | на 1-й мин                   | на 5-й |
| 0 -1 мес | 5 | Девочки  | 2985 ± 132            | 50,5 ± 0,5                  | 8                            | 9      |
|          | 5 | Мальчики | 3825 ± 223            | 52,0 ± 1,5                  | 7                            | 8      |
| 1-2 мес  | 4 | Девочки  | 3495 ± 232            | 51,5 ± 1,1                  | 7                            | 8      |
|          | 5 | Мальчики | 2425 ± 101            | 48,0 ± 0,5                  | 7                            | 7      |
| 2-3 мес  | 5 | Девочки  | 2890 ± 198            | 48,5 ± 0,7                  | 7                            | 8      |
|          | 6 | Мальчики | 3021 ± 239            | 49 ± 0,9                    | 8                            | 9      |

### Результаты исследований

Смесь вводили постепенно, начиная с 20-30 мл, и за 5 дней доводили до полного объема. Переносимость продукта детьми была удовлетворительной. У подавляющего большинства из них функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта не наблюдалось (у 2 из 30 детей отмечалось кратковременное тран-

зиторное усиление срыгиваний), нетяжелые аллергические проявления локального характера имели место у 2 из 30 детей. Динамика весо-ростовых показателей при вскармливании смесью «Малютка» соответствовала возрастным нормам, что свидетельствует об адекватном составе смеси для потребностей детей первого года жизни (таблица 2).

**Таблица 2**  
*Динамика весо-ростовых показателей*

| Возраст   | Средняя прибавка массы тела, за сутки, г |         | Средняя прибавка длины тела, за месяц, см |           |
|-----------|--|---------|---|-----------|
|           | у обследованных детей                    | в норме | у обследованных детей                     | в норме   |
| 0 – 1 мес | 34,6 ± 7,0                               | 20 - 35 | 3,0 ± 0,7                                 | 2,5 – 3,5 |
| 1 – 2 мес | 30,8 ± 7,5                               | 18 - 30 | 2,8 ± 0,7                                 | 2,5 – 3,0 |
| 2 – 3 мес | 28,8 ± 6,2                               | 15 - 28 | 2,2 ± 0,5                                 | 2,5 – 3   |



Важным показателем адекватного белкового компонента смеси является коэффициент эффективности белка, который вычисляется как соотношение прибавки массы тела (г/сутки) к употребляемому белку (г/сутки). Величина данного показателя при вскармливании смесью «Малютка» составила 2,6, что близко к величине, характерной для грудного вскармливания (2,3 – 3,0). Уровень гемоглобина был в пределах возрастной нормы и колебался от 118 до 130 г/л.

Детская молочная смесь «Малыш» (компания «Нутритек Украина») предназначена для вскармливания детей с 3-х месячного возраста для лучшего насыщения, является идеальным продуктом для подготовки к введению прикорма. В ней содержится больше белка, чем в стартовой смеси «Малютка» - 1,8 г в 100 мл, соотношение альбумина к казеину – 20 : 80, количество жира в 100 мл восстановленной смеси – 3,7 г, жирно-кислотный состав аналогичен таковому в смеси «Малютка». Минеральный и витаминный состав соответствует физиологическим потребностям ребенка этого возраста. По сравнению с продуктом «Малютка» в смеси повышено содержание большинства минеральных веществ, в том числе количество железа, цинка, кальция, фосфора.

Оценка эффективности указанного продукта была проведена у 30 практически здоровых детей в возрасте с 3 до 12 месяцев. Установлено, что продукт хорошо переносится детьми, диспепсических проявлений, изменения характера стула не наблюдалось. Аллергические реакции были у 2 из 30 обследованных в виде сухих папулезных высыпаний, которые носили локализованный характер. Средняя суточная прибавка массы тела составила 22,9 г. Гемоглобин был в пределах возрастной нормы, эозинофилии не наблюдалось.

#### Реферат

ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ВІТЧИЗНЯНИХ ДІТЯЧИХ МОЛОЧНИХ СУМІШЕЙ

Козакевич В.К., Козакевич Е.Б.

Ключові слова: діти, дитяче харчування, штучне вигодовування, замінники грудного молока.

У статті наведено дані про клінічну ефективність застосування вітчизняних замінників грудного молока «Малютка», «Малыш» («Нутритек-Україна») для вигодовування дітей раннього віку. Результати вивчення складу сумішей та даних проведених досліджень показали, що суміші добре переносяться, забезпечують потреби дітей першого року життя у важливих харчових інгредієнтах.

#### Summary

CHARACTERISTICS AND EVALUATION OF CLINICAL EFFECTIVENESS OF DOMESTIC INFANT MILK FORMULAS

Kozakevich V.K.

Keywords: infants, infant nutrition, artificial feeding, infant milk formula.

The paper presents the information on clinical effectiveness of the domestic milk formula “Malutka” and “Malysh” (“Nutritek-Ukraine”) when used for feeding infants of the first half of a year of their life. Clinical characteristics of the formula and new clinical issues are shown as well.

#### Выводы

Таким образом, результаты изучения состава отечественных смесей «Малютка» и «Малыш», предназначенных для смешанного и искусственного вскармливания здоровых детей, а также данные проведенных исследований свидетельствуют, что смеси хорошо переносятся, обеспечивают потребности детей первого года жизни в наиболее важных макро- и микронутриентах и способствуют хорошей динамике массоростовых показателей. Кроме того, данные продукты способствуют поддержанию запасов железа в организме ребенка на необходимом уровне. Это позволяет рекомендовать их к широкому использованию в педиатрической практике.

#### Литература

1. Ладодо К.С. Рациональное питание детей раннего возраста / К.С. Ладодо. – М.: Миклош, 2008. – 281с.
2. Боковская О.А. Детское и специальное питание Хорольского молочно-консервного комбината детских продуктов (обзор) / О.А.Боковская, Е.А.Муравьева, В.К.Козакевич [и др.] // Современная педиатрия. – 2008. - № 4 (21). – С.166-168.
3. Верещагина Т.Г. Современные принципы адаптации детских молочных смесей / Т.Г.Верещагина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. - № 4. – С.11-14.
4. Гамалева А.В. Роль молочных смесей в питании детей раннего возраста / А.В.Гамалева, Т.И.Гаранкина // Педиатрия. – 2008. – Т.87, № 1. – С.99-102.
5. Грибакин С.Г. Углеводы в питании детей: физиологические аспекты / С.Г.Грибакин, Е.К.Кургашова, М.И. Дубровская [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2003. – Т.1, № 3. – С.48-54.
6. Грибакин С.Г. Роль липидов в питании детей: некоторые актуальные аспекты / С.Г.Грибакин, Н.М.Шилина // Вопросы детской диетологии. – 2005. – Т.3, № 2. – С.40-46.
7. Кожевникова О.М. Сучасні молочні суміші у харчуванні дітей раннього віку / О.М.Кожевникова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. - № 2. – С.42-45.
8. Нетребенко О.К. Питание детей раннего возраста / О.К.Нетребенко // Педиатрия. – 2007. – Т.86, № 5. – С.74-80.
9. Щеплягина А.А. Рациональное вскармливание детей первого года жизни/ А.А.Щеплягина, О.Я.Дейнеко, Т.И. Легонькова [и др.] // Педиатрия. – 2006. - № 6. – С. 46-51.

УДК:616-002.31

**Кравців М.І.**

## **ВИКОРИСТАННЯ КОМБІНОВАНОЇ МЕТАБОЛІТОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГНІЙНИХ РАН**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Наведені результати лікування гнійних ран з використанням комбінованої метаболітотропної терапії.*

Ключові слова: гнійна рана, метаболітотропна терапія

### **Вступ**

Процес загоєння рани необхідний для нормальної життєдіяльності організму як прояв біологічної еволюційної адаптації. Тому завдання лікування хворих з ранами, зокрема при місцевих нагнійно-запальних процесах, незважаючи на практично всебічне вивчення, великий арсенал медикаментозних засобів, котрі безперервно поповнюються – надзвичайно важливе [1, 2, 5, 8, 9].

Останні роки широко досліджуються різні лікарські речовини, які можуть регулювати процеси взаємодії окремих клітинних популяцій, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, енергетичного потенціалу та метаболізму тканин в ділянці рани [4,6,7].

Тому в практичному плані важливо продовження досліджень, направлених на вивчення впливу метаболітотропних препаратів на перебіг ранозагоєння та оптимальних способів комплексного лікування запально-гнійних уражень м'яких тканин [3,4].

Мета дослідження: покращити результати лікування запально - гнійних уражень м'яких тканин шляхом використання в комплексному лікуванні комбінованої метаболітотропної терапії (МТ).

### **Матеріали та методи**

Під нашим спостереженням знаходилося 48 хворих з гнійно – запальними захворюваннями м'яких тканин у віці від 18 до 60 років, що знаходились на лікуванні в Полтавській центральній районній клінічній лікарні, відділковій клінічній лікарні станції «Полтава-південна», Полтавському гарнізонному військовому госпіталі за період з 2006 по 2009 рр.. Хворі були розподілені на дві групи. Першу групу (контроль) склали 22 хворих, у яких лікування проводили за загальноприйнятими методами. Другу групу (основну) склали 26 хворих, яким до комплексного лікування додавали комбіновану метаболітотропну терапію за розробленим нами способами: в першу та другу фази ранового процесу, внутрішньовенно крапельно вводили фосфатиділхолінові ліпосоми – препарат «Ліпін» 500 мг на добу на 50 мл 0,9% розчину натрію хлориду та метаболітотропний препарат - «Мексидол» 250 мг на добу на 200

мл 0,9% розчину натрію хлориду. В другу та третю фази ранового процесу в рану додатково 1 раз на добу на 5-6 годин вводили серветку, змочену у мексидол-ліпосомальну суміш, яку готували безпосередньо перед її використанням: до 50 мл 0,9% розчину натрію хлориду додавали 500 мг ліпіну та 250 мг мексидолу, інтенсивно струшували протягом 3-5 хвилин до утворення однорідної суспензії.

Контролювали перебіг ранового процесу шляхом цитологічного дослідження - методом мазків-відбитків за оригінальною методикою М.П. Покровської та М.С.Макарова (1942) в модифікації Д.М.Штейнберга (1948) на 1-у, 3-ю, 7-у та 14-у добу. Швидкість епітелізації вимірювали планіметричним методом з розрахунком індексу Л.Н. Попової (1942). Статистична обробка одержаних результатів проводилась за допомогою пакетів прикладних програм STATISTICA 7 (StatSoft), SPSS for Windows 16,0 (SPSS inc.) на персональному комп'ютері.

### **Результати та обговорення**

На першу добу перебігу ранозагоєння статистично значимих відмінностей в цитологічній картині вивчаємих груп не зафіксовано.

В мазках - відбитках спостерігали: нейтрофільні гранулоцити –  $94,61 \pm 3,21\%$ , з них деструктивних форм –  $74,84\% \pm 2,53\%$ , фагоцитуючих –  $25,26 \pm 1,87\%$ . Макрофаги –  $3,12 \pm 0,69\%$ , лімфоцити –  $2,43 \pm 0,54\%$  (додаток Б таб.17). Мікрофлора була представлена коками, диплококами та паличками, в  $78,83\%$  - у вигляді багаточисельної кількості мікробів, що локалізувались у вигляді скупчень або рівномірно покривали весь препарат та в  $21,17\%$  - у вигляді небагаточисельних розрізнених мікробів в більшостях полях зору. Фагоцитоз був дегенеративним - в  $79,17\%$ , незавершеним - в  $20,87\%$ . Некротичний тип цитограм спостерігався в  $83,33\%$  та деструктивно-запальний – в  $16,67\%$  (рис.1).

На третю добу в цитограмах контрольної групи зафіксовано: нейтрофільні гранулоцити –  $83,64 \pm 3,74\%$  з них деструктивних форм -  $62,67 \pm 3,28\%$ , фагоцитуючих –  $37,16 \pm 2,69\%$ . Кількість лімфоцитів –  $5,13 \pm 0,97\%$ , макрофагів –  $8,12 \pm 0,23\%$ , фібробластів –  $3,24 \pm 0,57\%$ . В основній групі відмічено зменшення усіх форм нейтрофільних гранулоцитів до  $79,66 \pm 3,69\%$

( $p=0,056$ ), з них деструктивних форм до  $54,17 \pm 2,95\%$  ( $p=0,01$ ). Збільшення фагоцитуючих форм нейтрофільних гранулоцитів до  $55,83 \pm 3,11\%$  ( $p=0,01$ ). Зафіксовано збільшення кількості лімфоцитів до  $6,68 \pm 0,87\%$  ( $p=0,047$ ), макрофагів – до  $9,38 \pm 0,34\%$  ( $p=0,047$ ), фібробластів – до  $4,31 \pm 0,97\%$  ( $p=0,064$ ). При вивченні стану фагоцитозу зафіксовано, що в контрольній групі він був незавершений в 54,17% та дегенеративний в 41,66%, завершений – 4,17% тоді як в основній групі незавершений фагоцитоз спостерігали в 70,97%, дегенеративний в 12,9%, завершений – в 16,13% ( $p=0,034$ ). При вивченні мікрофлори в контрольній групі виявлені багаточислені мікроорганізми, які рівномірно покривали весь препарат в - 66,67%, небагаточислені розрізнені мікроорганізми в більшості полях зору в - 25% та поодинокі мікроорганізми в різних місцях препарату – в 8,33%, тоді як в основній групі багаточислені мікроорганізми, які рівномірно покривали весь препарат в – 32,26%, небагаточислені розрізнені мікроорганізми в більшості полях зору в – 51,61% та поодинокі мікроорганізми в різних місцях препарату – в 16,13% ( $p=0,04$ ). В контрольній групі визначався деструктивно-запальний – в 50%, запальний тип цитогамми в 41,67%, та запально-регенераторний – в 8,33% (рис.2), тоді в групі, яка отримувала комбіновану МТ спостерігали деструктивно-запальний тип цитогамми в 16,13% запальний тип цитогамми визначався в 74,19%, та запально – регенераторний – в 9,68% ( $p=0,024$ ). (рис.2).

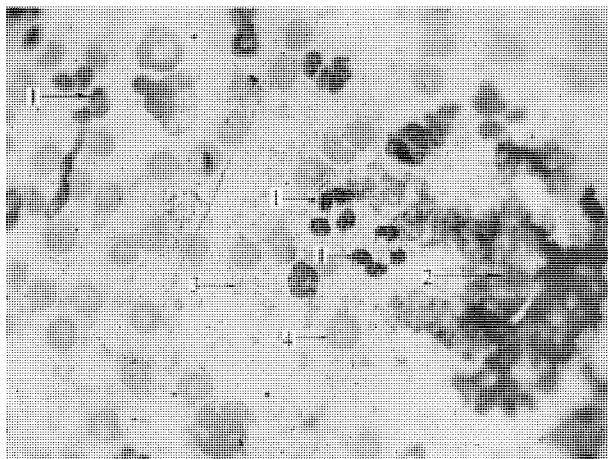
Таким чином, на третю добу ранозагоєння в групі хворих, що отримували комбіновану МТ, зафіксовано статистично значиме зменшення кількості деструктивних форм нейтрофільних гранулоцитів, збільшення фагоцитуючих форм нейтрофільних гранулоцитів, лімфоцитів та макрофагів, зменшення кількості мікроорганізмів та деструктивних типів цитогамми у порівнянні з хворими, що отримували загальноприйняте лікування.

На 7-у добу у хворих контрольної групи кількість нейтрофільних гранулоцитів становила –  $79,67 \pm 2,69\%$  (з них деструктивні форми -  $34,41 \pm 1,28\%$ , фагоцитуючі –  $45,23 \pm 1,37\%$ ), лімфоцитів –  $6,72 \pm 0,57\%$ , макрофагів –  $9,41 \pm 0,61\%$ , фібробластів –  $4,19 \pm 0,53\%$ , тоді як в основній групі відбулось зменшення усіх форм нейтрофільних гранулоцитів до –  $71,18 \pm 1,17\%$  ( $p<0,001$ ), з них деструктивних форм - до  $27,51 \pm 1,23\%$  ( $p<0,001$ ). Збільшення фагоцитуючих форм нейтрофільних гранулоцитів до  $57,39 \pm 1,62\%$  ( $p=0,001$ ), лімфоцитів до  $7,19 \pm 0,61\%$  ( $p=0,283$ ), макрофагів –  $12,94 \pm 0,72\%$  ( $p=0,001$ ), фібробластів до  $8,67 \pm 0,63\%$  ( $p<0,001$ ). Фагоцитоз в контрольній групі був дегенеративним в 16,67%, незавершеним в 58,33%, завершеним в 25% в ос-

новній – відповідно в 6,45%, 32,26% та 61,29% ( $p=0,026$ ). Мікрофлора в контрольній групі була представлена у вигляді небагаточислених розрізнених мікробів в більшостях полях зору – в 37,5%, у вигляді поодиноких мікроорганізмів в різних місцях препарату – в 54,17%, не визначалась – в 8,33%, тоді як в основній – відповідно в 9,68%, 74,19% та 16,33% ( $p=0,043$ ). Тип цитогамми в контрольній групі фіксували як запальний – в 54,17%, запально-регенераторний – в 25%, регенераторно-запальний – 20,83%, тоді як в основній – відповідно в 19,35%, 48,39% та 32,26% ( $p=0,026$ ) (рис.4-5).

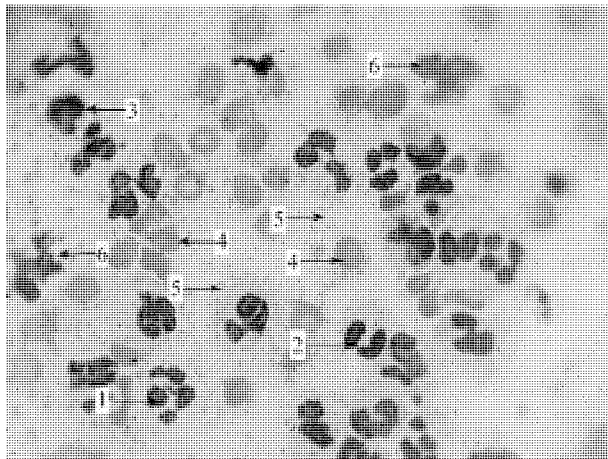
На 14-у добу у хворих контрольної групи кількість нейтрофільних гранулоцитів складала –  $57,32 \pm 1,83\%$  (з них деструктивні форми -  $7,27 \pm 0,37\%$ , фагоцитуючі -  $31,82 \pm 0,69\%$ ), лімфоцитів –  $11,7 \pm 0,41\%$ , макрофагів –  $14,61 \pm 0,53\%$ , фібробластів –  $16,88 \pm 0,61\%$ , тоді як в основній групі відбулось зменшення усіх форм нейтрофільних гранулоцитів до –  $45,17 \pm 1,28\%$  ( $p<0,001$ ), з них деструктивних форм - до  $3,56 \pm 0,25\%$  ( $p<0,001$ ). Збільшення фагоцитуючих форм нейтрофільних гранулоцитів до  $29,63 \pm 0,89\%$  ( $p=0,145$ ), лімфоцитів до  $12,73 \pm 0,65\%$  ( $p=0,169$ ), макрофагів –  $16,63 \pm 0,89\%$  ( $p=0,056$ ), фібробластів до  $25,45 \pm 0,71\%$  ( $p<0,001$ ). Фагоцитоз в контрольній групі був незавершеним в 16,67%, завершеним в 83,33% в основній – відповідно в 9,68% та 90,32% ( $p=0,440$ ). Мікрофлора в контрольній групі була представлена у вигляді поодиноких мікроорганізмів в різних місцях препарату – в 25%, не визначалась – в 75%, тоді як в основній – відповідно в 12,9% та 87,1% ( $p=0,248$ ). Тип цитогамми в контрольній групі фіксували як регенераторно-запальний – в 54,17%, регенераторний – 45,83%, тоді як в основній – відповідно 25,81% та 74,19% ( $p=0,032$ ) (рис.6, рис.7).

Динаміка цитологічних змін в ділянці ран доводить, що використання комбінованої МТ в комплексному лікуванні гнійно-запальних уражень м'яких тканин у хворих похилого та старшого віку призводить до статистично значимого зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів та їх деструктивних форм, збільшення кількості макрофагів, лімфоцитів (лише на 3-ю добу), фібробластів, зменшення кількості мікроорганізмів, дегенеративного та незавершеного фагоцитозу зі збільшенням завершеного фагоцитозу, зменшення кількості деструктивних та збільшення регенераторних типів цитогамми, що свідчить про активізацію процесів фагоцитозу, зменшення запальної реакції тканин в ділянці рани та покращення ранозагоєння при застосуванні запропонованого способу лікування.



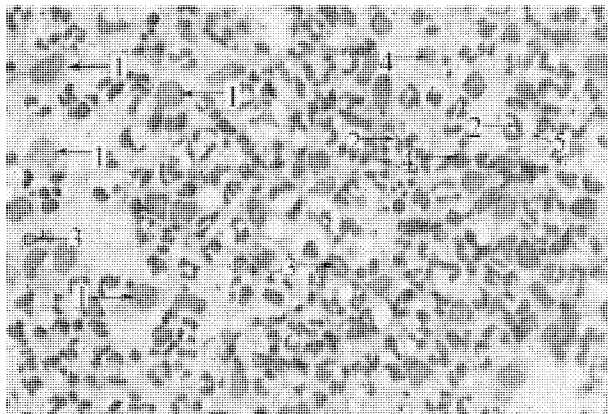
**Рис.1** Цитограма мазка-відбитка з рани на 1-у добу ранозагоєння. Некротичний тип цитограми. Забарвлення за Романовським-Гімза. 36. × 1500.

– 1. нейтрофільні гранулоцити; 3 – мікроорганізми; – 2. клітинний детрит; 4 – еритроцити.



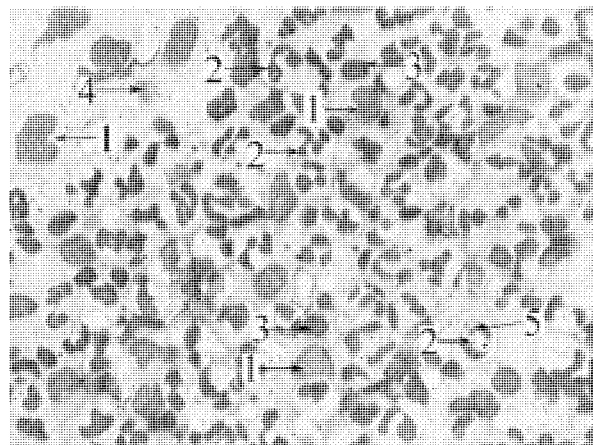
**Рис.2** Цитограма мазка-відбитка з рани хворої із контрольної групи на 3-ю добу перебігу гнійної рани. Деструктивно-запальний тип цитограми. Забарвлення за Романовським-Гімза. 36. × 1500.

– 1. деструктивний нейтрофільний гранулоцит; – 2. фагоцитуючий нейтрофільний гранулоцит; – 3. макрофаг; – 4. еритроцити; – 5. мікроорганізми; – 6. клітинний детрит.



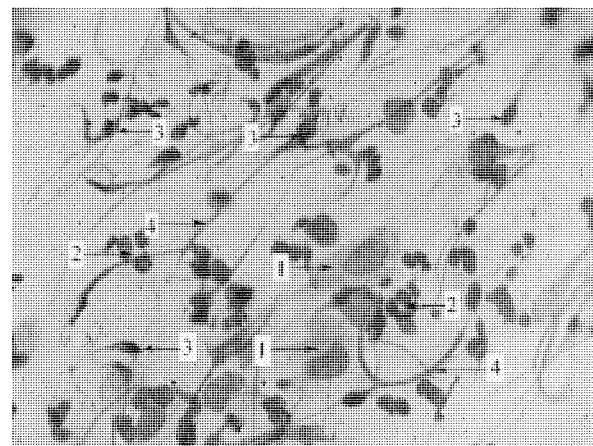
**Рис. 3** Цитограма мазка-відбитка з рани хворого основної групи на 3 добу. Запальний тип цитограми. Забарвлення за Романовським-Гімза. 36. × 1500.

1. макрофаги; 2. нейтрофільні гранулоцити; 3. лімфоцити; 4. еритроцити; 5. мікроорганізми.



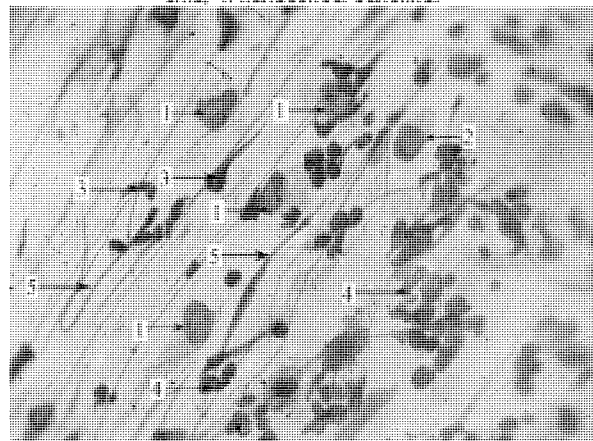
**Рис.4** Цитограма мазка-відбитка з рани хворого контрольної групи на 7-у добу ранозагоєння. Запальний тип цитограми. Забарвлення за Романовським-Гімза. 36. × 1500.

1. макрофаги; 2. нейтрофільні гранулоцити; 3. лімфоцити; 4. еритроцити; 5. мікроорганізми.



**Рис.5** Цитограма мазка-відбитка з рани хворого основної групи на 7-у добу ранозагоєння. Запально-регенераторний тип цитограми. Забарвлення за Романовським-Гімза. 36. × 1500.

1. макрофаги; 2. нейтрофільні гранулоцити; 3. фібробласти; 4. колагенові волокна.



**Рис.6** Цитограма мазка-відбитка з рани хворої контрольної групи на 14-у добу ранозагоєння. Регенеративно-запальний тип цитограми. Забарвлення за Романовським-Гімза. 36. × 1500.

1. макрофаги; 2. лімфоцити; 3. фібробласти; нейтрофільні гранулоцити; колагенові волокна.

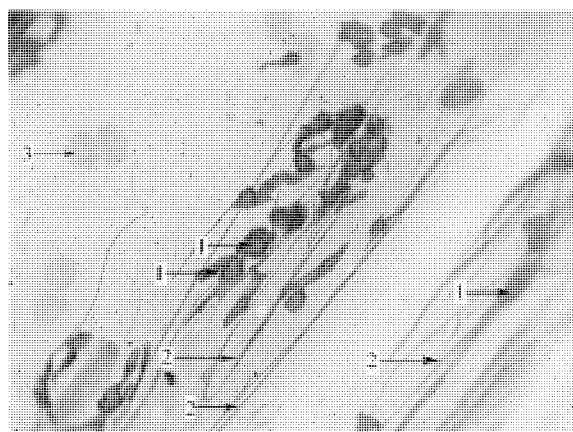


Рис.7 Цитограма мазка-відбитка з рани хворого основної групи на 14-у добу ранозагоєння. Регенеративний тип цитограми. Забарвлення за Романовським-Гімза. 35.× 1500.

1. фібробласти; 2. колагенові волокна; 3. еритроцити.

Планіметричним дослідженням встановлено, що на 3-ю добу індекс Попової не мав статистично значимої різниці. На 7-у добу він становив в контрольній групі  $6,61 \pm 2,19\%$ , тоді як в основній групі -  $9,63 \pm 1,97\%$  ( $p < 0,001$ ), на 10-у добу -

$11,59 \pm 2,54\%$  та  $17,74 \pm 2,51\%$  ( $p < 0,001$ ) та на 14-у добу індекс Попової в контрольній групі становив -  $12,39 \pm 2,67\%$ , тоді як в основній -  $15,93 \pm 1,71\%$  ( $p < 0,001$ ) (рис.8).

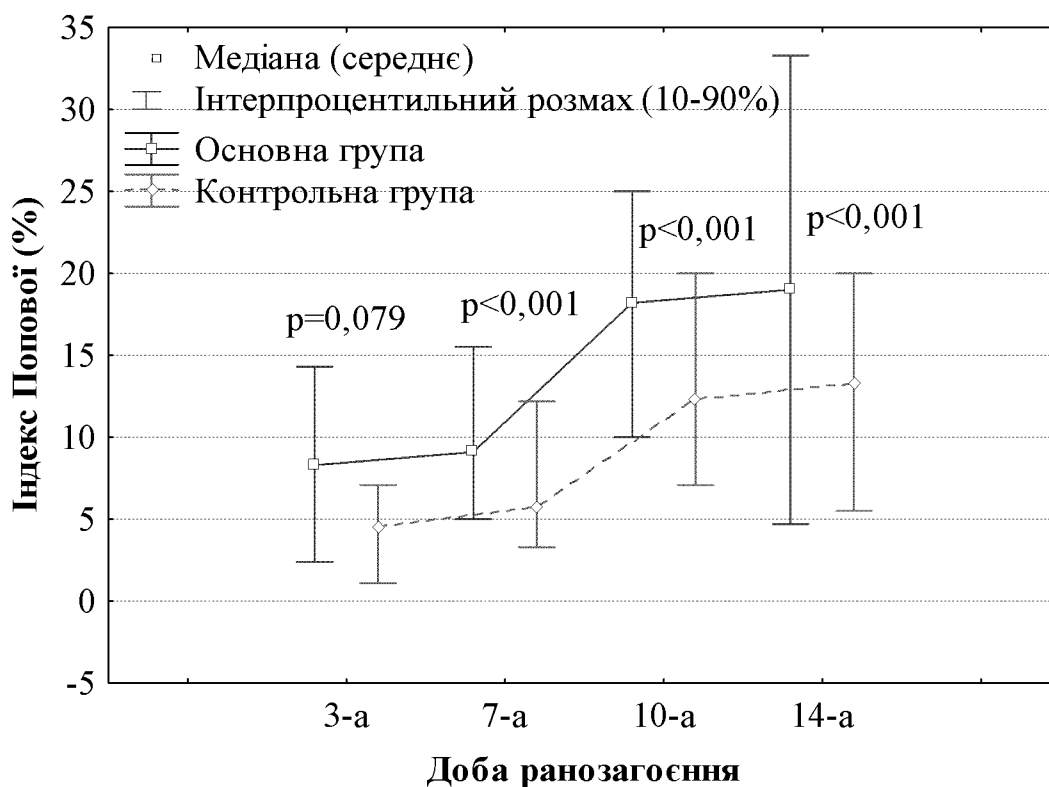


Рис. 8 Динаміка індексу Попової

Таким чином дані планіметричного дослідження доводять, що використання комбінованої МТ в комплексному лікуванні гнійно-запальних уражень м'яких тканин у хворих призводить до статистично значимого збільшення індексу Попової на 7-у, 10-у та 14-у добу у порівнянні з хворими, які отримували загальноприйняте лікування та свідчить про прискорення ранозагоєння.

Ранозагоєння в контрольній групі відбулось на

$17,32 \pm 1,8$  добу, тоді як в основній - на  $15,19 \pm 2,9$  ( $p < 0,001$ )

#### Висновки

1. Використання комбінованої метаболітотропної терапії в комплексному лікуванні запально-гнійних уражень м'яких тканин призводить до посилення репаративних процесів в ділянці рани та прискорення ранозагоєння.

2. Запропонований нами спосіб лікування дозволив скоротити строк ранозагоєння та перебування хворих на стаціонарному лікуванні на  $2,47 \pm 0,68$ , доби.

### Література

1. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Абаев Ю.К. – Ростов – на – Дону : Феникс, 2006. – 427 с.
2. Даценко Б.М. Раневой процесс как фундаментальная проблема современной клинической хирургии / Б.М. Даценко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2007 – Т.7, Вип. 1-2 (17-18) – С. 212–214.
3. Дігтяр І.І. Естрогенліпосомальна терапія в комплексному лікуванні гнійних ран / І.І. Дігтяр // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2008. – Т.8. – Вип. 4 (24). – Частина 2. – С. 31–34.
4. Иванян А.А. Местное применение иммобилизованного антигипоксического препарата «Мексидол» для лечения гнойных ран /

А.А. Иванян, Н.Д. Олтаржевская, Н.Д. Кривихин [и др.] // International Wound Association, The 5<sup>th</sup> International Congress, Tel-Aviv. – 1998. – С.20.

5. Кондратенко П.Г. Хирургическая инфекция. Практическое руководство / Кондратенко П.Г., Соболев В.В. – Донецк : «Новий світ», 2007. – 511 с.
6. Лігоненко О.В. Вплив нових шовних матеріалів, модифікованих антигіпоксантами, на динаміку морфологічних змін у паравульнарних тканинах оперованої нирки / О.В.Лігоненко, В.О.Костенко, Л.В.Грін // Хірургія України. – 2002. – №2. – С.98–99.
7. Шраер Т.И. Применение липосом в раннем лечении экспериментальных ран / Т.И. Шраер, Ю.Г. Шапошников, В.М. Крейнис // Хирургия. – 1994. – № 2. – С. 35–38.
8. Baker E.A. Acute wounds: an overview of the physiological healing process / E.A. Baker, S. El-Gaddal, L. Williams [et al.] // Nurs Times. – 2004. – V.27, №2. – P.50–53.
9. Hunt T.K. Physiology of wound healing / T.K. Hunt, H. Hopf, Z. Hussain // Adv Skin Wound Care. – 2000. – V.13, №2. – P.6–11.

### Реферат

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ МЕТАБОЛИТОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН  
Кравцов Н.И.

Ключевые слова: гнойная рана, метаболитотропная терапия

Приведены результаты лечения гнойных ран с использованием комбинированной метаболитотропной терапии

### Summery

APPLYING OF COMBINED METABOLITOTROPIC THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PURULENT WOUNDS

Kravtsiv M.I.

Keywords: purulent wound, metabolitotropic therapy

The paper focuses on the treatment of purulent wounds by applying combined metabolitotropic therapy.

УДК 616.72-002.77/.78-008.9:618.36-001.18

**Капустянська А.А.**

### **ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «КРІОЦЕЛЛ – КРІОЕКСТРАКТ ПЛАЦЕНТИ» В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЗАГОСТРЕННЯ ПОДАГРИЧНОГО АРТРИТУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Питання вивчення біологічних ефектів фетоплацентарних тканин, які використовують у клітинній терапії та їхньої патогенетичної ролі в корекції основних ланок подагри з метаболічним синдромом стали основою для проведення даного дослідження. Комплексне лікування загострення подагричного артриту у хворих з метаболічним синдромом з використанням препарату «Кріоцелл – кріоекстракт плаценти» призводить до більш динамічного зменшення рівня сечової кислоти, загального холестерину, глюкози крові, забезпечує значне поліпшення функціональної активності суглобів, покращує якість життя хворих на подагру з метаболічним синдромом.*

Ключові слова: подагра, метаболічний синдром, «Кріоцелл – кріоекстракт плаценти».

Подагра – мультифакторна хвороба, яка характеризується порушенням пуринового обміну та відкладанням у різних тканинах кристалів уратів у формі моноурату натрію чи сечової кислоти. [1] Проблема гіперурикемії та подагри стала класичною моделлю тенденції, що виходить за рамки суглобового синдрому. На даний час уявлення про подагру поєднують в собі різноманітність клінічних проявів порушення обміну сечової кислоти: від прямої пошкоджуючої дії на суглоби і ниркову тканину до опосередкованої – через погіршення дефектів ліпідного та вуглеводного обміну. Зв'язок подагри з такими станами, як ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, об'єднується терміном

«метаболічний синдром», який разом із вищевказаними станами включає дисліпідемію, ранній атеросклероз, ішемічну хворобу серця, порушення гемостазу, мікроальбумінурію. Відомо, що подагра, маючи хронічний перебіг в поєднанні з метаболічним синдромом, обмежує працездатність та знижує якість життя людини. [8, 10]

Удосконалення методів діагностики і лікування хворих на подагру з метаболічним синдромом залишається сучасною та актуальною задачею. [6, 7] Останнім часом відбувається значний прогрес у розробці нових медичних технологій із використанням клітинної терапії в поєднанні з генно-інженерною модифікацією.

\* Робота є фрагментом комплексної НДР «Експериментально-морфологічне вивчення кріоконсервованої плаценти на морфофункціональний стан внутрішніх органів» № державної реєстрації 0108U001572.

Особливо інтенсивний розвиток клітинної і тканинної терапії спостерігається в останні 10–15 років. Це відкриває нові можливості в терапії хронічних захворювань. [2]

Сучасні фармакологічні засоби, на жаль, не завжди виправдовують наші надії, особливо при тривалому перебігаючих захворюваннях, порушеннях обміну речовин та інших патологічних станах, обумовлені комбінацією різних захворювань у одного пацієнта. Сутність клітинної і тканинної терапії полягає в активації компенсаторних ресурсів пошкоджених клітин і тканин, стимуляції нових механізмів відновлення і регенерації, заміщення втрачених структур і функцій організму, органа, тканини. [9, 11]

Механізм дії кріоконсервованих життєздатних біопрепаратів полягає у збереженні після відігріву повноцінності клітин і тканин і/або біологічно активних речовин природного походження, що містяться в них, які мають різнонаправлену фармакологічну дію. Перевагою використання тканинних та клітинних біопрепаратів є те, що пацієнт отримує ряд біологічно активних збалансованих сполучень природного походження, які здатні впливати на різні сторони метаболізму організму в цілому, а також на клітини, що здатні виконувати замісні функції. [11]

Морфологічні й експериментальні дані дозволяють констатувати, що при застосуванні кріоконсервованого екстракту плаценти виникає стимуляція ендокринних органів, тканини печінки, поліпшення трофіки серцево-судинної системи, підвищення репаративної здатності тканин. В клінічній практиці застосовують різноманітні види кріоконсервованих фетоплацентарних тканин та їх композиції для лікування захворювань. Значний досвід накопичений в лікуванні цукрового діабету, корекції ендокринних порушень, пов'язаних з наслідками оперативних втручань на ендокринних та репродуктивних органах. [2] Кріоконсервований екстракт плаценти застосовують для лікування дифузних процесів в печінці, при лікуванні променевих пошкоджень з метою відновлення системи кровотворення та імунітету. [2, 9, 11]

В зв'язку з цим, безсумнівно наукову та клінічну зацікавленість викликає використання кріоконсервованої фетоплацентарної тканини «Кріоцелл – кріоекстракту плаценти» в якості коригуючого засобу при гіперурикемії у хворих з метаболічним синдромом з метою стабілізації пуринового, ліпідного, вуглеводного обміну.

Питання вивчення біологічних ефектів фетоплацентарних тканин, які використовують у клітинній терапії та їхньої патогенетичної ролі в корекції основних ланок подагри з метаболічним синдромом стали основою для проведення даного дослідження.

Метою дослідження була оцінка ефективності

препарату «Кріоцелл – кріоекстракт плаценти» в комплексному лікуванні загострення подагричного артриту у хворих з метаболічним синдромом.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводились на базі поліклінічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні та Полтавської філії ДП «МНЦ кріобіології і кріомедицини НАН, АМН та МОЗ України». Під нашим спостереженням знаходилось 55 чоловіків, хворих на подагру з метаболічним синдромом, віком від 35 до 50 років включно. Діагноз подагри встановлювався на підставі класифікаційних критеріїв Wallace S. (1977). Діагноз метаболічного синдрому встановлювався за критеріями ААСЕ (2002). Пацієнти були розподілені на дві групи. Першу групу склали 30 хворих на подагру з метаболічним синдромом, яким крім базисної терапії додатково вводили «Кріоцелл – кріоекстракт плаценти». Препарат «Кріоцелл – кріоекстракт плаценти» являє собою рідку фракцію з плаценти, об'ємом 1,8 мл. виготовлений в Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків. Кожна суспензія знаходиться в спеціальному герметичному контейнері, що має відповідне маркування і паспорт, та зберігається в рідкому азоті при температурі  $-196^{\circ}\text{C}$ . Контейнер доставляють в переносній посудині Дьюара з рідким азотом. Відігрівають біопрепарат у умовах, що забезпечують стерильність при відкриванні. Контейнер занурюють у воду при температурі  $37 - 40^{\circ}\text{C}$  до повного відігрівання. Відкривають із дотриманням правил асептики і антисептики. Строк після відігріву матеріалу і до його використання не повинен перевищувати 45 хвилин. [9, 11] Препарат в асептичних умовах вводили внутрішньом'язово в дозі 1,8 мл 1 раз на добу, через день, тричі.

Всім пацієнтам після тканинної і клітинної терапії рекомендовано дотримуватися дієти № 6 за Певзнером.

До другої групи ввійшли 25 хворих на подагру з метаболічним синдромом, яким проводили виключно традиційну фармакотерапію.

Базисна терапія, яку одержували хворі на подагру з метаболічним синдромом, складалась з прийому нестероїдного протизапального препарату – ксефокам в дозі 16 мг на добу, урикодепресивного препарату – алопуринол в дозі 100 мг на добу, статин – лівостор 10 мг на добу, гіпоглікемічний препарат - метморфін 180 мг на добу, сартан - вазар в дозі 160 мг на добу.

Для оцінки ефективності лікування до уваги брали клінічні дані та результати лабораторних методів дослідження, а саме рівень сечової кислоти, глюкози крові натще, загального холестерину.

Вміст сечової кислоти у плазмі крові всім хворим визначали за допомогою реагента виробництва BIOCON®, за методом уриказа-РАР. Цей



метод є більш специфічним, ніж редукційний та метод прямої фотометрії, так як окислення сечової кислоти відбувається під дією фермента урикази, який має високу субстратну специфічність.[4] Відповідно до норм, розроблених Міжнародною Федерацією Клінічної Хімії (МФКХ, IFCC), у чоловіків до 65 років верхня допустима межа рівню сечової кислоти в плазмі крові сягає 420 мкмоль/л. [3, 5] Загальний холестерин визначали прямим методом з використанням наборів LDL CHOLESTEROL DIRECT LIQUVID (LDL CHOL D L) та HDL CHOLESTEROL DIRECT LIQUVID (HDL CHOL D L) на автоматичних біохімічних аналізаторах "Хітачі 911" (РОШ) та "EOS-BRAVO" (Хоспітекс). Згідно рекомендацій Асоціації по атеросклерозу верхня допустима межа загального холестерину в плазмі крові - 5,2 ммоль/л. Визначення глюкози - глюкозооксидазним (GOD-PAP) методом. Верхня допустима межа - 5,5 ммоль/л.

До початку лікування «Кріоцелл – кріоекстракту плаценти» у всіх хворих була встановлена відсутність алергічних реакцій.

#### Результати досліджень

Після проведеного лікування в обох групах відмічалась позитивна динаміка досліджуваних

показників. Спостереження засвідчили, що комплексне лікування із застосуванням «Кріоцелл – кріоекстракту плаценти» має суттєві переваги в порівнянні з традиційним, а саме: серед хворих 1 групи позитивний клінічний ефект досягнуто у 97,2 % випадках, а серед хворих 2 групи, яким проводили стандартну терапію – у 94,8% випадках.

Клінічне покращення у хворих на подагру проявлялось зменшенням деформації та дефігурації суглобів, відновленням м'язової сили, зменшенням болю в суглобах, що оцінювали за шкалою ВАШ (Візуально аналогова шкала, являє собою пряму лінію довжиною 10 см (100 мм). Початкова точка лінії вказує на відсутність болю і позначається як - 0, потім - слабкий, помірний, сильний і закінчується нестерпним болем - 10).

Водночас із клінічним покращенням зафіксовано позитивну динаміку лабораторних показників активності процесу. А саме, у хворих 1 групи вже після другого внутрішньом'язового введення препарату «Кріоцелл – кріоекстракт плаценти» відмітили більш стрімке зниження рівня сечової кислоти, порівняно із показниками у хворих 2 групи. (рис 1.)

### Динаміка рівня сечової кислоти

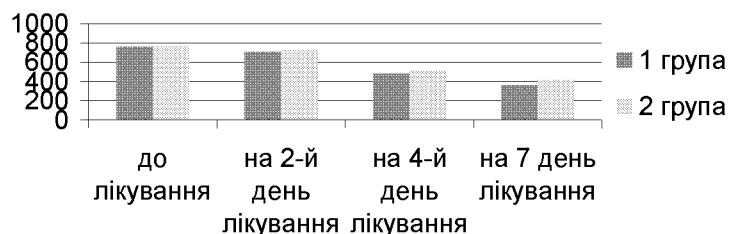


Рисунок 1

Незалежно від попередніх методів лікування подагри з метаболічним синдромом, з використанням препарату «Кріоцелл – кріоекстракт плаценти» в комплексному лікуванні всіх 30 пацієн-

тів, досягли більш швидшого усунення проявів больового синдрому при загостренні подагричного артриту у хворих з метаболічним синдромом.

Таблиця 1.  
Зміни клініко-лабораторних показників у хворих 1-ї та 2-ї груп

| Показник                      | 1 група      |                                 | 2 група      |                                 |
|-------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|---------------------------------|
|                               | До лікування | На 7 день від початку лікування | До лікування | На 7 день від початку лікування |
| Больовий індекс, бали         | 9,8±4,2      | 2,7±1,8                         | 9,6±3,7      | 4,1±2,1                         |
| Сечова кислота, мкмоль/л      | 768±16,4     | 378±18,2                        | 770±16,9     | 419±19,2                        |
| ШОЕ, мм/год                   | 35,5±1,2     | 22,96±1,9                       | 38,0±1,3     | 25,12±2,7                       |
| СРБ, мм                       | 3,0±0,2      | 1,66±0,3                        | 2,9±0,1      | 2,13±0,1                        |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 7,7±1,3      | 4,6±1,1                         | 7,4±1,2      | 5,8±1,2                         |
| Глюкоза, ммоль/л              | 7,8±1,2      | 4,9±1,1                         | 7,8±1,3      | 6,1±1,1                         |
| САТ, мм.рт.ст.                | 159±3,46     | 138,5±1,1                       | 163,7±2,11   | 145,51± 3,32                    |
| ДАТ, мм.рт.ст.                | 112±1,78     | 91,8±2,78                       | 110,4±2,14   | 94,21±2,73                      |

Примітка: \*P<0,05 між показниками до та після терапії



### Висновки

Встановлено: комплексне лікування загострення подагричного артриту у хворих з метаболічним синдромом шляхом використання препарату «Кріоцелл – кріоекстракт плаценти» призводить до більш динамічного зменшення рівня сечової кислоти, загального холестерину, глюкози крові, забезпечує значне поліпшення функціональної активності суглобів, покращує якість життя хворих на подагру з метаболічним синдромом.

### Перспективи подальших досліджень

В клітинній терапії подагри з метаболічним синдромом залишається багато невирішених питань, які потребують подальшого вивчення та обґрунтування необхідності застосування методу в широкій клінічній практиці.

### Література

1. Барскова В.Г. Подагра и синдром инсулинорезистентности // РМЖ. – 2003. – Т. 23, № 11. – С. 30-41.

### Реферати

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «КРИОЦЕЛЛ – КРИОЭКСТРАКТ ПЛАЦЕНТЫ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЯ ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Капустянская А.А.

Ключевые слова: подагра, метаболический синдром, «Криоцелл – кріоекстракт плаценти».

Вопросы изучения биологических фетоплацентарных тканей, которые применяют в клеточной терапии, и их патогенетической роли в коррекции основных звеньев подагры с метаболическим синдромом стали основой для проведения данного исследования. Комплексное лечение обострения подагрического артрита у больных метаболическим синдромом с применением препарата «Криоцелл – кріоекстракт плаценти» приводит к более динамическому уменьшению уровня мочевого кислоты, холестерина, глюкозы крови, обеспечивает значительное улучшение функциональной активности суставов, улучшает качество жизни больных подагрой.

### Summary

APPLICATION OF PREPARATION "CRYOCELL - THE CRYO-EXTRACT OF THE PLACENTA" IN THE COMPLEX TREATMENT OF GOUTY ARTHRITIS AGGRAVATIONS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Kapustyanska A.A.

Key words: gout, metabolic syndrome, «Croycell - the cryo-extract of the placenta».

Questions relating to the study of biological fetoplacental tissues used in the cellular therapy and their pathogenetic role in the correction of basic chains of gout associated with metabolic syndrome have been the grounds for present research. The complex treatment of the aggravations of gouty arthritis in patients with metabolic syndrome with the application of "Croycell - the cryo-extract of the placenta" leads to the more dynamic decrease of the level of uric acid, cholesterol, blood glucose, and ensures a substantial improvement in the functional activity of joints, improves the life quality of the patients having both gout and metabolic syndrome.

2. Грищенко В.И. Биологические аспекты эмбрионально-тканевой терапии инсулинзависимого сахарного диабета / В.И.Грищенко, Л.Е.Бобырева, В.Н.Бугаев, В.И.Шепитько // Вісн. проблем біології і медицини. – 2002. – Вип. 2. – С. 31–38.
3. Казимирко В.К. Ревматология / В.К. Казимирко, В.М. Коваленко – Донецк: Заславский А.Ю., 2009. – 443 с.
4. Коваленко В.М. Практичні навички в ревматології / В.М. Коваленко, Н.М. Шуба – К.: МОРІОН, 2008. – 256 с.
5. Насонова Е.Л. Клинические рекомендации и алгоритмы. Ревматология – М.: Влога Медиа. – 2004. – 112 с.
6. Свінціцький А.С. Ревматичні хвороби та синдроми / А.С.Свінціцький, О.Б. Яременко – К.: Книга плюс, 2006. – 473 с.
7. Середюк Н.М. Госпітальна терапія / Н.М. Середюк, Є.М. Нейко – К.: Здоров'я, 2003. – 1176 с.
8. Синяченко О.В. Діагностика, перебіг та лікування метаболічного синдрому у хворих на подагру / О.В. Синяченко, Г.А. Ігнатенко, В.М. Петрова // Укр. Ревматолог. Журнал. – 2007. – №2(28).
9. Шепитько В.І. Структурно-функціональні показники кріоконсервованої плаценти і вплив її трансплантації на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів.: Автореф дис.д-ра мед.наук. – Харків, 2004. – 40 с.
10. Шостак Н.А. Подагра и метаболический синдром / Н.А. Шостак // Medicus amicus. – 2008.
11. Юрченко Т.Н. Антиатерогенные эффекты действия криоконсервированной плаценты / Т.Н.Юрченко, И.И.Кондаков // Материалы 3 Всероссийского симпозиума «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии», 25-26 апреля 2007 г. – М., ЦИТО – С. 48-49.

УДК 616.12-005.4-008.331.1

**Кудря І. П.**

## **ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ, ХРОНОТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ, ПРЕСОРНИХ РИТМІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ**

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Метою дослідження було визначення зв'язку проміж особливостями ремоделювання серця, його хронотропною активністю, пресорними ритмами у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою. Об'єктом дослідження були 126 хворих з вище згаданою патологією. Проводили ехокардіоскопію, цілодобове моніторування електрокардіограми та артеріального тиску. Патогноманічними ознаками для хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою є збільшення лінійно-об'ємних показників лівого шлуночка та передсердя, товщини стінок та маси міокарда лівого шлуночка, зниження фракції викиду, що відображає морфологічне, патофізіологічне, патоелектричне ремоделювання серця. Для даної патології характерні такі типи ремоделювання: лівошлуночковий – 2,4 %, бівентрикулярний – 97,6 %, в тому числі з дилатацією обох шлуночків – 63,5 %. Структурні зміни лівого шлуночка представлені концентричним ремоделюванням – 7,94 %, ексцентричною – 70,63 % та концентричною гіпертрофією – 21,43 %. Хронотропна активність серця, максимальний денний діастолічний артеріальний тиск та його приріст у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою залежать від стадії гіпертонічної хвороби.

Ключові слова. Ремоделювання серця, хронотропна активність.

### **Вступ**

В останні роки приділяють велику увагу вивченню процесів ремоделювання міокарда при ішемічній хворобі серця (ІХС) та гіпертонічній хворобі (ГХ) [5, 13, 15]. Гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) значно збільшує ризик серцево-судинних ускладнень – інфаркту міокарда, раптової коронарної смерті, мозкового інсульту [3, 6, 11]. В перебігу ГХ набувають поширеності клінічні дані про приєднання до гіпертрофії лівого шлуночка правого [17]. Значення бівентрикулярного ремоделювання у хворих на ІХС та ГХ підлягає подальшому уточненню та вивченню. Частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТ) сприяють структурно-геометричній перебудові серця [5, 6, 8, 13, 14]. Визначення типів ремоделювання серця та його функціональних можливостей у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ є актуальною проблемою кардіології.

Метою дослідження було визначення зв'язку проміж особливостями ремоделювання серця, його хронотропною активністю, пресорними ритмами у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ.

### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктом дослідження були 126 хворих на ІХС в поєднанні з ГХ. Клінічна характеристика даних хворих: 104 (82,5 %) хворих із 126 мали стабільну стенокардію напруження, в тому числі 39 (30,9 %) – II функціонального класу (ФК), 65 (51,6 %) – III ФК. 22 (17,5 %) з ІХС у вигляді кардіосклерозу атеросклеротичного з серцевою недостатністю, в тому числі 9 (7,1 %) в поєднанні з порушенням ритму. ГХ II ст. була супутнім захворюванням у 79 (62,7%) хворих із 126, ГХ III ст., постінфарктним кардіосклерозом – у 47 (37,3%). У 35 (27,7 %) хворих із 126 визначили порушення ритму і провідності серця, в тому чи-

слі пароксизмальну фібриляцію передсердь – у 10 (7,9 %), постійну фібриляцію передсердь – у 8 (6,3 %), надшлуночкову екстрасистолію – у 4 (3,2 %), шлуночкову екстрасистолію – у 3 (2,4 %), шлуночкову бігемінію – у 2 (1,6 %) , поєднання політопної шлуночкової і надшлуночкової екстрасистолії – у 8 (6,3 %). ХСН визначали за критеріями та класифікацією Українського наукового товариства кардіологів (2007): у 69 (54,8 %) хворих із 126 спостерігалася ХСН I ст. за М.Д. Стражеском, В.Х. Василенком, II функціонального класу (ФК) за Нью-Йоркською асоціацією кардіологів; у 50 (39,6 %) – СН II А, ФК III; у 4 (3,2 %) – СН II Б, ФК III; у 3 (2,4 %) – СН III, ФК IV. Вік досліджених  $60,1 \pm 0,82$ ;  $9,22$ ;  $58,46$ – $61,71$  (M $\pm$ SEM; SD; 95% CI), максимум – 84, мінімум – 43 рік. За статтю – 91 (72,2 %) чоловіків та 35 (27,8 %) жінок.

Контрольна група складалась із 34 практично здорових осіб з ехокардіографічним дослідженням серця. Вік досліджених  $56,38 \pm 1,24$ ;  $7,24$ ;  $53,86$ – $58,91$  (M $\pm$ SEM; SD; 95% CI), максимум – 73, мінімум – 45 рік, серед них 19 (55,9 %) чоловіків та 15 (44,1 %) жінок.

Для встановлення діагнозу використовували загальноклінічні, лабораторно-біохімічні та інструментальні методи. Ехокардіоскопічно визначали морфо-функціональні зміни серця [1]. На підставі даних індексів маси міокарду ЛШ (ІММЛШ) та відносної товщини стінок (ІВТ) виділяли наступні геометричні типи ЛШ: 1) нормальна геометрія (ІММЛШ $\leq$ N, ІВТ $<0,45$ ); 2) концентричне ремоделювання (відносно потовщення стінок при нормальній ММЛШ: ІММЛШ $\leq$ N, ІВТ $\geq 0,45$ ); 3) концентрична гіпертрофія (збільшення ММЛШ і відносної товщини стінок: ІММЛШ $>$ N, ІВТ $\geq 0,45$ ); 4) ексцентрична гіпертрофія (збільшення ММЛШ при нормальній або

Стаття є фрагментом планової НДР ВДНЗУ "УМСА" на тему «Значення прозапальних, проаритмічних, дисметаболических факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця: діагностика, лікування» (№ державної реєстрації 0106U001649).

знижений відносній товщині стінок: (ИММЛШ>N, ІВТ<0,45) [5, 16]. Верхньою межею ІММ ЛШ використовували значення по De Simone: 104 г/м<sup>2</sup> для жінок та 117 г/м<sup>2</sup> для чоловіків [5, 12].

За даними кінцево-діастолічного розміру правого шлуночка (КДР ПШ) визначали такі типи ремоделювання: переважання лівошлуночкового - з КДР ПШ до 2,3 см, бівентрикулярний тип з КДР ПШ менше 2,6 см, бівентрикулярний варіант з КДР ПШ, що дорівнював 2,6 см або більше [7].

Проводили цілодобове моніторування електрокардіограми та артеріального тиску, проводилось за допомогою амбулаторного моніторування за системою «Кардіотехніка 4000АТ», «Кардіотехніка 04-АД-3» («ИНКАРТ», Росія) [2].

Статистичний аналіз включав двохвибірковий t критерій Стьюдента та його непараметричний аналог Манн-Whitney U (MW) для двох незалежних вибірок варіабельностей. Нормальність розподілу варіацій перевіряли за результатами однофакторного тесту Kolmogorov-Smirnov з корекцією за Lilliefors, W тесту Shapiro-Wilks (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989-2004).

#### Результати та їх обговорення

Для хворих на ІХС в поєднанні з ГХ характерне збільшення лінійних та об'ємних показників ЛШ, що призводить до функціонального ремоделювання, в тому числі електрофізіологічного (табл. 1).

Таблиця 1

Значення лінійно-об'ємних показників ЛШ у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ (M±SEM; SD; 95 % CI; Med; Q)

| Показники                          | Групи досліджених   |   |
|------------------------------------|---|---|
|                                    | Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ (n = 126)   | Контрольна група (практично здорові, n = 34)  |
| Кінцево-діастолічний розмір ЛШ, см | 5,95±0,05; 0,6; (5,84-6,05); 5,95; (5,6-6,2); непараметричний за Kolmogorov-Smirnov Pks=0,0001; PMW=0,0001        | 5,61±0,04; 0,25; (5,52-5,69); 5,65; (5,58-5,72); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,003              |
| Кінцево-систолічний розмір ЛШ, см  | 4,33±0,06; 0,68; (4,21-4,45); 4,2; (3,9-4,7); непараметричний за Kolmogorov-Smirnov Pks=0,0001; PMW=0,0001        | 3,57±0,04; 0,23; (3,49-3,65); 3,6; (3,48-3,73); параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,079; Pst=0,0001     |
| Кінцево-діастолічний об'єм ЛШ, мл  | 179,83±3,71; 41,67; (172,48-187,18); 180; (154-194); непараметричний за Kolmogorov-Smirnov Pks=0,0001; PMW=0,0001 | 154,09±2,66; 15,51; (148,68-159,5); 156,5; (151,5-161,5); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,009     |
| Кінцево-систолічний об'єм ЛШ, мл   | 88,71±3,72; 38,34; (81,96-95,48); 79; (66-102); непараметричний за Kolmogorov-Smirnov Pks=0,0001; PMW=0,0001      | 53,21±1,39; 8,12; (50,37-56,04); 54; (49,25-58,75); параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,149; Pst=0,0001 |

Примітка: M – середня, SEM – стандартна похибка; SD – стандартне відхилення, 95% CI – 95% довірчі інтервали для середньої; Med – медіана; Q – нижні та верхні квартилі; Pks – визначення типу розподілу варіабельності за тестом Kolmogorov-Smirnov, Psw – за Shapiro-Wilk. PMW – різниця між групами за даними непараметричного еквіваленту до двохвибіркового t тесту Ст'юдента – тест Манн-Whitney (MW), Pst – вірогідність різниці за двохвибірковим t – критерієм Ст'юдента для двох незалежних вибірок варіабельностей хворих на ІХС в поєднанні з ГХ від здорових осіб контрольної групи.

Ремоделювання ЛШ включає також потовщення міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ (M±SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 1,18±0,02 см; 0,21; (1,15-1,22); 1,2; (1-1,3); непараметричний за Kolmogorov-Smirnov Pks=0,001; PMW=0,0001 та 1,13±0,01 см; 0,15; (1,1-1,15); 1,1; (1-1,2); непараметричний за Kolmogorov-Smirnov Pks=0,0001; PMW=0,003) у порівнянні з контрольною групою (M±SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 1,08±0,01 см; 0,09; (1,05-1,11); 1,1; (1-1,1); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,002 та 1,05±0,01 см; 0,08; (1,02-1,08); 1,1; (1-1,1); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,0001).

Поєднання ІХС та ГХ призводить до збільшення маси міокарда ЛШ (ММ ЛШ), що на початку є проявом пристосування серцево-судинної системи до існуючої патології з послідуною декомпенсацією (M±SEM, SD; 95% CI; Med; Q: ММ ЛШ по Teicholz у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ - 277,5±4,7 г; 52,8; (268,19-286,81); 272,5; (245,25-307); непараметричний за Kolmogorov-Smirnov Pks=0,021; PMW=0,0001, а в контрольній групі - 211,56±3,69 г; 21,51; (204,05-219,06); 217; (202,5-225,25); непараметричний за Shapiro-Wilk

Psw=0,015), відповідно ММЛШ по Devereux (M±SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 346,73±8,25 г; 92,6; (330,41-363,06); 336; (292,5-399); непараметричний за Kolmogorov-Smirnov Pks=0,04; PMW=0,0001 та 231,91±5,7 г; 33,23; (220,32-243,5); 240,5; (213-251,75); параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,108; Pst=0,0001).

Патофізіологічне ремоделювання ЛШ у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ характеризується зменшенням ударного об'єму ЛШ та фракції викиду (M±SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 90,33±2,38 мл; 26,68; (85,63-95,04); 92; (75-110); параметричний за Kolmogorov-Smirnov Pks=0,2; Pst=0,001 та 51,92±0,98 %; 10,98; (49,98-53,85); 53,5; (44,88-60); непараметричний за Kolmogorov-Smirnov Pks=0,001; PMW=0,0001) на відмінну від контрольної групи (M±SEM, SD; 95% CI; Med; Q: 100,41±1,77; 10,3; (96,82-104); 102,5; (98,75-106); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,0001; PMW=0,024 та 64,91±0,62 %; 3,6; (63,65-66,17); 65; (64-62,25); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,003).

Відображенням включення лівого передсердя та ПШ в ремоделювальний процес є ознаки їх збільшення у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ

( $M \pm SEM$ , SD; 95% CI; Med; Q: 3,78 $\pm$ 0,06 см; 0,64; (3,67-3,89); 3,8; (3,4-4,13); непараметричний за Kolmogorov-Smirnov Pks=0,0001; PMW=0,0001 та 2,82 $\pm$ 0,04 см; 0,46; (2,74-2,9); 2,7; (2,5-3,1); непараметричний за Kolmogorov-Smirnov Pks=0,0001; PMW=0,0001) у порівнянні з контрольною групою ( $M \pm SEM$ , SD; 95% CI; Med; Q: 3,27 $\pm$ 0,05 см; 0,31; (3,16-3,38); 3,35; (3-3,5); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,009 та 2,28 $\pm$ 0,02 см; 0,14;

(2,23-2,33); 2,3; (2,2-2,3); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,001).

Хронотропна активність серця відрізнялась у хворих на ІХС в залежності від стадії супутньої ГХ. Збільшення середньої денної, нічної та мінімальної нічної ЧСС було характерною ознакою у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ III ст. на відмінну від тих, хто мав ГХ II ст. (табл. 2).

ТАБЛИЦЯ 2

Хронотропна активність у хворих на ІХС в залежності від стадії супутньої ГХ ( $M \pm SEM$ ; SD; 95% CI; Med; Q)

| Показники ЧСС:   | Хворі на ІХС в поєднанні з ГХ   |  |
|------------------|---|--|
|                  | II ст. (n = 79)   | III ст. (n = 47)   |
| середня денна    | 73,55 $\pm$ 1,9; 15,01; (69,74-77,36); 73,5; (62-80,25); непараметричний за Kolmogorov-Smirnov Pks=0,021; PMW=0,031 | 80,09 $\pm$ 2,29; 13,38; (75,42-84,79); 77,5; (71,5-89); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,521               |
| середня нічна    | 61,15 $\pm$ 1,2; 10,43; (58,75-63,55); 61; (54-64); параметричний за Kolmogorov-Smirnov Pks=0,083                   | 68,89 $\pm$ 1,49; 9,94; (61,86-67,91); 64,5; (58,25-69,75); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,035; PMW=0,036 |
| мінімальна нічна | 52,55 $\pm$ 1,2; 9,5; (50,13-54,96); 51; (46-58,5); параметричний за Kolmogorov-Smirnov Pks=0,2; Pst=0,043          | 57,47 $\pm$ 1,66; 9,67; (54,1-60,85); 56; (51,75-60,25); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,0001; PMW=0,034;  |

Примітка: *M* – середня, *SEM* – стандартна похибка, *SD* – стандартне відхилення, *95% CI* – 95% довірчі інтервали для середньої; *Med* – медіана; *Q* – нижні та верхні квартилі; *Pks* – визначення типу розподілу варіабельності за тестом Kolmogorov-Smirnov, *Psw* – за Shapiro-Wilk. *PMW* – різниця між групами за даними непараметричного еквіваленту до двохвибіркового *t* тесту Ст'юдента – тест Манн-Уїтні (*MW*), *Pst* – вірогідність різниці за двохвибірковим *t* – критерієм Ст'юдента для двох незалежних вибірок.

Максимальний денний діастолічний АТ та його приріст були суттєво більшими у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ III ст. ( $M \pm SEM$ , SD; 95% CI; Med; Q: 109,59 $\pm$ 4,37 мм рт.ст.; 25,51; (100,69-118,49); 108,5; (94,5-129,25); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,001 та 52 $\pm$ 3,59; 20,96; (44,69-59,31); 49,5; (37,75-62); параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,101; Pst=0,002) у порівнянні з тими, хто мав ГХ II ст. ( $M \pm SEM$ , SD; 95% CI; Med; Q: 101,15 $\pm$ 2,37 мм рт.ст.; 18,64; (96,41-105,88); 100; (95,75-114,25); непараметричний за Kolmogorov-Smirnov Pks=0,002; PMW=0,034 та 39,89 $\pm$ 2,06; 16,23; (35,79-44,01); 38; (27-47); непараметричний за Kolmogorov-Smirnov Pks=0,031; PMW=0,007).

За типом ремоделювання серця хворі на ІХС в поєднанні з ГХ розподілились таким чином: лівошлуночковий тип ремоделювання - у 3 (2,4%) із 126, бівентрикулярний – з КДР ПШ менше 2,6 см - 43 (34,1%) із 126, бівентрикулярний варіант з КДР ПШ, що дорівнював 2,6 см або більше - 77 (63,5%) із 126.

У дослідженої групи відмічали наступні геометричні типи за ступенем ремоделювання ЛШ: ексцентрична гіпертрофія у 89 (70,63%) хворих, концентрична гіпертрофія – 27 (21,43%), концентричне ремоделювання – 10 (7,94%), що підтверджується іншими літературними даними [5, 6]. Переважання ексцентричної гіпертрофії у даних хворих обумовлено збільшенням після інфаркту міокарду розміру ЛШ, що призводить до об'ємного переважання серця та супроводжується розвитком адаптивної тоногенної дилатації, наростанням м'язової маси без потовщення стінки ЛШ [4, 6, 8, 12, 15].

В результаті нашого дослідження у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ встановлено збільшення ЧСС, максимального денного діастолічного АТ та його приросту в залежності від стадії ГХ, що обумовлено підвищенням активності симпатичного відділу нервової системи, що призводить до розладу центральних механізмів регуляції кровообігу, змін чутливості барорецепторів, порушення зворотного захвату норадреналіну з синаптичної щілини [9, 10]. Найбільш вираженою є несприятлива дія катехоламінів на ендотелію, що проявляється в гальмуванні синтезу NO та посиленні утворення ендотеліна-I, який призводить до підвищення загального периферичного опору [9, 10].

Отже, морфологічне, патофізіологічне та патоелектричне ремоделювання серця є складовими динаміки патологічних процесів у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ.

### Висновки

1. Патогноманічними ознаками для хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою є збільшення лінійно-об'ємних показників лівого шлуночка та передсердя, товщини стінок та маси міокарда лівого шлуночка, зниження фракції викиду, що відображає морфологічне, патофізіологічне, патоелектричне ремоделювання серця.

2. Для хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою характерні такі типи ремоделювання: лівошлуночковий – 2,4 %, бівентрикулярний – 97, 6 %, в тому числі з дилатацією обох шлуночків – 63,5 %. Структурні зміни лівого шлуночка представлено концентри-

чним ремоделированием – 7,94 %, эксцентричною – 70,63 % та концентричною гіпертрофією – 21,43 %.

3. Хронотропна активність серця, максимальний денний діастолічний артеріальний тиск та його приріст у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою залежать від стадії гіпертонічної хвороби.

#### Перспективи подальших досліджень

Отримані результати мають свій подальший розвиток для встановлення структурно-геометричних змін серця, його залежності від хронотропної активності, пресорних ритмів у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

#### Література

1. Абдуллаев Р. Я. Клиническая эхокардиография при ишемической болезни сердца / Р. Я. Абдуллаев. – Х.: Факт, 2001. – 240 с.
2. Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование / Макаров Л. М. – М.: Медпрактика, 2000. – 217с.
3. Медведев В. В. Гипертрофия миокарда левого желудочка у больных среднего возраста с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца и ожирением: динамика под влиянием длительной комбинированной терапии с использованием бетаксолола / В. В. Медведев, Т. В. Богослав // Укр. кардіол. журнал. – 2004. – № 5. – С. 24 – 45.
4. Нечесова А. И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / А. И. Нечесова, И. Ю. Коробко, Н. И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 45 – 53.
5. Козина А.А. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка в зависимости от вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / А. А. Козина, Ю. А. Васюк, Е. Н. Ющук [и др.] // Артер. гипертензия. – 2003. – Т. 9, № 4. – С. 21 – 27.

6. Следзевская И.К. Ремоделирование левого желудочка и прогноз течения ишемической болезни сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от наличия артериальной гипертензии / И. К. Следзевская, Л. Н. Бабий, С. Ю. Савицкий [и др.] // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 2. – С. 14 – 17.
7. Струтынский А. В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация / А. В. Струтынский. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 208 с.
8. Ташук В. К. Особливості електро- та ехокардіографічних проявів гіпертрофії лівого шлуночка / В. К. Ташук І. Т. Найда. // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, № 3. – С. 3 – 9.
9. Шляхто Е. В. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Артериал. Гипертензия. – 2003. – № 9 (3). – С. 81 – 88.
10. Электрокардиографические методы выявления факторов риска жизнеопасных аритмий и внезапной сердечной смерти при ИБС. Доказательная медицина: [учебное пособие для врачей] // В. В. Попов, А. Э. Радзевич, М. Ю. Князева [и др.] – М.: ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава. – 2007. – 180 с.
11. Berkin K. E. Essential hypertension: the heart and hypertension / K. E. Berkin., S. G. Ball // Hypertension. – 2001. – V. 86. – P. 467 – 475.
12. De Simone G. Concentric or eccentric hypertrophy: how clinically relevant is the difference? / G. De Simone // Hypertension. – 2004. – V. 43. – P. 714.
13. Cunha D. M. Echocardiographic assessment of the different left ventricular geometric patterns in hypertensive patients / D. M. Cunha, A. B. Cunha, W. A. Martins [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. – 2001. – V. 76 (Suppl. 1). – P. 15 – 28.
14. Fox K. For the Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease / K. Fox, J. S. Borer, J. Camm [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2007. – V. 50. – P. 823 – 830.
15. Muiresan M. L. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients / M. L. Muiresan, M. Salvetti, C. Monteduro [et al.] // Hypertension. – 2004. – V. 43. – P. 731 – 738.
16. Ganau A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1992. – V. 19. – P. 1550 – 1558.
17. Cuspidi C. Prevalence and clinical correlates of right ventricular hypertrophy in essential hypertension / Cuspidi C., Negri F., Giudici V. [et al.] // Hypertension. – 2009. – V. 27, Issue 4. – P. 854 – 860.

#### Резюме

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА, ХРОНОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ, ПРЕССОРНЫХ РИТМОВ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Кудря И. П.

Ключевые слова. Ремоделирование сердца, хронотропная активность.

Целью исследования было определение связи между особенностями ремоделирования сердца, его хронотропной активностью, пресорными ритмами у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью. Объектом исследования были 126 больных с выше упомянутой патологией. Проводили эхокардиоскопию, круглосуточное мониторирование электрокардиограммы и артериального давления. Патогномическими признаками для больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью является увеличение линейно-объемных показателей левого желудочка и предсердия, толщины стенок и массы миокарда левого желудочка, снижение фракции выброса, которые отражают морфологическое, патофизиологическое, патоэлектрическое ремоделирование сердца. Для данной патологии характерными есть следующие типы ремоделирования: левожелудочковой - 2,4%, бивентрикулярный - 97, 6%, в том числе с дилатацией обоих желудочков - 63,5%. Структурные изменения левого желудочка представлено концентрическим ремоделированием - 7,94%, эксцентрической - 70,63% и концентрической гипертрофией - 21,43%. Хронотропная активность сердца, максимальное дневное диастолическое артериальное давление и его прирост у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью зависят от стадии гипертонической болезни.

#### Summary

CHARACTERISTICS OF HEART REMODELING, CHRONOTROPIC ACTIVITY, PRESSOR RHYTHMS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE IN COMBINATION WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Kudrya I. P.

Key words: heart remodeling, chronotropic activity.

The study was aimed to determine the correlation between the characteristics of heart remodeling, heart chronotropic activity and pressor rhythms in patients with ischemic heart disease in combination with essential hypertension. 126 patients with above mentioned pathology were the object of the study. They were carried cardiac ultrasound scanning, twenty-four-hour ECG monitoring and blood pressure control. Pathogno-

monic symptoms for the patients were the linear increase in volume indicators of the left ventricle and atrium, the wall thickness and left ventricular mass, decreased ejection fraction, reflecting the morphological, pathophysiological, pathoelectrical remodeling of the heart. This pathology was characterized by the following types of remodeling: left ventricular - 2,4%, biventricular - 97, 6%, including dilatation of both ventricles - 63,5%. Structural changes of left ventricular were characterized by concentric remodeling (7,94%), eccentric one (70,63%), and by concentric hypertrophy (21,43%). Chronotropic activity of the heart, the maximum day-time diastolic blood pressure and its increase in patients with ischemic heart disease in combination with hypertension depended on the stage of hypertension.

УДК 616.366 – 002.1 – 089

**Кучеренко Д.О., Лисенко Б.П., Малик С.В., Лисенко Р.Б.**

### **АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГОСТРИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ**

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

*Проаналізовано лікування 85 хворих в післяопераційному періоді з гострим холециститом. Вік хворих коливався від 26 до 82 років, серед яких жінок було 62, чоловіків - 23. 26 хворим зашивання ложа жовчного міхура не виконувалося взагалі, 27 хворим виконувалося зашивання ложа зетподібним швом, 32 за запропонованою нами методикою. Порівняння методик зашивання ложа вказує на те, що застосування запропонованого способу дозволяє зменшити кількість післяопераційних ускладнень.*

Ключові слова: гострий холецистит, лікування, післяопераційний період.

Гострий холецистит і на теперішній час є актуальною проблемою клінічної хірургії, що обумовлюється затрудненістю і несвоєчасністю діагностики, тяжкістю клінічного перебігу, розвитком численних ускладнень, часом малозадовільних результатів хірургічного лікування [1,2].

Необхідно взяти до уваги ті ускладнення, що виникають у післяопераційному періоді: підтікання жовчі, довготривале серозне виділення з підпечінкового простору, тривале нахождение дренажів в черевній порожині [4], які значною мірою впливають на перебіг післяопераційного періоду. Оскільки своєчасно виконане оперативне втручання є одним з важливих моментів вирішення питання, має велике значення обробка ложа жовчного міхура шляхом зашивання, яка забезпечує адекватний гемостаз та практично виключає підтікання жовчі та зменшує частоту післяопераційних ускладнень в зоні операції [3,9]. Це і було поставлено за мету роботи.

Мета дослідження. Покращити результати лікування хворих на гострий холецистит шляхом розробки та впровадження методики зашивання ложа жовчного міхура за оригінальною методикою.

Матеріали і методи дослідження. Проведено аналіз перебігу післяопераційного періоду 85 хворих з деструктивними формами гострого холециститу. Вік хворих коливався від 26 до 82 років, серед яких жінок було 62, чоловіків - 23.

26 хворим зашивання ложа жовчного міхура не виконувалося взагалі, 27 хворим виконувалося зашивання ложа зетподібним швом, 32 за запропонованою нами методикою, на що подано заявку на Патент України. Спосіб виконували наступним чином:

Лапаротомія – верхньосерединним або розрізом по правому підребер'ю. Відкривають доступ до печінки, жовчного міхура та

магістральних жовчовивідних проток, створюють адекватну експозицію операційного поля, виділяють елементи трикутника Кало. Виконують основний оперативний прийом – холецистектомію. Виконують зашивання ложа жовчного міхура: в нижній частині ложа накладання кетгутової нитки на атравматичній голці з підхватом самої капсули печінки, під які підводять частину колагенової пластини та притискають тупфером до ложа, після чого зав'язують накладений шов, один з кінців нитки береться на затискач, інший заряджається в голку, накладається спіралеподібний шов від нижньої частини ложа з захватом паренхіми та капсули печінки та виломом в верхній частині ложа, затягується та береться на затискач, другий кінець нитки заряджається в голку, накладається спіралеподібний шов в тому ж напрямку але з захватом самої капсули печінки і виконується рядом з першою ниткою, підтягується, після чого обидві нитки зав'язуються. В підпечінковий простір підводять дренажі через контрапертуру в правому підребер'ї. Пошарово зашивають операційну рану.

### **Результати досліджень**

У хворих, у яких в ході оперативного втручання не виконувалося зашивання ложа взагалі, спостерігалось в післяопераційному періоді підтікання жовчі, тривале виділення серозного ексудату, знаходження дренажів в черевній порожині до 5 діб. У хворих, у яких зашивали ложе жовчного міхура зетподібним швом, підтікання жовчі майже не було, але виділення з підпечінкового простору спостерігалось довгий час, дренажі в середньому видалялись на 5 добу. За запропонованою нами методикою в післяопераційному періоді підтікання жовчі не було у жодного хворого, серозне виділення спостерігалось

максимум до 3 діб, дренажі видалялися після появи у хворих перистальтики та відходження газів, ускладнень з боку оперативного втручання та післяопераційної рани не було.

### Висновки

По запропонованому способу проліковано 32 хворих з деструктивними формами гострого холецистити. Післяопераційних ускладнень не було. В той же час 26 хворим, яким не виконувалося зашивання ложа жовчного міхура, у 4 хворих в післяопераційному періоді спостерігалися ускладнення: підтікання жовчі по дренажу та у пов'язку – у 3 хворих, двом виконана релапаротомія, у двох довгий час підтікання жовчі. Хворим, яким проводилося зашивання ложа зедподібним швом (27), спостерігалось підтікання жовчі по дренажу та в пов'язку у 3 хворих, довге знаходження дренажів у черевній порожнині у 1 хворого.

Таким чином, порівняння методик зашивання ложа вказує на те, що застосування запропонованого способу дозволяє зменшити кількість післяопераційних ускладнень.

### Література

1. Барсуков В.С. К патоморфологии печени при желчно-каменной болезни / В.С.Барсуков, А.А.Должиков // Морфогенез и регенерация. - Курск.-1999.-С.10-11.
2. Батвинков Н.И. Функциональное состояние печени при воспалительных заболеваниях желчного пузыря и желчнокаменной болезни / Н.И.Батвинков, Л.И.Нефедов, К.А.Фомин // Клініч. хірургія. - 1993. - №5. - С. 53-60.
3. Бебуришвили А.Г. Эволюция подходов к хирургическому лечению осложненного холецистита / А.Г.Бебуришвили, А.В.Быков, Е.Н.Зюбина Н.Ш.Бурчуладзе // Хирургия. - 2005. - №1. - С.43 - 47.
4. Виноградов В.В. Непроходимость желчных путей / Виноградов В.В., Зима П.И., Кочишвили В.И. - М.: Медицина, 1977. - 240 с.
5. Гальперин Э.И. Руководство по хирургии желчных путей / Э.И.Гальперин, П.С. Ветшев. - М.: Издательский дом Видар-М., 2006. - 586 с. - с. 158.
6. Королев Б.А. Экстренная хирургия желчных путей / Б.А. Королев, Д.А. Пиковский. - М.: Медицина, 1990. - 240с. - 150с.
7. Подымова С.Д. Болезни печени / Подымова С.Д. - М.: Медицина, 1993. - 544с.
8. Шалимов А.А. Хирургия печени и желчевыводящих путей / А.А.Шалимов, С.А.Шалимов, М.Е.Ничитайло, Б.Н.Доманский - К.: Здоровья, 1993. - 512 с.
9. Шалимов А.А. Хирургия поджелудочной железы / А.А.Шалимов, С.А.Шалимов, М.Е.Ничитайло, А.П.Радзиховский - К., 1997. - 560 с.
10. Дмитренко Н.П. Український хіміотерапевтичний журнал / Н.П.Дмитренко, Т.О.Кишко, С.Г.Шандренко - К.: ТОВ «ВЕЛЕС», 2008 № 1-2. - 141 с.
11. Gitlin N. Hepatic encephalopathy / N.Gitlin // Hepatology: a textbook of liver disease. V. 1. - Philadelphia.: W.B.S., 1996. - P. 605-617.
12. Lillemoe K.D. Surgical treatment of biliary tract infections / K.D.Lillemoe // Am. Surg. - 2000. - V. 66, № 2. - P. 138-144.

### Реферат

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Кучеренко Д.А., Лысенко Б.Ф., Малик С.В., Лысенко Р.Б.

Ключевые слова: острый холецистит, лечение, послеоперационный период.

Проанализировано лечение 85 больных в послеоперационном периоде с острым холециститом. Возраст больных составил от 26 до 82 лет, среди которых женщин было 62, мужчин – 23. 26 больным ушивание ложа желчного пузыря не производилось, 27 больным производилось ушивание ложа зетообразным швом, 32 по предложенной нами методике. Сравнение методик ушивания ложа указывает на то, что применение предложенного способа позволяет уменьшить количество послеоперационных осложнений.

### Summary

ACTUAL APPROACHES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS

Kucherenko D.A., Lysenko B.F., Malik S.V., Lysenko R.B.

Key words: acute cholecystitis, treatment, postoperative period.

There has been analyzed the treatment of 85 patients with acute cholecystitis during postoperative period. The age of patients varies from 26 to 82 years, 62 patients are women, and 23 - men. 26 patients have not been carried out the closure of the gallbladder bed, while 27 patients have been done the closure by Z-like suture, and 32 patients have been done the closure according to our own technique. The application of this technique results in the minimization of postoperative complications.

УДК 617.55 – 007.43 – 089.168:616.211 – 008.4 – 07

**Лавренко Д.О.**

## **МОНІТОРИНГ ПОКАЗНИКІВ ГАЗОВОГО СКЛАДУ КРОВІ В ДІАГНОСТИЦІ ДИХАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ВЕНТРАЛЬНИХ ГРИЖ З ОЖИРІННЯМ**

Вищий державний навчальний заклад України „Українська медична стоматологічна академія” м.Полтава

*В умовах хірургічного відділення лікувального закладу м. Полтава за період 2004-2008 рік проліковано 106 хворих з вентральними грижами та ожирінням. З них 11 (10,3%) чоловіків, 95 (89,6%) жінок. Середній вік пацієнтів складав 53 роки. У 47 хворих застосовували запропоновану градацію вибору пластик: аутопластику при ІДЧС до 5%, метод "sublay" при ІДЧС від 5 до 15%, метод "inlay" – змушено використовували при дефіциті тканин у ділянці грижового дефекту з ІДЧС >15%. Запропонована градація використання різновидів пластик супроводжувалась відсутністю патологічних змін з боку кислотно – лужового стану крові в досліджувальних періодах.*

Ключові слова: вентральні грижі, ожиріння, внутрішньочеревний тиск, внутрішньочеревна гіпертензія, індекс дефекту черевної стінки, дихальні розлади.

### **Вступ**

Незважаючи на певні успіхи в герніології за останні роки, частота рецидивів та рівень післяопераційної летальності при лікуванні вентральних гриж (ВГ) у пацієнтів з ожирінням залишається досить високим [1,5,7,11]. Лікування і реабілітація таких хворих дотепер представляє досить складну і актуальну проблему, що пов'язано з розвитком дихальних розладів [3,4,6,10]. При данному патологічному стані комплекс життєзабезпечення організму не є повноцінним в зв'язку з відсутністю фізіологічного газообміну, що пояснюється недостатнім транспортом кисні (O<sub>2</sub>) до тканин, та неадекватним виведенням вуглекислого газу (CO<sub>2</sub>). Порушення механізму газообміну неминуче призводить до виникнення гіпоксії, гіперкапнії, та гіпоксемії [2,6,8,9,11]. Вважаємо, що розвиток дихальних розладів пов'язаний з неадекватним використанням того чи іншого виду абдомінопластики, що спричиняє зменшення об'єму черевної порожнини з виникненням внутрішньочеревної гіпертензії (ВЧГ) та послідувочої дихальної дисфункції у відповідь як результат.

Мета дослідження: покращити результати лікування хворих з ВГ та ожирінням шляхом етапного моніторингу газового складу крові, що дозволяє вчасно діагностувати розвиток дихальної дисфункції і об'єктивізувати вибір методу пластики грижового дефекту за умов виключення розвитку в післяопераційному періоді ВЧГ.

### **Матеріали та методи**

В умовах хірургічного відділення багатопрофільного лікарняного закладу м. Полтава для реалізації поставленої мети нами досліджено за період 2004-2008 років 106 хворих. Чоловіків було 11 (10,3%), жінок - 95 (89,6%). Середній вік пацієнтів становив 53 роки. Головним етіологічним критерієм появи ВГ стали оперативні втручання: на органах системи травлення 25 (23,5%); гінекологічні операції 22 (20,7%); урологічні операції 5 (4,7%); операції з приводу онкопатології 6 (5,6%); лапаротомія (діагностична, травма живота) 7 (6,7%); первинні операції з приводу первинних гриж (пупочні, білої лінії живота) 12 (11,4%); а та-

кож операції з приводу рецидивних вентральних гриж 21 (19,8%). Решту від загальної кількості становили спонтанні грижі - 8 (7,5%): пупкові грижі 5 (4,7%), та грижі білої лінії живота 3 (2,8%). Для визначення ступеню ожиріння використовували класифікацію за індексом маси тіла (ІМТ) – індекс Кетле. Таким чином: Іст.- 52 (49,1%) хворих, ІІст.-29 (27,3%), ІІІст.- 25 (23,6%).

У всіх хворих визначався індекс дефекту черевної стінки (ІДЧС) по запропонованій нами методиці (патент України на корисну модель № 30403), що дозволяє достовірно відображати дефіцит передньої черевної стінки в залежності від розміру грижового дефекту. Для виявлення ВЧГ, шляхом контролю внутрішньочеревного тиску (ВЧТ), у хворих використовували непрямий метод вимірювання тиску в сечовому міхурі [2,5,8,9,10,11] в динаміці.

Серед досліджуваних параметрів, які досконало відображають наявність чи відсутність дихальних порушень, використовували показники сатурації (SaO<sub>2</sub>), отримані шляхом використання мобільного пульсоксиметра. Показники рівня рН крові, парціальний тиск вуглекислого газу (PCO<sub>2</sub>), та парціальний тиск кисню (PO<sub>2</sub>), отримані при використанні стаціонарного газового аналізатору. Дослідження проводилось в динаміці в післяопераційному періоді на першу та другу добу з урахуванням доопераційного стартового показнику, при умові наявності самостійного дихання та відсутності кисневої підтримки.

### **Результати дослідження**

Усім 106 хворим виконані радикальні хірургічні втручання з використанням як аутогерніопластичних методик, так і аллогерніопластики, які були поєднані з дермоліпектомією при умові наявності на це показників (ІМТ > 35) та з урахуванням косметичного фактору. Виконані наступні хірургічні втручання: аутопластика – 37 (34,9%) хворих; аллогерніопластика з розташуванням ендопротезу "sublay" – 58 (54,7%); "inlay" – 11 (10,4%). Для вибору того чи іншого методу пластики у 47 хворих використовували наступну градацію: у хворих з ІДЧС до 5% ми використовували пластику місцевими тканинами –



аутогерніопластику. Такий метод пластики був максимально адекватним у використанні, що дало змогу уникнути в післяопераційному періоді

наявності ВЧГ, яка б потребувала декомпресії. Показники рівня ВЧТ у хворих в динаміці наведені в таблиці №1.

Таблиця №1  
Показники ВЧТ в динаміці при використанні різноманітних методів пластик з урахуванням ВЧТ

| Вид пластики  | ІДЧС (%)       | ВЧТ<br>Інтраопераційно (мм.рт.ст.) | ВЧТ<br>через 24 год<br>(мм.рт.ст.) | ВЧТ<br>через 48 год<br>(мм.рт.ст.) |
|---------------|----------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Ауто пластика | до 5<br>(n=14) | 6,42±0,54                          | 8,35±0,77                          | 5,28±0,61                          |
| „Sub Lay”     | 5-15<br>(n=21) | 5,80±0,48                          | 7,10±0,64                          | 5,4±0,58                           |
| „In Lay”      | >15<br>(n=12)  | 4,58±0,37                          | 6,16±0,54                          | 4,9±0,33                           |

При ІДЧС від 5% до 15%, використовували аллогерніопластику з ретромускулярним розміщенням протезу "sublay", оскільки цей варіант найбільш фізіологічний і забезпечує надійну пластику передньої черевної стінки без змін ВЧТ у наведеної категорії хворих.

Решта хворих, у яких ІДЧС становив >15 %, були прооперовані по методиці "in lay". Цей метод застосовували при складних пластиках, за умов наявності грижового дефекту гігантського розміру. Даний вид пластики є вимушеним і використовувався при відсутності достатнього об-

сягу власних тканин черевної стінки та грижового мішка, для розташування імплантату "sublay", за умов герметизації органів черевної порожнини.

Для підтвердження адекватності градації використання методик пластики черевної стінки при умові моніторингу ВЧТ нами проведений аналіз кислотно – лужового стану крові шляхом дослідження газового складу і кислотно-лужної рівноваги. Отримані показники наведені в наступній таблиці №2.

Таблиця №2  
Дослідження газового складу і кислотно-лужної рівноваги крові у хворих з урахуванням ІДЧС

| Вид пластики  | ІДЧС (%)       | Години дослідження       | СаО2               | pH                  | РСО2               | РaО2               |
|---------------|----------------|--------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Ауто пластика | до 5<br>(n=14) | 1. До операції           | 99,2±7,17          | 7,39±0,009          | 44,1±3,48          | 92,1±9,06          |
|               |                | 2. Через 24 год<br>Р 1-2 | 98,6±8,31<br>>0,25 | 7,38±0,006<br>>0,25 | 43,3±3,38<br>>0,25 | 90,6±8,72<br>>0,25 |
|               |                | 3. Через 48 год<br>Р 1-3 | 99,6±10,1<br>>0,25 | 7,40±0,007<br>>0,25 | 38,7±2,71<br>>0,25 | 97,6±9,83<br>>0,25 |
| „Sub Lay”     | 5-15<br>(n=21) | 1. До операції           | 99,4±8,04          | 7,38±0,008          | 43,3±4,71          | 90,6±9,86          |
|               |                | 2. Через 24 год<br>Р 1-2 | 98,3±8,33<br>>0,25 | 7,37±0,007<br>>0,25 | 44,9±5,03<br>>0,25 | 89,2±6,77<br>>0,25 |
|               |                | 3. Через 48 год<br>Р 1-3 | 98,6±8,04<br>>0,25 | 7,39±0,008<br>>0,25 | 39,1±4,11<br>>0,25 | 96,1±6,53<br>>0,25 |
| „In Lay”      | >15<br>(n=12)  | 1. До операції           | 98,7±8,33          | 7,40±0,008          | 43,8±2,38          | 93,1±7,85          |
|               |                | 2. Через 24 год<br>Р 1-2 | 97,9±9,32<br>>0,25 | 7,35±0,009<br>>0,25 | 42,2±3,71<br>>0,25 | 91,1±7,86<br>>0,25 |
|               |                | 3. Через 48 год<br>Р 1-3 | 98,2±8,04          | 7,43±0,008          | 37,6±3,02          | 96,2±8,47          |

У хворих з виконаною аутопластикой при ІДЧС до 5% вірогідних змін СаО2, рН, РСО2 та РaО2 через 24 і 48 годин порівняно з вихідними значеннями не спостерігалось. Використання пластики „Sub Lay” при ІДЧС від 5 до 15% не призводило до вірогідних відхилень від доопераційних значень показників газового складу і кислотно-лужної рівноваги крові. Аллогерніопластика з розміщенням поліпропіленового ендопротезу „In Lay” при ІДЧС >15% не супроводжувалась патологічними відхиленнями в досліджуваних параметрах на першу і другу добу післяопераційного періоду (див. табл. 2).

Відсутність патологічних відхилень в показниках кислотно – лужового складу крові в досліджу-

вані терміни, підтверджує адекватність запропонованого підходу до вибору герніопластик.

### Література

1. Антропова Н.В. Тактика лечения больных послеоперационными грыжами с учётом индекса риска. // Антропова Н.В. Шулуток А.М. // Хирургия. - 1996. - № 6. - С. 45-49.
2. Арий Е.Г. Этиологические предпосылки грыжевой болезни. // Арий Е.Г., Широкопояс А.С., Шпилевой М.С. // Новосибирск: Сиб. мед. ун-т, 2000 – 20 с.
3. Баязитов Н.Р. Эффективность аллопластики при лечении гигантской послеоперационной и рецидивной грыжи живота. / Баязитов Н.Р. // Клиническая хирургия. – 2000. - № 5. – С. 19-21.
4. Везирова З.Ш. Оценка факторов риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений в абдоминальной хирургии. / Везирова З.Ш., Аббасов Ф.Э., Гасанов Ф.Д. // Клин. хирургия. – 2001. - № 12. – С. 43-46.
5. Жебровский В.В. Гигантские послеоперационные вентральные грыжи. // Жебровский В.В., Ильченко Ф.Н., Лукин А.Г., Каминский И.В. // Таврический медико-биологический вестник. - 2000. - № 3-4. - С. 205-211.

6. Жебровский В.В. Хирургия грыж живота и эвентраций. /Жебровский В.В., Мохамед Том Эльбашир – Симферополь: Бизнес-Информ, 2002. – 440 с.
7. Лисенко Р.Б. Хірургічне лікування післяопераційної грижі живота великого розміру у хворих з ожирінням /Лисенко Р.Б.// Клін. хірургія. - 1999. - № 4. - С. 26-29.
8. Яцентюк М.Н. Влияние комплексной предоперационной подготовки на функцию дыхания у больных с большими и огромными грыжами. /Яцентюк М.Н., Фелештинский Я.П. // Клин. хирургия. - 1989. - № 2. - С. 6-9.
9. Bang R.L. Repair of large, multiple, and recurrent ventral hernias an analysis of 124 cases. /Bang R.L. Behbehani A.I. // Europ. J. Surg. - 1997. - V.163 - № 2. - P.107-114.
10. Garcia C. Abdominal compartmental syndrome in non-injured patients. / C .Garcia, F.Parramon, F.Delas, A. Codina [et al.] // Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. – 2000. - №3. – P.126-129
11. Grubben A.C. Pathophysiology and clinical significance of the abdominal compartment syndrome. / A.C.Grubben, A.A.Baardwijk, D.C.Broering, A.G.Hoofwijk.// Zentralbl. Chir. – 2001. - №8. - 605-609

### Реферат

МОНИТОРИНГ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГАЗОВОГО СОСТАВА КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ С ОЖИРЕНИЕМ

Лавренко Д.А.

Ключевые слова: вентральные грыжи, ожирение, внутрибрюшное давление, внутрибрюшная гипертензия, индекс дефекта брюшной стенки, дыхательные расстройства.

В условиях хирургического отделения лечебного учреждения г. Полтава за период с 2004 по 2008 год пролечено 106 больных с вентральными грыжами и ожирением. Из них 11 (10,3%) мужчин, 95 (89,6%) женщин. Средний возраст пациентов составил 53 года. У 47 больных использовали предложенную градацию выбора пластик: аутопластику при ИДБС до 5%, метод "sublay" при ИДБС от 5 до 15%, метод "inlay" – вынуждено использовали при дефиците тканей в области грыжевого дефекта с ИДБС >15%. Предложенная градация использования разновидностей пластик сопровождалась отсутствием патологических изменений со стороны кислотно – щелочного состояния крови в исследуемых периодах.

### Summary

MONITORING OF INDEXES OF BLOOD GAS COMPOSITION IN DIAGNOSTICS OF RESPIRATORY DISTURBANCES UNDER SURGICAL TREATMENT OF VENTRAL HERNIAS IN OBESE PATIENTS

Lavrenko D.O.

Keywords: ventral hernias, obesity, intraabdominal pressure, intraabdominal hypertension, index of abdominal wall defect, respiratory disturbances.

The study has been carried on the 106 obese patients (11 men -10,3%, and 95 women - 89,6%) with ventral hernias treated at the surgical departments of Poltava medical institutions during 2004 - 2008. The mean age of the patients is 53 years old. 47 patients were subjected to the gradation of plasty choice: autoplasty was applied for 5%, "sublay" technique constitutes 5%-15%, "inlay" technique should be applied under the tissue deficiency in the area of hernia defect and constituted less than 15%. Such gradation reduces the pathological changes in the blood acid-base balance in the periods under the observations.

УДК:616-008:616.155.16

**Лавренко А.В.**

### **ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН И С-ПЕПТИД У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, СТРАДАЮЩИХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Высшее государственное учебное заведение Украины

«Украинская медицинская стоматологическая академия» г. Полтава

У всех пациентов с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца отмечено повышение уровня гликозилированного гемоглобина и С-пептида. При этом оба показателя выше у больных с СД2, что свидетельствует как о более высокой степени инсулинорезистентности, так и более высоком уровне секреции инсулина в этой группе больных. Обсуждаются средства, влияющие на молекулярные механизмы развития метаболического синдрома, что является новой стратегией лечения заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом, в том числе ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет, гликозилированный гемоглобин, инсулинорезистентность, метформин, С-пептид.

### Вступление

Метаболическим синдромом (МС) называют симптомокомплекс, наблюдающийся, в основном, у лиц с абдоминальным ожирением, включающий основные факторы риска атеросклероза: дислипидемию атерогенного типа, артериальную гипертензию и спектр нарушений углеводного обмена от гиперинсулинемии до сахарно-

го диабета 2 типа (СД2). МС страдают сотни миллионов людей и их количество растет во всем мире. Параллельно растет заболеваемость, инвалидизация и смертность от ассоциированных с МС патологий: гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС) и мозга (ИБМ) и СД2.

Патофизиологической основой МС является инсулинорезистентность (ИР) – сниженная реа-

кция инсулинзависимых тканей на нормальные концентрации инсулина в крови. Такими тканями являются, преимущественно, печень, мышечная, нервная и жировая ткани [5,9]. Как известно, функция инсулина в печени заключается, главным образом, в торможении образования глюкозы (гликогенолиза и неогликогенеза). В остальных тканях инсулин необходим для переноса глюкозы через клеточную мембрану. При ИР печень секретирует избыточное количество глюкозы, а ткани, потребляющие глюкозу, не поглощают ее. В результате уровень глюкозы в крови должен расти. Однако глюкоза является главным стимулом для синтеза инсулина бета-клетками поджелудочной железы, и тенденция к гипергликемии ведет к гиперинсулинемии – начальной стадии ИР. Эта стадия, по современным данным, может длиться десятки лет, прежде чем секреция инсулина начнет снижаться вследствие деградации бета-клеток, что ультимативно ведет к развитию СД2. Несмотря на определенную ясность в вопросах динамики МС и его роли в сердечно-сосудистой патологии, до сих пор дискуссионным является вопрос о необходимости его медикаментозного лечения и влияния этого лечения на клиническое течение заболеваний, ассоциированных с МС [6,7].

Целью работы является изучение антропометрических показателей, содержания глюкозы, гликозилированного гемоглобина и С-пептида в крови мужчин с явлениями МС и ИБС для выяснения степени ИР и ее связи с клиническим течением ИБС.

## Материалы и методы

В условиях терапевтического отделения многопрофильного лечебного учреждения города Полтавы для достижения поставленной цели нами обследовано за период с 2008 по 2010 год 52 больных. В исследовании принимали участие только мужчины. Средний возраст пациентов составил  $55,6 \pm 1,2$  лет. По клиническим диагнозам пациенты были разделены на две группы: первую группу 28 человек составили больные с наличием ИБС и СД2; вторую - 24 пациента с ИБС без СД2 легкой степени тяжести.

МС диагностирован по модифицированным критериям американской ассоциации кардиологов (АТР III) [14]. СД2 в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2010 года, включающих в качестве критерия уровень гликозилированного гемоглобина  $> 6,5\%$  [13]. Все больные были обследованы общеклинически, что включало: общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ крови на сахар, анализ мочи на сахар, биохимический анализ крови, общий холестерин,  $\alpha$ -холестерин, триглицериды,  $\beta$ -липопротеиды, общие липиды, УЗИ почек, УЗИ сердца, ЭКГ. Все методы были рутинными и направлены на верификацию и установление степени тяжести основного заболевания, а также выявление сопутствующей патологии. Все больные были консультированы кардиологом, эндокринологом, окулистом. По клиническим формам ИБС пациенты распределились следующим образом (таблица 1).

Таблица 1  
Клинические формы ИБС и АГ у пациентов с МС в группах с СД2 и без него

| Группа          | Стенокардия напряжения |      | Аритмии         |                | Артериальная гипертензия |                | Сердечная недостаточность |        |
|-----------------|------------------------|------|-----------------|----------------|--------------------------|----------------|---------------------------|--------|
|                 | ФК 1                   | ФК 2 | Экстра систолия | Мерцат аритмия | Легкая                   | Средне тяжелая | NYHA 1                    | NYHA 2 |
| МС + СД2 n=28   | 1                      | 26   | 3               | 6              | 10                       | 17             | 4                         | 9      |
| МС без СД2 n=24 | 5                      | 20   | 4               | 4              | 11                       | 14             | 14                        | 8      |

По длительности ИБС была от 1 до 10 лет, ожирение от 1 до 5 лет, гипертоническая болезнь от 1 до 10 лет. Инфаркт миокарда или ишемический инсульт в анамнезе у 5 больных. Больные с тяжелой АГ и недостаточностью кровообращения выше 2 класса по NYHA в исследование не включались. Статистически значимых различий по данным категориям в этих группах по критерию  $\chi^2$  не имеется.

Метформин (Сиофор, фирмы Berlin-Chemie Metagip) в дозе 500 мг 2 раза в день больные принимали в течение месяца на фоне стандартной терапии ИБС: изособид динитрат (кардикет) 20 мг 2 раза в день, ацетилсалицилат (кардиомагнил) 75 мг 1 раз в день, амлодипин 10 мг 1 раз в день, метапролол 2,5 мг 1 раз в день, аторвостатин 10 мг 1 раз в день.

Уровень гликозилированного гемоглобина ( $Hb_{A1C}$ ) определялся с помощью наборов реак-

тивов фирмы «Bio-Lachema-Test», Чехия [4]. С-пептид - иммуноферментным методом, с использованием наборов реактивов для количественного определения С-пептида в сыворотке, плазме и мочи человека C-peptide "ELISA", USA. Для определения степени ИР мы использовали «Индекс ИР», определяемый как произведение показателей  $Hb_{A1C}$  в % на уровень С-пептида в нг/мл. Для определения степени ожирения мы использовали классификацию ВОЗ 1997 г., которая базируется на определении индекса массы тела (ИМТ). Материалы исследований обработаны статистически на персональном компьютере с помощью программы EXEL. Параметрические результаты сравнивали с помощью  $t$  – критерия, непараметрические с помощью критерия  $\chi^2$  точным методом Фишера. Результаты считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Результаты исследования приведены в таблице 1.

Таблица 2  
Антропометрические показатели, содержание гликозилированного гемоглобина и С-пептида у больных МС с явлениями ИБС с сахарным диабетом 2 типа и без него

| Показатель/ группа            | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | Объем талии, см | Hb <sub>A1C</sub> , % | С-пептид, нг/мл | Индекс ИР |
|-------------------------------|------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------|
| Больные ИБС с СД2<br>n=28     | 35,7±1,06              | 115,1±1,99      | 7,5±0,41              | 13,1±0,84       | 98±6,3    |
| Больной ИБС<br>без СД<br>n=24 | 36,3±1,03              | 117,2±2,94      | 5,4±0,21              | 8,8±1,2         | 48±4,2    |
| P                             | > 0,2                  | >0,2            | <0,001                | <0,01           | <0,01     |

По данным нашего исследования ИМТ пациентов колебался от 31 до 53, в среднем у пациентов с ИБС и СД от 28,7 до 53,3; с ИБС без СД от 29,7 до 48,6; объем талии у пациентов с ИБС и СД от 103 до 136; с ИБС без СД от 103 до 153. Таким образом, можно было констатировать ожирение 1 степени у 15 пациентов с ИБС и СД и у 14 с ИБС без СД, 2ой степени: первая группа - у 7; вторая – у 4; 3 степени и морбидное ожирение у больных в группе с СД2 и без СД2 – у 12. Из приведенных данных следует, что по тяжести ожирения обе группы были идентичными. Несмотря на это, в первой группе уровень Hb<sub>A1C</sub> и С-пептида был значительно выше на 66% и 49%, соответственно. Индекс ИР в 1 группе был выше более чем в 2 раза.

### Обсуждение результатов исследований

При изучении антропометрических данных у больных ИБС с явлениями МС нами установлено, что у этих больных с как с явлениями СД2, так и без него, отмечается высокая степень абдоминального ожирения, что соответствует существующим представлениям о роли ожирения в генезе МС и СД2. Согласно этим представлениям гипертрофированная висцеральная жировая ткань (но не подкожный жир) рекрутирует значительное количество макрофагов. Вместе гипертрофированные адипозиты и макрофаги продуцируют большое количество цитокинов воспаления: фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерлейкины 1 и 6, ангиотензиноген и другие. Провоспалительные цитокины блокируют на пострецепторном уровне сигнальные пути инсулина в инсулинчувствительных клетках, что вызывает ИР и гиперинсулинемию. Однако, в зависимости от индивидуальных данных, рано или поздно ИР развивается от гиперинсулинемии до СД2. В некоторых случаях этого не случается до смерти больных от других заболеваний, в других происходит быстро, в течении нескольких лет. Большое значение имеют генетические особенности организма и степень ИР. Определение степени ИР возможно по соотношению между гиперинсулинемией и уровнем гликемии. Средний уровень гликемии в течение 3 месяцев отражает Hb<sub>A1C</sub>. В настоящее время уровень секреции инсулина поджелудочной же-

лезой принято определять не по содержанию этого гормона в крови, подверженному быстрым значительным колебаниям вследствие его поглощения печенью, а по содержанию С-пептида [4,8]. В молекуле проинсулина между альфа- и бета-цепями находится фрагмент, состоящий из 31 аминокислотного остатка - так называемый соединительный пептид или С-пептид (СП), отщепляющийся при секреции инсулина. Инсулин и СП секретируются в кровь в эквимолярных количествах. Определение концентрации СП, таким образом, позволяет оценить уровень секреции инсулина. В соответствии с этим, мы наблюдаем у большинства наших больных высокий уровень С-пептида. По данным нашей лаборатории, у здоровых людей он не превышает 3,2 нг/мл. Интересно, что мы не только видим в группе больных СД2 падения уровня С-пептида по сравнению с группой МС без СД2, но даже значительное превышение этого уровня. Это свидетельствует о более выраженной ИР у больных СД2. Соответственно «Индекс ИР» был в этой группе в 2 раза выше. Даже значительное увеличение секреции инсулина не способно у них привести к нормализации гликемии и снижению уровня Hb<sub>A1C</sub>. Эти факты нуждаются в дальнейшем осмысливании, так как не полностью укладываются в существующую концепцию развития СД2, как следствия снижения секреции инсулина.

Таким образом, основным результатом данного фрагмента нашей работы является констатация наличия высокой степени ИР у всех пациентов с МС и ИБС. Это требует применения у них препаратов, которые способны реально снижать ИР. В настоящее время имеется только 2 группы препаратов с таким действием. Это метформин и глитазоны. Метформин относится к классу гипогликемизирующих препаратов – бигуанидов. По имеющимся данным, он блокирует в печени действие ядерного транскрипционного фактора каппа В (NFκB), что снижает уровень воспаления и ИР [9]. Глитазоны (тиазолидинолионы) являются антагонистами другого ядерного транскрипционного фактора – рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом-гамма (PPARγ). Активация этого фактора, являющегося ключевым регулятором жирового и

углеводного обмену, приводит к преодолению ИР не только в печени, но и в периферических тканях [3].

NFkB и PPAR $\gamma$  находятся в антагонистических отношениях. Внедрение средств влияющих на молекулярные механизмы развития МС является новой стратегией лечения заболеваний, ассоциированных с МС, в том числе ИБС.

Перспективой нашей работы является изучение влияния метформина и пиоглитазона на состояние ИР и факторы воспаления, индуцируемые NFkB с целью оптимизации лечения ИБС у больных с МС.

Выводы: 1) У больных ИБС и МС как с явлениями СД2, так и без СД2, при одинаковой тяжести как ИБС, так и ожирения, наблюдается повышение уровня Hb<sub>A1C</sub> и С-пептида.

2) Степень инсулинорезистентности и продукция инсулина поджелудочной железой, по данным содержания С-пептида в крови больных ИБС и МС с СД2, выше чем у больных ИБС и МС без сахарного диабета.

### Література

1. Данилова Л.А. Анализ крови и мочи /Л.А.Данилова.- СПб, 2000.128 с.
2. Денисенко В.П. Стан ренін-ангіотензинової системи у хворих з діабетичною нефропатією та артеріальною гіпертензією /В.П.Денисенко //Український терапевтичний журнал.-2009,№4.- С.7-10.
3. Жердєва Н.Н. Влияние фенофибрат на показатели углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа /Н.Н.Жердєва, Б.Н.Маньковский //Лікарські засоби.-2009,№4.- С.57-60.

4. Кайдашев І.П. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині. /Кайдашев І.П., Беркало Л.В., Бобович О.В., Боброва Н.О. // Полтава: Полімет, 2003.-320 с. .
5. Ковальова О.М. Роль інсулінорезистентності в розвитку метаболічного синдрому /О.М.Ковальова, Н.О.Кравченко, С.В.Виноградова //Кровообіг та гемостаз.-2008.-№1.-С.60-65.
6. Мамедов М.Н. Значимость метаболического синдрома в клинической практике: диагностические основы и пути медикаментозной коррекции / М.Н.Мамедов // Новости медицины и фармации.-2007, №10. - С.16-17.
7. Маньковский Б.М. Эффективность лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного исследования TARGET-CONTROL / Б.М.Маньковский // Ліки України.-2009, №10 (136).-С.13-17.
8. Целуйко В.И. Метаболический синдром X / В.И.Целуйко, В.А.Чернышов, Л.Т.Малий -Х.: Гриф, 2002.-250 с.
9. Скрипник Н.В. Корелятивні взаємозв'язки адипоцитокінів резистину та адипонектину з критеріями інсулінорезистентності та порушенням обміну речовин у хворих на метаболічний синдром із цукровим діабетом типу 2 у Карпатському регіоні /Н.В.Скрипник //Буковинський медичний вісник.-2010.-Т.14,№1 (53).-С.81-85.
10. Талаева Т.В. Инсулинорезистентность: патогенетическая значимость и возможности фармакологической коррекции /Т.В.Талаева, Л.Л.Вавилова, В.В.Братусь //Український кардіологічний журнал.-2009, №1.-С.64-82.
11. Татарченко И.П. Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа: клиническая оценка гемодинамических показателей, возможности коррекции /И.П.Татарченко, Н.В.Позднякова, А.Г.Мордовина [и др.] //Клиническая медицина.-2009, №10. - С.20-24.
12. Guize L. All-cause mortality associated with specific combinations of the metabolic syndrome according to recent definitions /L.Guize, F.Thomas, B.Pannier //Diabetes Care.-2007. - V.30.-P.2381-2387.
13. Protopsaltis I. Metabolic syndrome and its components as predictors of all-cause mortality and coronary heart disease in type 2 diabetic patients / I.Protopsaltis, G.Nikopoulos, E.Dimou //Atherosclerosis.-2006.-V.54.-P.23-31.
14. Grundy S.M. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition /Grundy S.M., Brewer H.B. Jr., Cleeman J. // Circulation.- 2004.- V. 109.- P. 433-438.
15. Introduction. Diabetes Care January 2010 33:S1-S2; doi:10.2337/dc10-S001

### Реферат

РІВЕНЬ ГЛІКОЗИЛОВАНОГО ГЕМОГЛОБІНУ ТА С-ПЕПТИДУ У ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ТА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Лавренко А.В.

Ключові слова: метаболічний синдром, цукровий діабет, глікозильований гемоглобін, інсулінорезистентність, метформін, С-пептид.

У всіх пацієнтів з метаболічним синдромом і ішемічною хворобою серця відмічено підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну і С-пептиду. При цьому обидва показники вище у хворих на СД2, що свідчить як про вищий ступінь інсулінорезистентності, так і вищий рівень секреції інсуліну в цій групі хворих. Обговорюються засоби, що впливають на молекулярні механізми розвитку метаболічного синдрому, що є новою стратегією лікування захворювань, які асоціюються із метаболічним синдромом, зокрема ішемічною хворобою серця.

### Summary

THE LEVEL OF GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN AND C-PEPTIDE IN THE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND HEART ISCHEMIC DISEASE

Lavrenko A.V.

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus, glycosylated hemoglobin, insulin-resistance, metformin, C-peptide.

It has been found out that all tested patients with metabolic syndrome and ischemic heart disease have increased level of glycated hemoglobin and C-peptide. And at the same time both indexes are higher in the patients with diabetes mellitus type II, that proves both higher insuline resistance and higher level of insuline secretion in this group of patients. It is significant to reveal factors influencing on the molecular mechanisms of metabolic syndrome development, that may be a new strategy in the treatments of diseases associated with metabolic syndrome, including ischemic heart disease.

УДК [616.33/.34-002: 616.155.392]-092-08-084

**Маслова Г.С**

## **РОЛЬ ЦИТОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ У ХВОРИХ НА ГЕМОБЛАСТОЗИ**

Вищий державний навчальний заклад України „Українська медична стоматологічна академія” м.Полтава

*У статті представлені результати власних досліджень з вивчення патогенетичних механізмів ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих на гемобластози в динаміці поліхіміотерапії та розробки ефективних методів їх лікування та профілактики. У 52,2% хворих на гемобластози внаслідок цитостатичної терапії виникають ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної зони. Встановлений системний характер змін метаболічних процесів у хворих на гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони з максимальним ступенем змін за умов асоціації з *Helicobacter pylori*. Доведена доцільність призначення пантопразолу, в т. ч. у складі антигелікобактерної терапії і ребаміпіду в якості супровідної терапії з метою лікування і профілактики ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони, покращення переносимості хіміотерапії та підвищення якості життя хворих.*

Ключові слова: ерозивно-виразкові ураження, гастродуоденальна зона, гемобластоз, цитопротектори, лікування.

Протягом останніх десятиліть досягнуто значних успіхів у лікуванні гострих і хронічних гемобластозів. Спостерігається чітка тенденція до інтенсифікації схем поліхіміотерапії (ПХТ), завдяки чому суттєвим чином змінились результати лікування. На теперішній час клініко-гематологічної ремісії вдається досягти у 70-80% хворих на гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) та у 60-80% хворих на гострий мієлобластний лейкоз (ГМЛ) [2, 5]. Крім цього, 5-ти річна безрецидивна виживаність відмічається у 20-25% хворих ГЛЛ і 25-50% хворих ГМЛ. Більшість клініцистів наголошує на необхідності дотримання доз і режимів введення хіміотерапевтичних препаратів, що є важливою умовою для одужання хворого. Проте, цитостатичні засоби руйнують не тільки пухлинні клітини, а і здорові клітини організму. На фоні ПХТ і, особливо, через 10-15 днів після її проведення виникають ураження з боку різних органів і систем. Найбільш уразливими є клітини, що швидко розмножуються, тобто клітини кісткового мозку і епітелію шлунково-кишкового тракту (ШКТ) з розвитком цитостатичної нейтропенії, тромбоцитопенії, анемії та ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки (СО) на всьому протязі травного каналу. Саме ранні ускладнення ПХТ є причиною відхилення від протоколів лікування. На фоні запально-деструктивних процесів СО ШКТ і цитостатичної панцитопенії розвивають більш загрозливі життю інфекційні і геморагічні ускладнення. Отже, вдосконалення супровідної терапії є не менш важливим питанням, ніж розробка нових схем ПХТ. На теперішній час існують лише поодинокі роботи щодо вивчення патогенетичних механізмів розвитку ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони (ГДЗ) під впливом ПХТ, і відповідно, не розроблені методи їх лікування.

Мета роботи – підвищити ефективність лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони у хворих на гострі та хронічні ге-

мобластози в динаміці поліхіміотерапії шляхом вивчення патогенетичних механізмів їх розвитку та розробки сучасних методів фармакологічної корекції із застосуванням цитопротекторних засобів.

### **Матеріали і методи**

Обстежено 157 хворих на гострі і хронічні гемобластози, які знаходились на лікуванні у гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В.Скляфосовського (35 пацієнтів з гострим ГМЛ, 22 – з ГЛЛ, 32 – з множинною мієломою (ММ), 35 – з В-клітинним хронічним лімфолейкозом (В-ХЛЛ), 24 – з хронічним мієлолейкозом (ХМЛ), 9 – з справжньою поліциємією (СП), з них 76 чоловіків та 81 жінок, віком 17-79 років. Діагноз онкологічного захворювання кровотворної системи верифікований на підставі клінічних та лабораторних методів (гемограма, результати цитологічного, цитохімічного дослідження стерального пунктату).

До дослідження включались хворі на гострі та хронічні гемобластози після проведення одного курсу ПХТ: ГМЛ – курс «7+3» або «5+2» з цитазин арабинозидом та адриаміцином; ГЛЛ – двохфазний курс індукції ремісії за Hoelzer (преднізолон, вінкристин, даунорубіцин, L-аспарагіназа, циклофосфамід, цитазин арабинозид); ММ – курс за схемою VAD (вінкристин, адриаміцин, дексаметазон); ХМЛ – курси терапії гідроксісечовиною, мієлосаном; В-ХЛЛ – курси СОР (циклофосфан, преднізолон, вінкристин), FC (флударабін, циклофосфан); СП – курси терапії гідроксісечовиною, мітоксантроном.

Верхня ендоскопія проводилась до початку та на 28±2 день лікування за допомогою апарату «GIF-XP-20», виробництва компанії «Olympus» (Японія) за наявності болю в епігастральній ділянці, виражених диспепсичних явищ.

Інфікування *Helicobacter pylori* (HP) діагностували гістоморфологічно за допомогою експрес-

\*Робота є фрагментом науково-дослідницької роботи ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України на тему «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики захворювань органів травлення в поєднанні з іншими захворюваннями систем організму» (№ державної реєстрації 0106U000964).

тесту визначення антигену НР у фекаліях (Cito-test HP Ag, компанія «Фармаско», Україна), який володіє високою чутливістю (92,4%) та специфічністю (91,9%).

82 пацієнти з ерозивно-виразковими ураженнями ГДЗ в залежності від асоціації з НР-інфекцією розподілялись на дві групи: I (n=42) – НР-позитивні і II (n=40) – НР-негативні. За призначеними лікувальними комплексами хворі I і II груп додатково розподілялись на підгрупи:

I-A (n=23) – стандартна АГБТ згідно консенсусу Маастрихт III (2005): пантопразол (контролок) 80 мг/добу, кларитроміцин (клацид) 1000 мг/добу, амоксицилін (флемоксин солютаб) 2000 мг/добу – 10 днів, потім пантопразол 40 мг вранці до 28 днів;

I-B (n=19) – АГБТ: пантопразол (контролок) 80 мг/добу, кларитроміцин (клацид) 1000 мг/добу, амоксицилін (флемоксин солютаб) 2000 мг/добу – 10 днів, потім пантопразол 40 мг вранці до 28 днів і цитопротектор ребаміпід (мукоген) 100 мг 3 рази на день – 28 днів;

II-A (n=18) – ІПП пантопразол (контролок) 40 мг 2 рази на добу 10 днів з наступним переходом на 40 мг вранці до 28 днів;

II-B (n=22) – ІПП пантопразол (контролок) 40 мг 2 рази на добу 10 днів з наступним переходом на 40 мг вранці до 28 днів і цитопротектор ребаміпід (мукоген) 100 мг 3 рази на день – 28 днів.

Пацієнти, у яких не була досягнута ерадикація НР, призначалась «друга лінія» АГБТ – пантопразол 80 мг/добу (28 днів), вісмуту субцитрат 480 мг/добу, метронідазол 1000 мг/добу, тетрациклін 2000 мг/добу – 10 днів.

Стан слизового бар'єра ГДЗ та протеїназного інгібіторного дисбалансу вивчали перед початком та на 28-й день лікування. Зміни метаболічних процесів у СОШ та СОДК досліджували неінвазивними методами, враховуючи тяжкість стану пацієнтів. Визначали вміст N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) у сироватці крові (Колб В.Г., Камышников В.С., 1976) та рівень її екскреції із сечею (Анашавили А.Ц., 1968), концентрацію фукози, зв'язаної з білком у

сироватці крові (Шараев П.Н. и соавт., 1997) та рівень її екскреції із сечею (Видершайн Г.Я., Колибаба Л.Г., 1977). В сироватці крові визначали сумарну протеолітичну активність (Уголев А.М., 1969), концентрацію  $\alpha_1$ -протеїназного інгібітору ( $\alpha_1$ -ПІ) (Веремеєнко К.Н., 1988).

Отримані дані клінічних та біохімічних досліджень обробляли за допомогою варіаційно-статистичного аналізу методом Ст'юдента-Фішера. Обчислення проводилось із застосуванням таблиць Excel пакети офісних програм Microsoft Office–2000 (США).

#### Результати і їх обговорення

Нами встановлена наявність ерозивно-виразкових уражень ГДЗ у 82 (52%) пацієнтів: 43 (52,4%) – ерозії шлунка та дванадцятипалої кишки, 29 (35,4%) – виразка дванадцятипалої кишки, 10 (12,2%) – ерозії шлунка та цибулини дванадцятипалої кишки і виразка дванадцятипалої кишки.

Концентрація NANA в сироватці крові до лікування в I групі НР-позитивних хворих підвищувалась на 36% ( $p<0,001$ ), а в II групі НР-негативних – на 24% ( $p<0,05$ ) порівняно з практично здоровими (табл. 1). Рівень екскреції NANA із сечею у пацієнтів I групи зростав на 42% ( $p<0,001$ ), II групи – на 33% ( $p<0,001$ ) порівняно з нормальними показниками (табл. 1). Підвищення концентрації NANA у сироватці крові та сечі у хворих на гострі та хронічні гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями ГДЗ свідчить про посилення деградації протективних білків слизу та активність перифокального запалення на фоні онкогематологічного процесу, ПХТ та запально-деструктивних процесів у СОШ і СОДК [6]. Проте, максимальні значення рівня сіалових кислот спостерігаються за умов асоціації ерозивно-виразкових уражень ГДЗ з НР-інфекцією, що свідчить про активацію пептичного протеолізу глікопротеїнів слизового бар'єра ГДЗ під впливом продукції НР муциназ і протеаз [4]. NANA можна вважати маркером гострої фази запалення СОШ та СОДК [12].

Таблиця 1.

Досліджувані показники у хворих на гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями ГДЗ до лікування,  $M\pm m$

| Групи   | Практично здорові | I                | II               |
|---|-------------------|------------------|------------------|
| NANA в сироватці крові, ммоль/л                       | 1,9 $\pm$ 0,12    | 2,63 $\pm$ 0,10* | 2,41 $\pm$ 0,13* |
| NANA у сечі, ммоль/добу                               | 2,2 $\pm$ 0,11    | 3,05 $\pm$ 0,11* | 2,87 $\pm$ 0,11* |
| Фукоза, зв'язана з білком, у сироватці крові, ммоль/л | 0,55 $\pm$ 0,1    | 0,23 $\pm$ 0,06* | 0,35 $\pm$ 0,1   |
| Фукоза у сечі, ммоль/добу                             | 1,56 $\pm$ 0,09   | 0,77 $\pm$ 0,10* | 0,99 $\pm$ 0,07* |
| Сумарна протеолітична активність, ммоль/год/л         | 1,6 $\pm$ 0,1     | 2,45 $\pm$ 0,10* | 2,29 $\pm$ 0,12* |
| $\alpha_1$ -ПІ, г/л                                   | 1,5 $\pm$ 0,13    | 0,9 $\pm$ 0,11*  | 0,98 $\pm$ 0,18* |

Примітка: \* -  $p<0,05$  – достовірні відмінності між показниками до лікування та практично здоровими.

До лікування концентрація фукози, зв'язаної із білком, у сироватці крові знижувалась у НР-позитивних пацієнтів I групи в 2,5 рази ( $p<0,05$ ), а у НР-негативних пацієнтів II групи – в 1,6 рази порівняно з нормальними значеннями (табл. 1). Рівень екскреції фукози з сечею до лікування знижувався в I групі в 2 рази ( $p<0,001$ ), II групі –

в 1,6 рази ( $p<0,001$ ) у порівнянні із практично здоровими (табл. 1). Отже, у хворих на гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями СОШ та СОДК спостерігається підвищення деградації і зменшення продукції фукопротеїнів слизу, які саме і виконують функції захисту від ушкоджуючих факторів. Наявність максимальних змін у I

групі свідчить про важливе значення значення інфікування НР у зниженні резистентності слизового бар'єра ГДЗ.

Сумарна протеолітична активність у сироватці крові до лікування в I групі збільшувалась в 1,5 рази ( $p < 0,001$ ), в II групі – в 1,4 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з практично здоровими. Концентрація  $\alpha_1$ -ПІ у сироватці крові в I і II групах до лікування знижувалась в 1,7 та 1,5 рази відповідно ( $p < 0,01$ ) порівняно з нормальними значеннями (табл. 1). Отже, провідною ланкою патогенезу ерозивно-виразкових уражень ГДЗ у хворих на гемобластози можна вважати протеїназно-інгібіторний дисбаланс, а саме зростання активності протеїназ на фоні зменшення концентрації  $\alpha_1$ -ПІ [1, 3] з максимальним ступенем вираженості змін у НР-позитивних пацієнтів, що пояснюється додатковою продукцією НР протеолітичних ферментів.

У пацієнтів I та II груп на 3-5-ту добу від початку лікування відмічалось покращення загального стану, зменшення диспепсичних явищ та больового синдрому.

На 28-й день лікування клініко-ендоскопічна ремісія була зафіксована у 21 (91,3%) хворого I-A підгрупи, у 18 (94,7%) – I-B підгрупи та у 20 (95,2%) хворих II-A підгрупи і у 19 (100%) – II-B підгрупи. Ерадикація НР-інфекції на 28-й день лікування спостерігалась у 20 (86,9%) хворих I-A підгрупи та у 18 (94,7%) хворих I-B підгрупи. Отже, у хворих I-B і II-B підгруп, які додатково приймали цитопротектор ребаміпід, зареєстрований більший відсоток клініко-ендоскопічних ремісій та ерадикації НР-інфекції, ніж в I-A і II-A підгрупах.

На 28-й день лікування концентрація NANA у сироватці крові НР-позитивних хворих зменшилась в I-A і I-B підгрупах на 12% і на 27% відповідно ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). У НР-негативних хворих II-A і II-B підгруп відмічалась тенденція до зниження вмісту досліджуваного показника у крові.

Рівень екскреції NANA із сечею після лікування знизився у хворих I-A і II-A підгруп на 19% ( $p < 0,01$ ), в I-B і II-B підгрупах на 30% і 27% відповідно ( $p < 0,01$ ) (табл. 2). Зменшення концентрації NANA в сироватці крові та рівня її екскреції із сечею у хворих на гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями ГДЗ на 28-й день лікування відображає пригнічення процесів деградації сіалопротеїнів, який був підвищений в активній фазі запалення.

В результаті додаткового призначення ребаміпиду у хворих I-B підгрупи концентрації фукози, зв'язаної з білком, у сироватці крові зростала в 2,4 рази ( $p < 0,001$ ), а у пацієнтів II-B підгрупи – в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). У хворих I-A і II-A підгруп відмічалась тенденція до зростання рівня фукози у крові. Слід відзначити, що у хворих II-B підгрупи вміст фукози, зв'язаної з білком, в сироватці крові досягнув нормальних значень.

Рівень екскреції фукози із сечею після проведеної терапії зріс у хворих I-A і II-B підгруп в 1,5

рази ( $p < 0,001$ ), I-B підгрупи – в 1,9 рази ( $p < 0,01$ ) та II-A підгрупи – в 1,3 рази ( $p < 0,001$ ) (табл. 2). Максимальна позитивна динаміка зафіксована у пацієнтів, які отримували ребаміпід у комбінації з ІПП, в т.ч. і у складі АГБТ, що свідчить про підвищення продукції основних глікозаміногліканів слизу, які володіють захисними властивостями і відображають стан резистентності слизового бар'єра шлунка і дванадцятипалої кишки.

Сумарна протеолітична активність у сироватці крові після проведеного лікування підвищилась в I-A і II-A підгрупах в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ), в I-B і II-B підгрупах на фоні прийому ребаміпиду – в 1,3 і 1,4 рази відповідно ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Концентрація  $\alpha_1$ -ПІ у сироватці крові в результаті проведеного лікування зросла в I-A підгрупі в 1,4 рази, I-B підгрупі – в 1,6 рази, II-A підгрупі – 1,3 рази і II-B підгрупі – в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Отже, найбільш виражене пригнічення протеїназ та активація системи інгібіторів протеолізу спостерігалось у хворих I-B і II-B підгруп на фоні додаткового призначення цитопротекторної терапії.

Таким чином, застосування комбінації ребаміпиду і ІПП, у т.ч. у складі АГБТ, з метою корекції ерозивно-виразкових уражень СОШ та СОДК у хворих на гемобластози приводить до більш вираженого підвищення продукції і зменшення деградації протективних білків слизу, а також усунення протеїназно-інгібіторного дисбалансу, тобто до підвищення резистентності слизового бар'єра ГДЗ. Механізм дії ребаміпиду полягає у підвищенні синтезу ендогенних простагландинів Е2, І2 [7], стимуляції продукції бікарбонатів [11], покращенні мікроциркуляції [10], підвищенні синтезу секреторного Іg А у шлунковому соці, пригніченні синтезу еластази гранулоцитів, тим самим попереджуючи руйнування міжклітинних зв'язків, стимуляції продукції поверхневого слизу на 160% [8] та стимуляції проліферації у СО, що у сукупності підвищує резистентність слизового бар'єра ГДЗ, відповідно сприяє загоєнню ерозивно-виразкових ускладнень, які виникають внаслідок ПХТ [11]. Підвищення відсотка ерадикації гелікобактерної інфекції під впливом ребаміпиду пояснюється зменшенням адгезії НР до СОШ та СОДК [9], що доводить доцільність його призначення на фоні антигелікобактерних комплексів сумісно з ІПП та антибактеріальними засобами.

### **Висновки**

1. У 52% хворих на гострі та хронічні гемобластози на фоні ПХТ виникають ерозивно-виразкові ураження ГДЗ, що супроводжуються зниженням резистентності слизового бар'єра: деградацією сіалопротеїнів, пригніченням синтезу фукопротеїнів, протеїназно-інгібіторним дисбалансом.

2. Застосування комбінації ребаміпиду та ІПП, в т.ч. і у складі АГБТ, у НР-позитивних хворих на гемобластози з ерозивно-виразковими ураженнями сприяє підвищенню відсотка клініко-



ендоскопічної ремісії та ерадикації НР-інфекції до 94,7%.

3. З метою підвищення ефективності лікування ерозивно-виразкових уражень ГДЗ у хворих на гемобластози в результаті ускладнень ПХТ показано призначення комбінації кислотосупресивної терапії – ІПП, в т.ч. і у складі АГБТ, та цитопротекторного засобу ребаміпіду по 100 мг 3 рази на добу за 30 хв. до вживання їжі протягом 28 днів.

### Література

1. Акбашева О.Е. Состояние протеолиза и оксидативные процессы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / О.Е. Акбашева, В.А. Бурковская, Э.И. Белобородова // *Клин. лаб. диагностика*. – 2008. – №9. – С. 57.
2. Баранова О.Ю. Анализ результатов различных программ терапии острых нелимфобластных лейкозов М0-М2, М4-М7 ФАБ вариантами (по данным Российского онкологического научного центра им. Блохина, РАНМН) / О.Ю. Баранова, М.А. Волкова, М.А. Френкель [и др.] // *Гематол. и трансфузиология*. – 2003. – Т. 48, №2. – С. 3-10.
3. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим. – К.: Здоров'я, 1988. – 200 с.
4. Дегтярева И.И. Клиническая гастроэнтерология / И.И. Дегтярева. – М.: МИА, 2004. – 616 с.
5. Климов В.С. Острые лейкозы взрослых и показатели выживаемости в Приморском крае / В.С. Климов, Кондратовский П.М.,

Алексашкина А.П. [и др.] // *Гематол. и трансфузиология*. – 2004. – Т. 49, №6. – С. 8-12.

6. Скрипник І.М. Роль та місце антисекреторної терапії у лікуванні та профілактиці ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту у хворих гемобластозами / І.М. Скрипник, Г.С. Маслова // *Гастроентерологія: Міжвід. зб.* – 2009 – Вип. 43. – С. 153-160.
7. Dong H. Effect of Lubiprostone on duodenal mucosal bicarbonate secretion / H. Dong, Ch. Contreras, X. Dong, K.E. Barrett // *Digestive disease week 2008. Turning Science into Medicine*. – 2008. – N. T1081. – CD-ROM to search the DDW2008 accepted abstracts. – Pentium III, 128 MB of RAM; CD-ROM Windows Vista/XP.
8. Iijima K. Rebamipide a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human – evaluation with the endoscopic gastrin test / K. Iijima, K. Ishihara, M. Ogawa [et al] // *Digestive disease week 2008. Turning Science into Medicine*– 2008. – N. W1732. – CD-ROM to search the DDW2008 accepted abstracts. – Pentium III, 128 MB of RAM; CD-ROM Windows Vista/XP.
9. Ilver D. Helicobacter pylori toxin VacA is transferred to host cell via a novel contact-dependent mechanism /D. Ilver, S. Barone, D. Mercati [et al] // *Cell. Microbiol.* – 2004. – V. 6. – P. 167-174.
10. Kobayashi T. Suppressive effect of rebamipide an antiulcer agent, against activation of human neutrophils exposed to formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine / Kobayashi T., Zinchuk V.S., Garcia del Saz E. [et al] // *Histol. Histopatol.* – 2000. – V. 15, №4. – P. 1067-1076.
11. Matysiak-Budnik T. Rebamipide and the digestive epithelial barrier / T. Matysiak-Budnik, M. Heyman, F. Megraud // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – №18. – P. 55-62.
12. Vaters P.J. Measurement of sialic acid in serum and urine: clinical applications and limitations / Vaters P.J., Lewry E.Z., Pennock C. // *Ann. Clin. Biochem.* – 1992. – V. 29, №6. – P. 625-637.

### Реферат

РОЛЬ ЦИТОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗОМ

Маслова Г.С.

Ключевые слова: эрозивно-язвенные поражения, гастродуоденальная зона, гемобластоз, цитопротекторы, лечение

В статье представлены результаты собственных исследований патогенетических механизмов эрозивно-язвенных патогенетических механизмов эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у больных гемобластозами в динамике полихимиотерапии и разработки эффективных методов их лечения и профилактики.

У 52,2% больных гемобластозами вследствие цитостатической терапии возникают эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны. Установлен системный характер изменений метаболических процессов у больных гемобластозами с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны с максимальной степенью изменений при условии ассоциации с *Helicobacter pylori*. Доказана целесообразность назначения пантопразола, в т.ч. в составе антигеликобактерной терапии и ребаміпіда в качестве сопутствующей терапии с целью лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны, улучшения переносимости химиотерапии и повышения качества жизни больных.

### Summary

THE ROLE OF CYTOPROTECTIVE THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF EROSIIVE AND ULCERATIVE LESIONS WITHIN GASTRODUODENAL AREA IN PATIENTS WITH HEMOBLASTOSIS

Maslova A.S.

Key words: erosive and ulcerative lesions, gastroduodenal area, hemoblastosis, cytoprotectors, therapy.

The paper presents the results obtained by studying the pathogenetical mechanisms in the development of erosive and ulcerative lesions of gastroduodenal area in patients with hemoblastosis under the chemotherapy and the working up the effective approaches in their therapy and prevention. Due to the cytostatic therapy erosive and ulcerative lesions within gastroduodenal area occur in 52.2% patients with hemoblastoses. There has been established the systemic character in changes of metabolic processes and maximal intensity of the changes under the association with *Helicobacter pylori*. There has been grounded the appropriateness of pantoprazole as an anti-*Helicobacter* drug, and rebamipide as additional means in the therapy and prevention of gastroduodenal erosive and ulcerative lesions. These drugs promote the tolerance to chemotherapy and improves the patient's life quality.

УДК 615.711.5

**Мормоль І.А.**

## **СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПІЕЛОНЕФРИТІ З УРАХУВАННЯМ ГЕНОТИПУ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*У наш час визнаною є необхідність суворого контролю артеріального тиску (АТ) при хронічних захворюваннях нирок. Блокатори ангіотензинових рецепторів (БАР) визнані у всьому світі як препарати першого ряду для лікування ренопаренхімної гіпертензії (РГ). Мета дослідження – вивчити клінічну ефективність кандесартана у хворих на РГ, враховуючи генотип. Обстежено 50 хворих з РГ на фоні хронічного піелонефриту, визначено поліморфізм ангіотензину II першого типу (АТ1Р). Хворим призначали кандесартан в дозі 8-32 мг/добу, спостерігали протягом 12 місяців. За результатами проведеного клініко-генетичного обстеження генотип АА виявлено у 46%, АС-48%, СС-6%. Алель А виявлено у 94%, алель С – у 54% хворих на РГ у Полтавській області. Цільовий рівень АТ досягнутий у 94,3% хворих. Кандесартан виявив високу клінічну ефективність у всіх групах хворих.*

Ключові слова: ренопаренхімна гіпертонія, поліморфізм, ген рецептора ангіотензину II першого типу, кандесартан.

Артеріальна гіпертензія (АГ) у всіх промислово розвинутих країнах являє важливу медичну і соціальну проблему. За статистичними даними, в Україні зареєстровано понад 9,8 млн людей з АГ, що складає 24,3% дорослого населення [1,2].

Дослідження, які проведені Національним науковим центром «Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска», показують, що майже 44% дорослого населення мають підвищений артеріальний тиск понад 140/90 мм.рт.ст. Існує певна розбіжність між показниками статистики та результатами епідеміологічних досліджень, тож частина хворих на Україні з підвищеним АТ залишається невиявленою [1].

На сьогодні домінує точка зору про необхідність суворого контролю артеріального тиску (АТ) при хронічних захворюваннях нирок, що відображено в рекомендаціях авторитетних асоціацій кардіологів та нефрологів. Відзначається, що найбільш оптимальний рівень АТ 120/75, але не більше 130/75 мм.рт.ст., адже такі цифри АТ у хворих гарно переносяться, не призводять до збільшення кардіоваскулярної летальності і до зниження клубочкової фільтрації [1, 13, 15].

Протягом останнього десятиріччя в Україні спостерігається значне зростання захворюваності населення на хвороби нирок, здебільшого за рахунок бактеріально-обумовлених інфекцій, зокрема хронічного піелонефриту, та вторинних нефропатій – діабетичної, гіпертензивної нефропатії. Від 7,5 до 10% дорослих мають патологічні зміни показників стану органів сечової системи. Поширеність в Україні хронічного піелонефриту у 2006 році на 100 тис.дорослого населення становила 1404,0, в 2007 році - 1475,6.

Наявність ураження нирок у хворого часто призводить до розвитку ренопаренхімної артеріальної гіпертензії (РПАГ), яка вважається другою після ЕГ причиною підвищення АТ. За

літературними даними, частота виникнення РПАГ при піелонефриті становить від 33 до 63% [3].

Роль генетичних чинників в розвитку артеріальної гіпертонії (АГ) на сучасному етапі розвитку медичної науки є доведеною [2, 3, 4, 5].

Важливу роль в прогресуванні ураження нирок, підвищенні (АТ) відіграє ренін – ангіотензинова система (РАС). Ангіотензин II (АТ-II) вважають найбільш активною ланкою РАС, він викликає вазоконстрикцію, впливаючи на гладенькі м'язи судин. Вплив АТ-II на нирки полягає в модуляції ниркового кровотоку, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), тубулярної реабсорбції натрію і води [13].

У той же час, важливим патогенетичним фактором розвитку РГ є підвищення продукції реніну та АТ II [9]. Класичні фізіологічні ефекти АТ-II реалізуються за допомогою двох типів рецепторів [3].

Рецептор ангіотензину II першого типу (АТ1Р) – G-протеїнзв'язуючий білок – член великого сімейства рецепторів клітинної мембрани, які здійснюють передачу гормональних сигналів. Цей рецептор реалізовує наступні ефекти: вазоконстрикцію, зміну клубочкової фільтрації, затримку Na та води, проліферацію гладеньких м'язів, гіпертрофію кардіоміоцитів, підвищення рівня вазопресину [2, 8]. Активація АТ-II другого типу (АТ2Р) протидіє негативним ефектам, спричиненим впливом АТ1Р, тому збереження їх активності є важливою задачею терапевтичної тактики щодо хворих на РГ.

Перспективним з огляду на патофізіологічні механізми впливу АТ- II на рецептори 1 та 2 типу є використання антагоністів рецепторів ангіотензину- II, що селективно блокують рецептори 1 типу, з метою збереження позитивного впливу активації АТ- II p2 (вазоділятація, антипроліферативний ефект) у хворих хронічним піелонефритом з артеріальною гіпертензією.

\* Робота виконана в межах програми за фрагментом загальнодержавної теми "Артеріальна гіпертонія": "Дослідження молекулярно-генетичних аспектів патогенезу артеріальної гіпертензії для розробки нових методів діагностики та диференційованого лікування" (№ДР 0104U05763).

Один із препаратів цієї групи – кандесартан, що має високу спорідненість до АТ1Р та клінічну ефективність і добре переноситься хворими [5].

Описано більше 10 видів поліморфізму АТ1Р. Частіше вивчається нонсенс-мутація А1166С, в якій аденін (А) в 1166 положенні змінюється на цитозин (С).

Дані літератури щодо асоціації поліморфних факторів гену судинного рецептора АТ-II Р1 з розвитком та перебігом АГ при захворюваннях нирок є суперечливими [5, 7, 8] і стосуються здебільшого гломерулярних уражень. Результати багатьох досліджень свідчать, що ШКФ, нирковий кровоток та плазмоток первинно є нижчими в АС/СС групі порівняно з АА групою, але позитивно змінюються під впливом БАР більшою мірою в АС/СС групі, тобто С алель пов'язаний з підвищеною інтраренальною та периферійною діяльністю АТ II [6, 9, 11].

Все це обумовлює необхідність вивчення поліморфізму гену судинного рецептора АТ-II Р1 А1166С у хворих на РГ на тлі хронічного пієло-нефриту.

Мета роботи – вивчити поліморфізм А1166С у хворих на РГ, яка розвинулась внаслідок тубуло-інтерстиціального ураження нирок, вивчити особливості перебігу захворювання та оцінити антигіпертензивну ефективність кандесартану, в залежності від генотипу.

#### Матеріали і методи дослідження

Нами обстежено 50 чоловіків віком від 25 до 60 років ( $46,21 \pm 2,33$ ), що страждали на РГ та проходили курс лікування на базі І Міської клінічної лікарні м. Полтави. Всі хворі пройшли ретельне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження.

З метою вивчення ступеня ураження органів-цілей хворим основної групи призначали електрокардіографічне та ехокардіоскопічне дослі-

дження, огляд очного дна, реоенцефалографію, консультації офтальмолога, невропатолога. З метою вивчення алелей поліморфної ділянки (А1166С) гену судинного рецептора АТ-II Р1 проводилось виділення геномної ДНК із венозної крові обстежуваних методом фенол-хлороформної екстракції. Поліморфний участок ДНК ампліфікували за допомогою полімеразної реакції на ампліфікаторі "Терцик" (Москва) (Чистяков Д.А. и соавт., 2000). Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel, що розраховували з використанням непараметричних методів. До контрольної групи увійшли 40 осіб відповідного віку з нормальним АТ, що не мали в анамнезі захворювань сечовивідної системи.

В якості антигіпертензивної терапії призначали кандесартан цилексетил в дозі 4-24 мг на добу одноразово вранці у вигляді монотерапії, при необхідності комбінували з гіпотіазидом 25 мг на добу чи амлодипіном 10 мг на добу, в залежності від генотипу.

Хворих оглядали щоденно впродовж перших двох тижнів, потім щомісяця впродовж року. За критерії оцінки гіпотензивного ефекту препарату використовували динаміку систолічного та діастолічного АТ.

Після проведеного лікування та через рік хворим проводили повторне обстеження з використанням загальноклінічних та спеціальних методів дослідження з метою вивчення антигіпертензивної дії кандесартану.

#### Результати та їх обговорення

Основним завданням першої частини дослідження було визначення розподілу частот генотипів і алелей гену рецептора АТ II 1Р серед полтавської популяції.

Таблиця 1.  
Розподілення частот генотипів і алелей гену рецептора АТ II 1Р у хворих на РГ серед полтавської популяції.

| Генотип, алель | Вся когорта обстежених, % (n = 50) | Вік середній    | Вік виникнення підвищеного АТ                       | Тривалість захворювання нирок       |
|----------------|------------------------------------|-----------------|---|-------------------------------------|
| АА             | 46                                 | $50,9 \pm 4,7$  | $39,3 \pm 2,2$                                      | $11,7 \pm 1,75$                     |
| АС             | 48                                 | $42,2 \pm 6,9$  | $38,9 \pm 1,3$                                      | $12,20 \pm 1,31$                    |
| СС             | 6                                  | $47,3 \pm 3,7$  | $24,6 \pm 1,8$ ( $p1 < 0,001$ )<br>( $p2 < 0,001$ ) | $6,33 \pm 1,85$<br>( $p2 < 0,001$ ) |
| А              | 94                                 | $52,5 \pm 7,2$  | $39,0 \pm 1,2$                                      | $11,74 \pm 1,08$                    |
| С              | 54                                 | $45,6 \pm 11,8$ | $37,2 \pm 1,5$                                      | $11,65 \pm 1,28$                    |

$p1$  – вірогідність розбіжностей при порівнянні з показниками групи АА;  $p2$  – вірогідність розбіжностей при порівнянні з показниками групи АС;  $p3$  – вірогідність розбіжностей при порівнянні з показниками алелей А та С;

Аналізуючи дані таблиці 1, виявлена висока частота алеля А і генотипів АА та АС серед хворих на РГ. Звертає на себе увагу відносно більший вік виникнення підвищеного АТ у хворих з генотипом АА (у 1,2 рази), ніж з генотипом СС. Тоді як тривалість захворювання нирок більша у хворих з генотипом СС (у 2,5 рази), у порівнянні з генотипом АА.

Серед здорових осіб частота генотипів була наступною: АА – 51%, АС – 34%, СС – 15%, алель А – 85%, алель С – 49%

Отже, серед хворих на РГ алель А зустрічається частіше майже у 1,2 рази, ніж серед здорових.

Друга частина дослідження включала вивчення залежності рівня АТ від генотипу у хворих на РГ (таблиця 2).

Таблиця 2  
Залежність рівня АТ від генотипу у хворих на РГ

| Генотип, алель | Легкий ступінь АГ, % (n = 10) | Помірний ступінь АГ, % (n = 7) | Тяжкий перебіг АГ, % (n = 13) | Максимальні цифри АТ (мм. рт. ст.)           |  | АТ на початку лікування (мм. рт. ст.) |                                   |
|----------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--|--|---------------------------------------|-----------------------------------|
|                |                               |                                |                               | Сист   | Діаст  | Сист                                  | Діаст                             |
| АА             | 11,11 (1)                     | 11,11 (1)                      | 58,33 (7)                     | 201,11±9,64<br>p<0,05                        | 121,11±4,62                                  | 158,67±9,35                           | 103,33±2,89                       |
| АС             | 88,89 (8)                     | 66,67 (6)                      | 38,46 (5)                     | 190,0±9,5<br>p<0,05                          | 115,0±5,8<br>p<0,05                          | 157,94±9,72                           | 99,38±4,02<br>p<0,05              |
| СС             | 11,11 (1)                     | 0                              | 8,33 (1)                      | 215,0±35,0<br>p<0,05<br>p <sub>1</sub> <0,05 | 150,0±30,0<br>p<0,05<br>p <sub>1</sub> <0,01 | 162,5±17,5                            | 105,0±9,0<br>p <sub>1</sub> <0,01 |
| А              | 100 (9)                       | 77,78 (7)                      | 41,67 (12)                    | 190,71±6,46                                  | 115,71±3,77                                  | 158,04±4,13                           | 101,07±1,88                       |
| С              | 100 (9)                       | 66,67 (6)                      | 66,67 (6)                     | 183,33±9,52<br>p <sub>2</sub> <0,05          | 116,5±5,32                                   | 156,19±4,88                           | 100,95±2,28                       |

p – вірогідність розбіжностей при порівнянні з показниками групи АА;

p<sub>1</sub> – вірогідність розбіжностей при порівнянні з показниками групи АС;p<sub>2</sub> – вірогідність розбіжностей при порівнянні між показниками алелей А та С.

На підставі отриманих даних можна зробити висновок, що з тяжким перебігом РГ майже в 7 разів більше хворих з генотипом АА, ніж з генотипом СС. У свою чергу присутність алеля А пов'язана з більш високими цифрами максимального АТ. Це дозволяє зробити висновок, що наявність алеля А серед хворих є прогностично

несприятливою ознакою щодо розвитку і перебігу РГ.

Дана гіпотеза підтверджується і при подальшому вивченні деяких клінічних та лабораторних даних у трьох групах хворих з різними генотипами (таблиця 3).

Таблиця 3.  
Клінічні та лабораторні показники у хворих на РГ з різними генотипами.

| Генотип, алель | Проба Реберга  |                        | Креатинін, мкмоль/л   | Товщина паренхіми, см |                     | Маса міокарда лівого шлуночка, г | Конкрементів, % |
|----------------|----------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|----------------------------------|-----------------|
|                | Реабсорбція, % | Фільтрація, мл/хв      |                       | Права нирка           | Ліва нирка          |                                  |                 |
| АА             | 94,88±1,23     | 104,42±14,17           | 109,0±7,9             | 1,86±0,7              | 2,09±0,12           | 173,5±10,68                      | 11,11           |
| АС             | 94,85±0,83     | 119,98±24,96<br>p<0,05 | 122,4±15,21<br>p<0,05 | 1,7±0,08<br>p<0,05    | 1,71±0,07<br>p<0,05 | 154,04±5,49<br>p                 | 10,53<br>p      |
| СС             | 98,1±0,1       | 109,3±61,7             | 106,0±12,0            | 1,7±0,1               | 1,8±0,01            | 156,79±13,13                     | 100             |
| А              | 94,86±0,67     | 121,4±19,4             | 118,76±10,63          | 1,75±0,06             | 1,82±0,07           | 160,39±5,34                      | 10,7            |
| С              | 95,2±0,78      | 118,85±24,96           | 120,53±13,65          | 1,7±0,07              | 1,72±0,06           | 154,33±5,0                       | 19,05           |

p – вірогідність розбіжностей при порівнянні з показниками групи АА;

p<sub>1</sub> – вірогідність розбіжностей при порівнянні з показниками групи АС;p<sub>2</sub> – вірогідність розбіжностей при порівнянні між показниками алелей А та С.

Піддаючи аналізу отримані дані, можна зробити висновок, що у хворих на РГ з генотипом АА більша маса міокарда лівого шлуночка та товщина паренхіми лівої та правої нирок, а також дещо знижена клубочкова фільтрація. Група з генотипом АС займає у всіх вивчених показниках середнє положення між АА і СС групами. Недостовірність деяких показників, на наш погляд, зумовлена невеликою кількістю хворих у групах.

За дозою кандесартана, призначення якої потребували хворі, пацієнти були розподілені на 3

групи: 4-6 мг/добу; 12-16 мг/добу; хворі, які потребували комбінованої терапії (додавали гіпотіазид 25 мг/добу – 2 випадки, амлодіпін мг/добу – 1 випадок за показаннями). Серед хворих 2 та 3 груп носії алелю С становили 70% та 100% відповідно. Всі хворі добре переносили лікування, адекватна корекція АТ досягнута впродовж 10-14 днів у 75% хворих, впродовж 12 місяців у всіх хворих (табл.4). Погіршення стану, непереносимість препарату, неефективність лікування не відмічали в жодному разі.

Таблиця 4  
Результати гіпотензивної терапії кандесартаном через 12 місяців спостереження

| Генотип, алель | АТ на початку лікування (мм. рт. ст.) |                                   | АТ через 12 місяців лікування, мм.рт.ст. |           |
|----------------|---------------------------------------|-----------------------------------|--|-----------|
|                | САТ                                   | ДАТ                               | САт                                      | ДАТ       |
| АА             | 158,67±9,35                           | 103,33±2,89                       | 123,7±0,8                                | 82,3±0,7  |
| АС             | 157,94±9,72                           | 99,38±4,02<br>p<0,05              | 125,6±0,9                                | 83,1±0,7  |
| СС             | 162,5±17,5                            | 105,0±9,0<br>p <sub>1</sub> <0,01 | 125,01±1,2                               | 84,0±1,4  |
| А              | 158,04±4,13                           | 101,07±1,88                       | 124,7±0,6                                | 83,2±0,5  |
| С              | 156,19±4,88                           | 101,07±1,88                       | 124,8±0,8                                | 82,9±0,68 |

p – вірогідність розбіжностей при порівнянні з показниками групи АА;

p<sub>1</sub> – вірогідність розбіжностей при порівнянні з показниками групи АС;p<sub>2</sub> – вірогідність розбіжностей при порівнянні між показниками алелей А та С.

На підставі отриманих даних можна зробити висновок про доцільність подальшого поглибленого вивчення поліморфізму генів АТ II Р1 у хворих на тубулоінтерстиціальні захворювання нирок з метою пошуку нових форм прогнозування клінічних особливостей, перебігу захворювання, підбору ефективного лікування та запобігання тяжких ускладнень. Оскільки у хворих, що страждають на захворювання нирок, АГ є самостійним фактором прогресування захворювання сприяє прискоренню розвитку ниркової недостатності.

### Висновки

1. У хворих на РГ, що розвинулась на тлі хронічного піелонефриту генотип АА виявлений у 46% хворих, АС у 48% хворих, а генотип СС у 6% відповідно. Алель А присутній у 94% хворих на РГ, що більше ніж серед здорових осіб.
2. Більша частота алеля А серед хворих на хронічний піелонефрит за наявності або відсутності РГ є прогностично несприятливою ознакою щодо розвитку і перебігу РГ.
3. Старший вік виникнення підвищеного АТ мали хворі з генотипом АА, ніж хворі з генотипом СС.
4. У хворих з генотипом СС гіпертензія розвинулась в молодшому віці.
5. Тяжкий перебіг та вищий рівень максимального САТ та ДАТ мали хворі з генотипом АС та АА.
6. Найкращий ефект гіпотензивної терапії досягнуто в групі пацієнтів з генотипом АА, потім АС та СС.
7. У групі хворих з генотипом СС, що мала нижчий рівень показників максимального АТ, відмічено меншу чутливість до лікування та найменший відсоток зниження АТ впродовж періоду спостереження.
8. Канделсартан у вигляді монотерапії був ефективний у всіх пацієнтів з генотипом АС і СС, двоє хворих з генотипом АА потребували комбінованої терапії (додавали гіпотіазид 25 мг на добу- 1 випадок, амлодипін 5 мг на добу- 1 випадок).
9. Канделсартан був ефективним у хворих з генотипами АС та СС в дозі 4-8 мг, призначення 8-24 мг канделсартану потребували хворі з генотипом АА. Погіршення стану, непереносимість препарату, неефективність лікування не відмічали в жодному випадку.

### Література

1. Класифікація хвороб сечостатевої системи та ведення регіональних та національного реєстрів хворих з хронічною хворобою нирок. – Методичні рекомендації. – К.- 2006.- 40 с.
2. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2004.-86 с.
3. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія: Посібник для лікарів / Ю.М.Сіренко – К.: Моріон, 2002. – 204 с.
4. Сіренко Ю. Вплив антигіпертензивних препаратів різних груп на функцію нирок у пацієнтів із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією / Ю.Сіренко, Г.Радченко // Ліки України. - 2005. - № 7-8. - С.118-122.
5. Бабак О.Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / О.Я. Бабак, Ю.Н. Шапошникова, В.Д. Немцова // Украинский терапевтический журнал. - 2004. - №1. - С.14-21.
6. Преображенский Д.В. Блокаторы АТ1- ангиотензиновых рецепторов, как новый класс антигипертензивных средств / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Т.М. Стеценко [и др.] // Клиническая фармакология. - 2001. - №3. - С.102-109.
7. Сидоренко Б.А. Блокаторы АТ-1 ангиотензиновых рецепторов как новая группа антигипертензивных препаратов / Б.А. Сидоренко, И.К. Иосава, В.Г. Киктев, Д.В. Преображенский // Клиническая фармакология и терапия. - 2003. - Т.8. - №6. - С.38-45.
8. Летик В.И. Современные представления о ренин-ангиотензиновой системе и возможных способах подавления ее активности / В.И. Летик // Врачебная практика. - 1999. - №1. - С.67-70.
9. Маколкин В.И. Генетические аспекты в патогенезе и лечении артериальных гипертензий / В.И. Маколкин, В.И. Подзолков, Д.А. Напалков // Тер. архив. - 1999. - №4. - С.68-71.
10. Kurland L. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients / L.Kurland, H.Melhus, G.Karlsson, T.Kahan [et al. ] // J Hypertens.- 2001.- V.19. - №10.-P.1783-1787.
11. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and short-term renal response to ACE inhibition: role of sodium status / Kleij F.G. van der, Schmidt A., Navis G.J. [et al. ] // Kidney Int. - 1997. - V. 63 (Suppl.). - P. 23-26.
12. Carson M. Angiotensin receptor blockers. Evidence for preserving target organs//. M.Carson, T.Giles, M.Higginbotham [et al. ] // Clin. Cardiol.- 2001.-V.124. - P. 183-190.
13. Van Geel P.P. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries / P.P van Geel, Y.M.Pinto, A.A.Voors, H. Buikema [et al. ] // Hypertension.- 2000.-V.35. - №7. - P. 717-721.
14. Erdmann J. Characterization of polymorphisms in the promoter of the human angiotensin II subtype 1 (AT 1) receptor gene / J.Erdmann, K.Riedel, K.Rohde, I. Folmann [et al. ] // Ann Hum Genet.-1999.-V.63. - №7.-P.369-374.
15. Duncan J.A. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in humans: physiology and pathophysiology of the genotypes / J.A.Duncan, M I.Ailler, I.W. Scholey // Curr Opin Nephrol Hypertens.- 2001. - V.19.- №10. - P.111-116.
16. Miller LA. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts response to losartan and angiotensin II / LA.Miller, K.Thai, I.W. Scholey, Kidney Int.- 1999. - V.56. - №12. - P.2173-2180.
17. Hypertens J. Practice Guidelines For primary Care Physicians: 2003 ESH/ESC Hypertension Guidelines // J. Hypertens.-2003.-V.21.- P.1779-1786.
18. Yo Mo Yang. Molecular and cytogenetic findings in 46,XX males// Home journal of the Korean society of Medical genetic.-2003.- V. 2.- №1 - P. 12-15.
19. The Seven Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC-7 Express) // NIH Publication.-2003.-P.34.
20. Timmermans P.B. Angiotensin II receptor subtypes: selective antagonists and functional correlates / P.B.Timmermans, R.D.Smith // Eur Heart J.- 1994.- V.15 (Suppl. D). - P.79-87.

### Реферат

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ С УЧЕТОМ ГЕНОТИПА

Мормоль И.А.

Ключевые слова: ренопаренхимная гипертония, ген рецептора ангиотензина II первого типа, кандесартан.

В настоящее время общепризнанной является необходимость строгого контроля артериального давления (АД) при хронических заболеваниях почек. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) признаны во всем мире как препараты первого ряда для лечения ренопаренхимной гипертонии (РГ). Цель исследования – изучить клиническую эффективность кандесартана у больных с РГ в зависимости от генотипа. Обследованы 50 больных с РГ на фоне хронического пиелонефрита, определен полиморфизм гена ангиотензина II первого типа (АТ1Р). Больным назначали кандесартан в доз 8-32

мг/сут, наблюдали в течении 12 месяцев. По результатам проведенного клинико-генетического исследования генотип АА выявлен у 46%, АС-48%, СС-6%. Аллель А выявлен у 94%, аллель С – у 54% больных РГ в Полтавской области. Целевой уровень АД достигнут у 94,3% больных. Канесартан проявил высокую клиническую эффективность во всех группах больных.

#### **Summary**

PRESENT-DAY APPROACHES IN THE THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION UNDER CHRONIC PYELONEPHRITIS TAKING INTO ACCOUNT GENOTYPE

Mormol I.A.

Key words: *renoparenchymal hypertension, angiotensin II receptor gene type I, candesartan.*

At present the importance of regular and close control of arterial blood pressure (AP) under the chronic renal diseases is generally recognized. Angiotensin receptor blockers (ARB) are known all over the world as first-order drugs in the therapy of renoparenchymal hypertension (RH). The present research is aimed to study the clinical effectiveness of candesartan in RH patients depending on genotype. We have examined 50 RH patients with associated pyelonephritis, have determined polymorphism of angiotensin II receptor gene type I (AT1P). The patients were prescribed candesartan in a dose of 8-32 mg daily and were under the observation for 12 months. According to the results of clinic and genetic tests AA genotype has been detected in 46%, AC genotype in 48%, and CC genotype in 6%. Allele A has been found in 94%, Allele C - in 54% RH patients of Poltava region. Target level of AP has been reached in 94.3% patients. Candesartan has shown high clinical effectiveness in all the groups of patients.

УДК: 616.89 – 008.19 – 092

**Петрина Н.Ю., Рахман Л.В., Панас А.Р., Животовська Л.В., Гнатюк С.М.**

#### **НЕЙРОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДАХ**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія

Комунальний заклад Львівська обласна клінічна психіатрична лікарня.

*В статті проведено оцінку інтенсивності вільнорадикальних процесів та антиоксидантного захисту у хворих з депресивними розладами. З позицій біологічної психіатрії проаналізовано патофізіологічні механізми розвитку фармакорезистентності. Виявлено, що при терапевтично резистентних депресіях спостерігається глибоке порушення рівноваги антиоксидантної та прооксидантної систем в бік підвищення останньої.*

Ключові слова: терапевтична резистентність, депресивні розлади, перекисне окислення ліпідів, оксидативний стрес.

На сьогоднішній день найбільша проблема, пов'язана з депресивними розладами, полягає в тому, що, незважаючи на появу великої кількості антидепресантів та значний прогрес в розумінні біологічних механізмів розвитку депресії, в середньому 30-60% таких хворих виявляються резистентними до проводимої тимоаналептичної терапії. Зростання терапевтично резистентних станів спричиняє значні соціально-економічні труднощі не тільки в самих пацієнтів, але і у суспільстві в цілому. За даними закордонних досліджень, значне збільшення видатків при лікуванні депресій припадає саме на рахунок резистентних до терапії форм.

З позицій загальної фізіології, резистентність є фундаментальною біологічною характеристикою живого організму, ступінню його стійкості до того чи іншого патогенного або умовнопатогенного фактора, інакшими словами, це - індивідуальна захисна та пристосувальна відповідь біосистеми. З резистентністю тісно пов'язане поняття толерантності, яка проявляється індукцією певних ферментів, а також зниженням цільності рецепторів внаслідок введення в організм лікарських середників [1, 2].

В світлі сучасних поглядів на патогенез терапевтично резистентних депресій, виникнення та формування фармакорезистентності розглядається як складна, багаторівнева функціональна патологічна система з вираженими порушеннями на всіх її рівнях – нейрофізіологічному, психофізіологічному, метаболічному та соціально-психологічному. Розглядаючи питання нейрохімічних механізмів формування резистентних депресивних станів, слід зазначити, що при таких депресіях порушується практично всі ланки клітинного метаболізму [3].

Ще до впровадження в клінічну практику сучасних фармакологічних засобів було відомо, що медикаменти, які здатні впливати на центральну нервову систему, змінюють функціональний стан плазматичних мембран. Подальше вивчення фармакологічних та біохімічних ефектів психотропних препаратів дозволило конкретизувати їх дію на мембрану клітин, зокрема, на кінетичні характеристики транспортерів. Означені препарати можуть конкурувати з близькими в структурному відношенні біогенними амінами за мембранні рецептори білкової природи. Однак

необхідно відмітити, що взаємодія медикаментозного середника з рецепторними структурами не є однозначною. Характер цієї взаємодії може видозмінюватися у широких межах – від строго специфічної, як у випадку реакції «антиген-антитіло», до майже повної її відсутності [4, 5].

Існують також дані, що зміни конформації мембрани, фазового стану її ліпідної компоненти зумовлені накопиченням препаратів в ліпопротеїдному бішарі. Великі концентрації препаратів можуть привести до руйнування мембран внаслідок емульгування останніх. Тому успішність лікування значною мірою залежить від розуміння особливостей біологічної дії психотропних препаратів, що є надзвичайно важливим для підбору оптимальних умов призначення психотропного середника конкретному хворому з врахуванням особливостей метаболізму в його організмі [6, 7].

Багатогранна діяльність клітини – її функції, пластичні процеси відбуваються на основі певних енергетичних витрат. Отримані на даний час дані свідчать про спільність найважливіших етапів генерації та використання енергії різноманітними тканинами організму. Однак, кожному типу тканин притаманна своя специфіка процесів енергетичного обміну, обумовлена їх функціональними та структурними особливостями, різновидами використаних субстратів окислення, швидкістю поглинання кисню, активністю ферментів та механізмами їх регуляції. У зв'язку з цим вивчення метаболічних процесів в головному мозку за фізіологічних умов та зміни їх характеристик, що з'являються за розвитку тих чи інших патологічних станів, привертає особливу увагу багатьох дослідників [8, 9, 10].

Нервова тканина – найбільш високо спеціалізована в організмі. Метаболічні основи її життєдіяльності мають, з одного боку, загальні риси, властиві клітинам будь-якої тканини, з другого – специфічні риси, що визначаються морфологічними особливостями та характером функцій, що виконуються в організмі. Показано, що процеси, які лежать в основі таких специфічних для нервової тканини явищ, як здатність до фіксації та зберігання інформації, генерація та проведення нервових імпульсів, підтримання просторової архітектоники мозку з безперервним утворенням та поновленням функціональних ансамблів нейронів та синаптичних структур, перебігають із значними енергетичними затратами. Порушення співвідношення в цій тканині основних шляхів метаболізму, пов'язаних з підтриманням енергетичного балансу, призводить до розвитку енергодефіциту в нервових клітинах, тобто до гіпоергічних станів. Основним джерелом енергії у формі АТФ є процес загального катаболізму разом із дихальним ланцюгом та окисним фосфорилуванням. Енергетичні потреби організму є головним чинником, який регулює швидкість клітинного дихання та фосфорилування.

Регуляція загальних шляхів метаболізму та

дихального ланцюга тісно пов'язані між собою. Всі контролюючі механізми діють на рівні ферментів, переважно за допомогою алостеричних ефектів. Для оцінки енергетичного стану клітини використовують величину енергетичного заряду, яка відображає співвідношення концентрації АТФ до продуктів її розпаду – АДФ та АМФ. При збільшенні енергетичного заряду в клітині (в стані спокою) швидкість реакцій загальних шляхів метаболізму знижується, а при зменшенні енергетичного заряду – зростає. Відбувається це завдяки дії АТФ в якості алостеричного інгібітора, а АДФ та АМФ в якості алостеричних активаторів деяких ферментів. Інший механізм регуляції пов'язаний з необхідністю регенерації  $\text{NAD}^+$  в дихальному ланцюгу. При зменшенні використання АТФ клітиною, швидкість дихання мітохондрій знижується, сповільнюється також швидкість окислення та зростає концентрація  $\text{NADH}$  в дихальному ланцюгу. В такому випадку  $\text{NADH}$  інгібує частину ферментів загальних шляхів катаболізму, що, відповідно, призводить до сповільнення реакцій катаболізму та зменшення синтезу АТФ.

Останнім часом одержано низку експериментальних даних, які свідчать про те, що основною умовою підтримання високого напруження кисню в тканинах є вільнорадикальні реакції. Порушення енергетичного метаболізму, обумовленого утворенням активних форм кисню, веде до змін трансмембранних іонних потоків з накопиченням внутрішньоклітинного кальцію. Одночасно за механізмом вільнорадикального окислення відбувається дія активних форм кисню на білки, ліпіди та нуклеїнові кислоти. Реакція вільного окислення радикалів найбільш небезпечна для центральної нервової системи. При станах енергодефіциту суттєво активується пероксидація ліпідів і одночасно знижується продукція АТФ та інших макроергічних сполук, що створює дефіцит макроергів в організмі. Така дискоординація обмінних процесів призводить до ще глибших деструктивних порушень мембран мітохондрій, лізосом та інших структур дихального ланцюга функціонуючих клітин. При цьому виявлено зменшення активності деяких ферментів енергетичного обміну (кетоглютарат- і сукцинат-дегідрогенази) в лейкоцитах та незворотне порушення спряженості анаболічної і катаболічної фаз обміну.

В дослідженнях метаболічних процесів при афективних розладах депресивного регістру встановлено активацію перекисного окислення ліпідів та пригнічення процесів енергетичного обміну і активності антиокисного захисту, порушується також гомеостаз електролітного, зокрема кальцієвого, обміну. Все це в кінцевому результаті проявляється в глибокій деструкції клітинних структур і зменшенні резистентності еритроцитарних, лізосомальних та мітохондріальних мембран. В мітохондріях пошкоджуються як ферменти матриксу, так і компо-

ненти дихального ланцюга. Пошкоджені мембрани втрачають енергетичний потенціал, здатність контролювати іонні потоки та медіаторні системи, внаслідок цього виникають патологічні зміни в тканинах, що в кінцевому результаті є одним з факторів формування резистентних депресивних станів.

На підставі цих поглядів залишається актуальним пошук методів адекватної диференціації резистентних до терапії депресивних порушень, вивчення патогенетичних механізмів формування цього феномену та розробка на основі отриманих даних ефективних методів корекції, які могли би, впливаючи безпосередньо на біологічний субстрат даної патології, сприяти процесу відновлення психічних функцій, в тому числі у хворих з терапевтичною резистентністю.

Метою нашого дослідження було вивчення особливостей процесів перекисного окислення ліпідів у хворих з терапевтично резистентними депресіями (ТРД) та встановлення відмінностей цього параметру при ТРД, у практично здорових осіб та у хворих з рекурентним депресивним розладом на етапі становлення ремісії.

Під нашим спостереженням знаходилося 35 хворих з резистентною депресією в рамках рекурентного депресивного розладу (F 33.2), всі жінки віком від 41 до 58 років (середній вік  $49 \pm 2$  роки). Нозологічна діагностика ґрунтувалася на критеріях МКХ-10 і проводилася на основі даних клінічних, експериментально-психологічних, лабораторних та інструментальних методів. Для визначення депресивної симптоматики використовувалася Шкала Гамільтона (21 пункт).

Згідно із сучасними загально прийнятими критеріями, депресію вважали резистентною, якщо впродовж двох послідовних курсів (по 3-4 тижні) адекватної монотерапії фармакологічно відмінними препаратами відмічалася відсутність або недостатність клінічної ефективності (редукція симптоматики за шкалою Гамільтона становила менше 50%).

В 1 контрольну групу було включено 30 практично здорових нормотензивних, нормоглікемічних осіб. В 2 контрольну групу включено 30 соматично здорових нормотензивних, нормоглікемічних жінок, що знаходилися на лікуванні з приводу рекурентного депресивного розладу, стан яких на момент дослідження набував ознак стабілізації процесу (редукція симптоматики за шкалою Гамільтона становила більше 50%). Всі пацієнтки підписали інформовану згоду на участь у дослідженні та отримували терапію з призначенням антидепресантів групи селективних інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну у середньотерапевтичних дозах.

Клінічна картина афективних порушень у 19 хворих основної групи заключалася в поєднанні вираженого ступеня тривоги та смутку, які формували основний стрижень цих розладів. На фоні пригніченого фону настрою 17 пацієнток (48,6%) висловлювали скарги на руховий неспо-

кій, в 8 осіб (22,9%)- до рівня різкої ажитації. Почуття вини переживали 18 хворих (51,4%) даної підгрупи, фобії відмічалися у 12 хворих (34,3%), порушення сну відмічали всі пацієнтки. В 16 хворих (45,7%) були присутні вегетативні розлади, найчастіше вони скаржилися на головокружіння- 11 осіб (31,4%), гіпергідроз-9 пацієнток (25,7%), приступи задухи-6 хворих (17,1%), болі голови різного характеру були наявні у всіх пацієнток, неприємні відчуття в ділянці серця відмічали 4 пацієнтки (11,4%), дискомфорт в абдомінальній зоні виявляли 10 осіб (28,6%).

Характерним у клінічній картині афективних порушень у 16 хворих основної групи було те, що на фоні депресивного стану спостерігалася апатична симптоматика з чіткою окресленістю переживання втрати зацікавленості до подій у власному житті, байдужістю до проблем сім'ї, роботи. В структурі апато-депресивного синдрому у 10 хворих (28,6%) домінувала думка про власну неповносправність, у 15 (42,9%) характерною ознакою виявлено виснажливості психічної діяльності, що проявлялася лабільністю уваги, суб'єктивним переживанням зниження пам'яті і інтелектуальної працездатності, слабкістю процесів абстрагування. В судженнях хворих домінували конкретність та поверхневність. Розлади сну виявлено у 17 хворих (48,6%). У 6 пацієнток (17,1%) апато-депресивного супроводжувалася вегетативними розладами (відчуття дискомфорту в тілі, ломота, озноб), інтенсивність яких була більше виражена в першій половині доби. В ході обстеження пацієнтів основної групи за шкалою Гамільтона (21 пункт) отримано середній бал  $42,3 \pm 1,1$ .

Показники вільнорадикальних процесів у досліджуваних групах визначали в крові, взятої натще з ліктьової вени. В якості антикоагулянта використовували розчин гепарину. Рівень вільнорадикальних процесів в плазмі крові оцінювали за допомогою методу хемилюмінесценції, в якості індуктора використовували форболміріс-татацетат. Інтенсивність перекисного окислення ліпідів плазми крові визначали за рівнем генерованого малонового діальдегіду. Здатність крові до дисмутації супероксиддисмутаза активності) оцінювали за ступенем гальмування реакції окислення кверцетину та виражали в умовних одиницях на 1 мл крові. Про активність каталази еритроцитів свідчило зменшення перекису водню за 1 хвилину (в міжнародних одиницях на 1 мг гемоглобіну). Відновлений та окислений глутатіон в екстракті еритроцитів визначали за методом В. Чернишова. Розрахунок рівня глутатіону здійснювали з використанням мікромолярного коефіцієнту глутатіону (0,88) і виражали в мкМ на 1 мл еритроцитарної суміші.

Для кількісної оцінки різниці між середніми значеннями в групах порівняння застосовували t-критерій Стюдента. Різниці між порівнюваними величинами вважалися вірогідними при



$p < 0,05$ . Всі отримані результати представлені у вигляді середньої величини  $\pm$  середнє квадратичне відхилення ( $M \pm \sigma$ ).

При дослідженні показників вільнорадикальних процесів встановлено, що у всіх обстежених хворих основної групи та контрольної групи 2 спостерігається порушення рівноваги антиоксидантної та прооксидантної систем в бік підвищення останньої. Рівень малонового діальдегіду (кінцевого продукту перекисного окислення ліпідів) у пацієнток з терапевтично резистентними депресіями перевищував норму в 1,6 разів та був більшим в 1,3 рази в порівнянні з показниками хворих на рекурентний депресивний розлад, стан яких на момент дослідження кваліфі-

кувався як етап становлення ремісії (контрольна група 2). Інтенсивність хемілюмінесценції, яка характеризує вільнорадикальні процеси в крові, в осіб основної групи була значно підвищеною. Поряд з цим у всіх хворих з терапевтичною резистентністю встановлено зниження активності ферментів антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази та каталази. Співвідношення рівня відновленого глутатіону до окисленого також було зниженим в порівнянні з таким показником у осіб контрольної групи 1 та контрольної групи 2, що свідчить про глибоке порушення в глутатионовій системі. Результати біохімічного дослідження приведені в таблиці 1.

Таблиця 1  
Показники оксидативного стресу у хворих з терапевтично резистентними депресіями в порівнянні з показниками осіб контрольних груп

| Показники  | Контрольна група 1     | Контрольна група 2    | Хворі з терапевтично резистентними депресіями |
|--|------------------------|-----------------------|---|
| Хемілюмінесценція спонтанна (n - 42 $\pm$ 2)                 | 41,4 $\pm$ 0,7*        | 45,7 $\pm$ 0,8        | 49,4 $\pm$ 0,9                                |
| Хемілюмінесценція індукована (n - 145 $\pm$ 10)              | 144,3 $\pm$ 8,2*       | 144,8 $\pm$ 2,1       | 148 $\pm$ 2,1                                 |
| Малоновий діальдегід (n - 3,9 $\pm$ 0,6)                     | 3, 8 $\pm$ 0,2***      | 4, 6 $\pm$ 0,1**      | 6, 1 $\pm$ 0,2                                |
| Глутатіон окислений (n - 0,2 $\pm$ 0,5)                      | 0,5 $\pm$ 0,1**        | 0,9 $\pm$ 0,1*        | 1,7 $\pm$ 0,2                                 |
| Глутатіон відновлений (n - 2,1 $\pm$ 3,3)                    | 1,9 $\pm$ 0,1**        | 2,2 $\pm$ 0,2         | 2,9 $\pm$ 0,2                                 |
| Каталаза (n - 4,2 $\pm$ 0,3)                                 | 4,4 $\pm$ 0,1          | 3,9 $\pm$ 0,1         | 3,7 $\pm$ 0,2                                 |
| Сумарна супероксиддисмутазна активність (n-25000 $\pm$ 5000) | 18924,1 $\pm$ 344,9*** | 16808,1 $\pm$ 456,8** | 8420 $\pm$ 502,4                              |

Примітка: \* - різниця достовірна при  $p < 0,05$ ,

\*\* - різниця достовірна при  $p < 0,01$ ,

\*\*\* - різниця достовірна при  $p < 0,001$  при порівнянні з основною групою.

Нами було встановлено кореляцію між окремими показниками оксидативного стресу та клінічними особливостями резистентних депресій. Кореляція виявляється в достовірному зниженні рівня індукованої хемілюмінесценції при наявності в структурі депресій апато-депресивної симптоматики. Так, інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів корелює з вираженістю та тривалістю апато-депресивного стану, в таких пацієнток встановлено значне підвищення рівня малонового діальдегіду та зниження активності каталази, що в цілому свідчить про високий ступінь вираженості оксидативного стресу у даного контингенту хворих.

Таким чином, виявлено суттєві зміни пероксидації ліпідів при депресивних розладах. Встановлено, що значні порушення вільнорадикальних процесів зберігаються при відсутності позитивної динаміки в психічному стані хворих та резистентності симптоматики до проводимої психофармакотерапії, їх вираженість знижується при досягненні клінічної ремісії. Отримані нами дані свідчать, що хронічний оксидативний стрес може бути однією з патогенетичних ланок формування терапевтичної резистентності при депресивних розладах. Інтенсивна генерація активних форм кисню може спричинити порушення функціональної активності нейронів з виснаженням

енергетичних ресурсів, зниженням активності ферментів-антиоксидантів, цитотоксичним ефектом, що є несприятливим фактором, який гальмує процес покращення стану пацієнтів.

Показники оксидативного стресу можуть бути використані в якості предикторів ефективності проводимого лікування вказаної патології. Вивчення особливостей порушень перекисного окислення ліпідів при резистентних депресіях може полегшити розробку патогенетично обґрунтованої терапії та оптимізувати лікувально-діагностичний процес у даного контингенту хворих.

## Література

1. Bondy B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment/ B.Bondy //Dialogues in Clinical Neuroscience. – 2002. – V.4 – № 1– P.7– 20.
2. Duman R.S. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity /R.S. Duman // European Psychiatry. – 2002. – № 17 (Suppl. 3) – P. 306–310.
3. Olie J.P. Neuroplasticity: a new approach to the pathophysiology of depression /J.P.Olie, J.P.Macher, J.A.Costa e Silva //London, Sc. Press Ltd. – 2004. – 75 p.
4. Manji H.K. Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorder: implications for the development of novel therapeutics /H.K. Manji, R.S. Duman //Psychopharmacol Bull. – 2001. – № 35– P. 5–49.
5. Bremner J.D. Hippocampal volume reduction in major depression. /J.D.Bremner, M. Narayan, E.R. Anderson //Am. J. Psychiatry. – 2000. – №157 – P.115–118.
6. Изнак А.Ф. Нейрональная пластичность как один из аспектов патогенеза и терапии аффективных расстройств /А.Ф.Изнак //Психiatr. и психофармакотер. – 2005.– №7(1) – С. 24–27.

7. Покровский Д.Г. Патохимические и иммунологические аспекты депрессивных состояний /Д.Г. Покровский, А.К. Зиньковский, А.А.Михайленко // Бюлетень СО РАМН. – 2004. – № 4(114) – С. 34-37.
8. Крыжановский Г.Н. Пластичность в патологии нервной системы /Г.Н.Крыжановский // Журн. неврол. и психиатр. – 2001.– № 101(2)– С.4–7.
9. Гусев Е.И. Пластичность нервной системы /Е.И. Гусев, П.Р. Камчатнов // Журн. неврол. и психиатр. – 2004. –№ 104 (3) – С. 73–79.
10. Марценковский И.А. Клиническая фармакология антидепрессантов: механизмы эффективности и побочных эффектов /И.А. Марценковский // Neuropnews. – 2006. –№1 – С. 23-30.

### Реферат

#### НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

Петрина Н.Ю., Рахман Л.В., Панас А.Р., Животовская Л.В., Гнатюк С. Н.

Ключевые слова: терапевтическая резистентность, депрессивные расстройства, перекисное окисление липидов, оксидативный стресс.

В статье проведена оценка интенсивности свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты у больных с депрессивными расстройствами. С позиций биологической психиатрии проанализированы патофизиологические механизмы развития фармакорезистентности. Выявлено, что при терапевтически резистентных депрессиях отмечается глубокое нарушение равновесия антиоксидантной и прооксидантной систем в сторону повышения последней.

### Summary

#### NEUROCHEMICAL MECHANISMS IN FORMATION OF THERAPEUTIC RESISTANCE UNDER DEPRESSION DISORDERS

Petryna N.Yu., Rakhman L.V., Panas A.R., Zhyvotovska L.V., Gnatjuk S.N.

Key words: therapeutic resistance, depressive disorders, lipid peroxidation, oxidative stress.

The intensity of free-radical processes and antioxidant protection in patients with depressive disorders has been evaluated in this article. From the position of biological psychiatry pathophysiological mechanisms of therapeutically resistance have been analyzed. It has been revealed that under therapeutically resistant depression profound imbalance of antioxidant and prooxidant systems toward may be noticed.

УДК 617-089-168.1+616.25-072.1

**Покидько М.І., Шевчук О.М., Богачук М.Г.**

### ЛАПАРОСКОПІЧНА ПРОФІЛАКТИКА АБДОМІНАЛЬНОГО СПАЙКОУТВОРЕННЯ ТА АДГЕЗІОЛІЗИС В ЛІКУВАННІ СПАЙКОВОЇ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова МОЗ України  
Кіровоградська обласна лікарня МОЗ України

*Представлені результати клінічного дослідження ефективності профілактики та лікування спайкової хвороби очеревини лапароскопічним методом з використанням нового методу (електрокоагуляційна кишкова симпатектомія). Клінічна апробація проведена у 96 хворих з клінікою спайкової хвороби очеревини й явищами гострої кишкової непрохідності з метою адгезіолілізу та попередження новоутворення спайок та у 23 хворих після лапароскопічної холецистектомії з високою ймовірністю розвитку патологічного спайкоутворення, який визначено спеціальними методами в доопераційному періоді. На діагностику та метод профілактики та лікування отримано патенти України.*

Ключові слова: спайкова хвороба очеревини, лапароскопічні операції, профілактика, лікування.

### Вступ

Спайкоутворення черевної порожнини є однією з найактуальніших проблем абдомінальної хірургії на сучасному етапі. Цьому питанню присвячено значну увагу дослідниками та практичними хірургами. Вирішення проблеми спайкоутворення – це вирішення закономірного наслідку недоліку хірургії – рятуючи хворого від тяжкого захворювання, викликати у нього ймовірно нове захворювання черевної порожнини.

Розвиток абдомінальної хірургії розширив діапазон оперативних можливостей радикального лікування багатьох раніше невилковних або хронічних захворювань органів черевної порожнини. Одночасно постала нова проблема – спайкоутворення, яка з кожним роком набуває гостроти і коеволюційно розвивається з абдомі-

нальною хірургією, оперативною гінекологією тощо.

З широким впровадженням лапароскопічних оперативних втручань все частіше в спеціальній літературі стали з'являтися повідомлення про їх ускладнення, серед яких відзначається спайкова кишкова непрохідність [1,2,3,4,5]. Автори відзначають серед причин патологічного спайкоутворення тривалість операції, використання високо енергетичних технологій (лазерну та електрокоагуляцію). Такі ускладнення розвиваються в найближчий час після оперативного втручання у 5- 28% випадках [2].

Важкі наслідки спайкоутворення, які статистично набувають все більшого розповсюдження, вимагають від дослідників подальшого фундаментального вивчення не лише в плані винайдення фармакологічних, хімічних та фізичних чинників впливу на утворення спайок, але й на

вивчення дійсних фонових або сприяючих механізмів патогенезу спайкоутворення.

Лапароскопічні втручання мають істотні переваги перед традиційною лапаротомією, особливо при таких патологічних процесах як хірургія ЖКХ, хронічні гінекологічні процеси, тощо. Проте, саме спайкова хвороба для багатьох хірургів стає основним протипоказом до використання цього методу. З розвитком лапароскопічних технологій зменшився діапазон негативних впливів високих енергій та висушування очередини, і лапароскопічний адгезіолізис стає новим методом лікування цієї патології.

При лапароскопічній ревізії органів черевної порожнини є можливість оцінки локалізації, виду та розповсюдження зрощень з паралельним визначенням стану органів. Лапароскопічний метод досвідченими хірургами дозволяє зменшити тривалість операції та післяопераційного періоду, зменшити кількість ускладнень з боку післяопераційної лапаротомної рани. Важливими є також аспекти медико-соціального та естетичного характеру (скорочення строків госпіталізації, швидке відновлення фізичної активності та працездатності, зменшення фінансових витрат, косметичний ефект), які впливають на якість життя пацієнтів.

Проте, коли мова йде про спайкову хвороби очередини, то зрозуміло, що це хронічний процес, який проявляється гострими атаками спайкової кишкової непрохідності і підхід до лікування залежить від проявів хвороби в конкретний період хвороби. Тому нами розроблений метод

лапароскопічного лікування в залежності від форми СХО: хронічної - з частковим персистуючим порушенням евакуації та травлення, та гострої – з явищами гострої кишкової непрохідності. Важливим моментом, на який треба звернути увагу, що самостійний адгезіолізис без попередження його повторного утворення не є вирішенням проблеми.

Метою клінічного дослідження є розробка методу профілактики патологічного спайкоутворення у хворих з максимальним ризиком його розвитку при планових та гострих хірургічних хворобах черевної порожнини та лікування у пацієнтів з симптоматикою СХО лапароскопічним методом.

### Матеріали та методи

Клінічна оцінка ефективності запропонованих методів діагностики, профілактики та лікування спайкової хвороби черевної порожнини виконувалась на 348 хворих, які оперувались лапароскопічним (96), відкритим лапаротомним методами (184) в плановому та ургентному порядку та консервативними методами (68) з приводу гострої та хірургічної патології черевної порожнини та різними проявами спайкової хвороби черевної порожнини в період з 2004-2008 року на базі хірургічного відділення Кіровоградської обласної лікарні. Всі клінічні спостереження були виділені на дві основні групи: група хворих, що лікувалась відкритим лапаротомним методом і група хворих, які лікувались за допомогою лапароскопічного методу (табл.1).

Таблиця 1  
Тактика лікування хворих з гострою спайковою кишковою непрохідністю

| Тактика лікування        | Вид оперативного втручання                                   | Абс. кількість | Пит. вага до заг. масиву | Пит. вага до оперованих |
|--------------------------|--|----------------|--------------------------|-------------------------|
|                          |  |                | %                        | %                       |
| Лапаротомія              | лапаротомія, розсічення спайок                               | 184            | 53,7                     | 68,5                    |
|                          | резекція великого чіпця                                      | 15             | 3,9                      | 5,3                     |
|                          | резекція тонкої кишки  | 22             | 6,2                      | 7,8                     |
|                          | Ентеростомія   | 11             | 3,2                      | 3,9                     |
|                          | накладання обхідних анастомозів                              | 6              | 1,7                      | 2,1                     |
|                          | санация чер. порожнини, блокада брижі                        | 184            | 68,5                     | 100                     |
| Лапароскопія             | лапароскопія, розсічення спайок                              | 96             | 13,2                     | 16,8                    |
|                          | резекція великого чіпця                                      | 7              | 15,2                     | 2,6                     |
|                          | санация чер. порожнини, блокада брижі                        | 96             | 13,2                     | 16,8                    |
| <b>Всього оперативно</b> |  | 270            | 78,4                     | 100                     |
| Консервативне            | спазмолітичні препарати, перидуральна анестезія, клізми тощо | 68             | 56,3                     | -                       |
| <b>Всього</b>            |  | 348            | 100                      | 100                     |

Серед 96 хворих, оперованих лапароскопічно, 73 склали жінки (76,04%) і 23 чоловіки (23,96%). В анамнезі - апендектомії в 78,12%, холецистектомії – 18,75% та травми черевної порожнини – 13,54%. Результати лікування порівнювали з контрольною групою хворих, які були прооперовані відкритим лапаротомним доступом. Критеріями оцінки стали: термін відновлення активної перистальтики, час відходження газів та самостійне відходження стулу, зміна больового синдрому з підрахунком сумарної кількості та тривалості застосування

аналгетиків, дані електроентерографії (за частотою та амплітудою перистальтичних хвиль кишечника, реєстрація яких виконувалась за допомогою апарату ЕГС-4М) та рентгенологічного дослідження – швидкості проходження контрастної маси по шлунково-кишковому тракту.

В групу дослідження увійшли також 23 хворих (100% - жінки), яким у плановому порядку було виконано холецистектомію з приводу хронічного холециститу та проведено лапароскопічну симпатектомію для профілактики СХО,

схильність до якої склала високу ймовірність ( III та IV тип судинної реактивності; методика визначення схильності до СХО розроблена авторами [6]).

Методика лапароскопічної профілактики та лікування полягає в кишковій симпатектомії електрокоагуляційним способом, на який отримано патент авторами (2009). У 96 хворих дану методику виконано після ліквідації спайкового процесу, як завершальний етап операції. У 23

хворих кишкова симпатектомія виконана після холецистектомії. Перед операцією хворі були інформовані про всі етапи операції та дали згоду.

#### Результати дослідження та обговорення

Результати клінічного дослідження у 96 хворих, оперованих лапароскопічно, представлені в табл.2

Таблиця 2

Порівняльна характеристика відновлення функцій кишечника в контрольній та основних групах дослідження

| Група дослідження  | Час відновлення перистальтики (год.)<br>M±m | Час відходження газів (год.)<br>M±m | Час відходження самостійного стулу (год.)<br>M±m | Евакуація контрасту при рентген. дослідженні через 24 год M±m |
|--------------------|---|-------------------------------------|--|---|
| Основна (n=96)     | 11,2±1,76*                                  | 40,6±2,56*                          | 60,4±2,52*                                       | 80±5,8%   |
| Контрольна (n=184) | 40,8±5,56*                                  | 76,2±3,84*                          | 105,4±6,28*                                      | 10±3,2%   |

Як видно з табл., у хворих основної групи достовірно нижчими є показники відновлення функції шлунково-кишкового тракту, а саме: перистальтика кишечника відновилась в середньому через 11,2±1,76 год., тоді як аналогічний показник в контрольній групі склав 40,8±5,56 год., що в 3,6 рази більше, ніж в основній групі (p<0,05).

Час відходження газів в основній групі становив в середньому 40,6 ± 2,56 год., що в 1,88 разів менше аналогічного показника контрольної групи (p<0,05). Також відновлення самостійного стулу в основній групі відбувалось достовірно в коротші терміни в порівнянні з контрольною групою і склало в середньому 60,4 ± 2,52 год. проти 105,4 ± 6,28 год.

Отриманий аналгезуючий ефект після виконання симпатектомії дав можливість зменшити кількість використання наркотичних анагетиків в середньому до 8,4 од., тоді як в контрольній групі цей показник склав 24 од., тобто, майже в 3 рази більше.

Аналогічні достовірні результати отримані у 23 хворих з високим ризиком розвитку СХО після ХЕ.

#### Висновки

За результатами клінічного застосування лапароскопічної кишкової симпатектомії можна

зробити висновок, що цей метод є патогенетичним при лікуванні рецидивуючих форм спайкової кишкової непрохідності та профілактики достовірно ймовірної СХО після ХЕ, попереджує утворення спайкового процесу в ранньому післяопераційному періоді, про що свідчать основні клінічні показники відновлення функції шлунково-кишкового тракту, а також загальні якісні характеристики перебігу післяопераційного періоду в порівнянні контрольної та основної груп спостереження.

#### Література

1. Kolkman F.W. Complications of laparoscopy: an inquiry about closed-versus openentry technique /F.W.Kolkman, E.A.Bakkum [et al.]// Am.J.Obstet.Gynecol.-2004.-V.190(3).-P.634-638.
2. Swank D.J. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: a blinded randomized controlled multi-centre trial / D.J.Swank, S.C.Swank-Bordewijk, W.C.Hop [et al.] // Lancet.-2003.- V.361(9365).- P.1247-1251.
3. Swank D.J. Reduction, regrowth and novo formation of abdominal adhesions after laparoscopic adhesiolysis: a prospective analysis / D.J.Swank, W.C.Hop, J.Jeekel // Dig.Surg.-2004.-V.21(1).-P.66-71.
4. Соболев В.Е. Роль лапароскопии в диагностике и лечении ранних послеоперационных осложнений / В.Е.Соболев, И.П.Дуданов, Н.Н.Алонцева [и др.] //Вестник хирургии.- 2005.- Т.164, №1.- С.95-99.
5. Хасанов А.Г. Результаты миниинвазивных вмешательств при повторных операциях на органах брюшной полости / А.Г.Хасанов, А.Ф.Бадретдинов, М.А.Нуртдинов [и др.] // Хирургия.- 2006.- №11.- С.29-32.
6. Покидько И.А. Способ диагностики спаечного процесса: А.С. 18 16433 СССР, МКИ А 61В10/00 / И.А.Покидько, М.И.Покидько №4871954/14; Заявл. 08.10.90; Опубл. 23.05.93, Бюл.№9.- / Открытия, изобретения.- М: ЦНИИПИ.-1994.-№44.-2с.

#### Реферат

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА АБДОМИНАЛЬНОГО СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ И АДГЕЗИОЛИЗИС В ЛЕЧЕНИИ СПАЙКОВОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

Покидько М.И., Шевчук О.М., Богачук М.Г.

Ключевые слова: спечная болезнь брюшины, лапароскопические операции, профилактика, лечение.

Представлены результаты клинического исследования эффективности профилактики и лечения спаечной болезни лапароскопическим методом с использованием нового метода (электрокоагуляционная кишечная симпатэктомия). Клиническая апробация проведена у 96 больных с клиникой спаечной болезни брюшины и явлений острой кишечной непроходимости с целью адгезиолизиса и предупреждения новообразования спаек и у 23 больных после лапароскопической холецистэктомии с высокой вероятностью развития патологического спайкообразования, который определен специальным методом в дооперационном периоде. На диагностику и метод профилактики и лечения получено патенты Украины.

Summary

LAPAROSCOPIC PREVENTION OF ABDOMINAL ADHESION FORMATION AND ADHESIOLYSIS IN THE TREATMENT OF ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION

Pokydko M.I., Shuvtshuk O.M., Bohatchuk M.G.

Key words: peritoneal commissures, laparoscopic surgeries, prevention, treatment.

The article presents the results of the clinical research of effectiveness in preventing and treating the abdominal adhesions by using the laparoscopic method together with a new method of electrocoagulation abdominal sympathectomy. The clinical testing has been carried out on 96 patients with the clinical picture of abdominal adhesions and the signs of acute bowel obstruction in order to carry out adhesiolysis and to prevent the process of adhesions neoplasm, and on 23 patients after the laparoscopic cholecystectomy having a high likelihood of the development of pathologic adhesions neoplasm which is defined by special methods in the preoperative period.

УДК 616.24 — 002 — 085.33

**Потяженко М.М., Люлька Н.О., Шепітько К.В., Моторна Н.М., Гаєвський С.О.**  
**ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПОСЛІДОВНОЇ СТУПІНЧАТОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ПОЗАЛІКАРНЯНУ ПНЕВМОНІЮ**

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

*В роботі проведено комплексне та багатопланове дослідження, що базується на застосуванні послідовної ступінчатої антибактеріальної терапії у хворих на позалікарняну пневмонію. Локсоф є малотоксичним антибактеріальним препаратом та може застосовуватись у вигляді послідовної ступінчатої терапії емпірично у лікуванні негоспітальних пневмоній.*

Ключові слова: позалікарняна пневмонія, лікування, двоетапна антибіотикотерапія, локсоф.

Позалікарняні пневмонії (ПП) залишаються однією з великих та складних проблем охорони здоров'я по частоті госпіталізації та смертності як в індустріально розвинутих, так і в розвиваючих державах світу, що розвиваються.

Не дивлячись на наявність в арсеналі лікарів великої кількості різнонаправлених антибактеріальних засобів, лікування позалікарняних пневмоній і на сьогоднішній день викликає певні труднощі, а результати часто виявляються незадовільними. Летальність при позалікарняних пневмоніях становить від 3 до 18% [1,3,5].

За даними більшості мікробіологічних досліджень, які проводилися дослідниками наприкінці ХХ та на початку ХХІ століття в країнах зі схожими кліматичними умовами (західна і центральна Європа, Канада, північні штати США) доведено, що збудниками позалікарняної пневмонії найчастіше були *Str.pneumoniae* (35-55%), *Haemophilus influenzae* (10-15%), інші грамнегативні бактерії і стафілокок (8-10%). Епідеміологічною особливістю є стабільне підвищення частоти пневмоній, викликаних актиновими мікроорганізмами (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* та *Chlamydia pneumoniae et psittaci*) - разом до 20%, переважно у молодих осіб.

Це пояснюється збільшенням міграції населення, зміною звичних місць відпочинку (значно зростає кількість осіб, котрі відвідують південні країни), відповідно, зростанням епідеміологічних контактів.

Антибіотикотерапія є основним видом лікування хворих на позалікарняну пневмонію, яка передбачає ерадикацію патогенних мікроорганізмів або ліквідацію ознак мікробної агресії.

Складність лікування пневмонії значною мірою пов'язана зі збільшенням резистентності збудників до антибіотиків: *S.pneumoniae* - до бензилпеніциліну, *H.influenzae* і *Enterobacteriaceae* - до амінопеніцилінів і цефалоспоринов І покоління [6,11,17,18].

Особливого значення в умовах ринкової економіки набувають фармакоекономічні підходи до розробки раціональних схем терапії хворих.

Актуальність вивчення терапевтичної ефективності різних схем лікування обумовлена значними матеріальними витратами на антибактеріальні препарати, вартістю витратних матеріалів (шприци, голки, системи для внутрішньовенних вливань, стерильні розчини).

У зв'язку з цим у деяких країнах останніми роками стали застосовувати ступінчасту антибактеріальну терапію (sequential therapy, streamline therapy, step-down therapy, switch therapy, follow-on therapy, deescalation therapy) [4,3,7].

Ступінчата терапія передбачає двоетапне застосування антибактеріальних препаратів з переходом від парентерального (важким хворим бажано в/венне введення) до непарентерального (перорального) шляху введення у найкоротші терміни з урахуванням клінічного стану пацієнта. Отримані переконливі докази того, що ступінчата терапія не поступається за своєю ефективністю традиційним схемам призначення антибіотиків, але призводить до скорочення терміну лікування в стаціонарі, а також знижуються витрати на лікування, що пов'язано з меншою вартістю пероральних антибіотиків

[8,9,16].

Вартість лікування при застосуванні ступінчатої терапії знижується на 30-60%, що особливо важливо для соціально малозабезпечених верств населення [2,3,4].

Клінічну ефективність двоетапної терапії при лікуванні позалікарняних пневмоній без шкоди для якості було доведено низкою досліджень.

Перші роботи зі ступінчатої терапії з'явилися в медичній літературі ще в 1970-ті роки, коли T.Tetziaff et al. (1978), C.Prober, A.Yaeger (1979) у своїх роботах показали клінічну ефективність такого підходу при лікуванні остеомієліту та інфекційного артриту, застосовуючи різні парентеральні та пероральні В-лактамі антибіотики.

Ступінчасту антибактеріальну терапію пневмонії вперше було примінено в 1985р. F.Shopp et al., у дітей Папуа-Нової Гвінеї-послідовне призначення хлорамфеніколу в парентеральній, а потім пероральній медикаментозній формах. Проте лише за два роки R.Quintiliani et al. (1987) науково обґрунтували цей новий підхід до застосування антибактеріальних препаратів.

Перелік інфекційних захворювань, щодо яких проведено контрольовані клінічні випробування і накопичено значний клінічний досвід ступінчатої терапії, включає пневмонію, інфекції уrogenітальної патології, септицемію, інфекції шкіри та м'яких тканин, остеомієліт, інтраабдомінальні інфекції [17,19].

Таким чином, ступінчата антибіотикотерапія на сьогоднішній час можлива для усіх основних груп препаратів, які використовуються для етіотропного лікування позалікарняних пневмоній - захищених амінопеніцилінів, макролідів та респіраторних фторхінолонів.

Але незважаючи на очевидні її переваги, з різних причин (стереотипи, сумніви у її ефективності і т.і.), вона не завжди застосовується на практиці.

За даними R.Quintiliani et al. [12] 75% госпіталізованих пацієнтів з різними інфекціями могли бути переведені з парентерального на пероральний шлях введення антибактеріальних препаратів.

Важливим фактором при ступінчатій терапії є термін переведення пацієнта з парентерального на пероральний шлях введення антибіотиків.

За орієнтир можуть слугувати стадії розвитку інфекційного процесу [7,13,20].

R.Quintiliani et al. [13] виділяють три стадії інфекційного процесу, котрі перебувають на стаціонарному лікуванні:

- 1 стадія триває 2-3 дні і характеризується нестабільною клінічною картиною, збудник і його чутливість до антибіотиків, як правило, невідомі, антибактеріальна терапія має емпіричний характер, як правило, препаратами широкого спектра дії;

- на другій стадії клінічна картина стабілізується або поліпшується, збудник і його чутливість можуть бути встановлені, що дозволяє проводити корекцію антибактеріальної терапії;

- на третій стадії (7-10 день від початку захворювання) настає одужання і антибактеріальна терапія може бути завершена.

Оптимальним періодом для переведення пацієнта на пероральну терапію є 2-га стадія інфекційного процесу.

Виділяють клінічні мікробіологічні та фармакологічні критерії переведення пацієнта на другий етап ступінчатої терапії [6,7,15,18].

Клінічні (основні) критерії:

- температура тіла нижче 38°C протягом 24-48 годин;

- тенденція до нормалізації загальноклінічного аналізу крові, СРБ;

- поліпшення (стабілізація) клінічної картини;

- можливість перорального прийому їжі та рідини;

- відсутність порушення всмоктування в ШКТ.

Додаткові критерії:

- мікробіологічні (чи виділений збудник, його чутливість до антибіотиків);

- фармакологічні (наявність відповідного антибіотика, спектр активності і біодоступність).

Вибір оптимального антибіотика для ступінчатої терапії не є простим завданням. Р. Jewesson [20] наводить характеристики «ідеального» перорального антибіотика для другого етапу ступінчатої терапії:

- оральний антибіотик той самий, що й парентеральний;

- доведена клінічна ефективність при лікуванні даного захворювання;

- наявність різних оральних форм (таблетки, розчини);

- висока біодоступність;

- гарна переносимість при пероральному прийомі;

- низька вартість;

- тривалий інтервал дозування.

Залежно від орального антибіотика, виділяють 4 варіанти ступінчатої терапії (20):

- 1) парентерально і всередину призначають один і той самий антибіотик, оральний антибіотик має гарну біодоступність;

- 2) парентерально і всередину призначають один і той самий антибіотик, але оральний препарат має низьку біодоступність;

- 3) парентерально і всередину призначають різні антибіотики, оральний антибіотик має гарну біодоступність;

- 4) парентерально і всередину призначають різні антибіотики, оральний препарат має низьку біодоступність.

З теоретичної точки зору, ідеальним є перший варіант - це класична ступінчата терапія.

### Матеріали та методи дослідження

Нами було проведено клінічне дослідження ефективності ступінчастої терапії з використанням Локсофу (виробник ранбаксі Лабораторіс Лімітед), який є лівообертальним ізомером офлоксацину і належить до групи «респіраторних» фторхінолонів зі значною активністю до переважної більшості респіраторних патогенів негоспітальної пневмонії. Дослідження проводилося відповідно до затвердженого протоколу із дотриманням етичних правил. Дизайн дослідження: проспективне, рандомізоване, відкрите.

Критеріями включення хворих до дослідження було:

- 1) вік пацієнта до 65 років;
- 2) наявність підтвердженого діагнозу позалікарняної пневмонії:
  - а) вогнище інфільтрації на рентгенограмі легенів;
  - б) наявність не менше 2 ознак:
    - раптова лихоманка,
    - кашель з відходженням харкотиння,
    - фізикальні ознаки (перкуторна тупість, фокус мілкопухирцевих хрипів або крепітації, локально вислухане бронхіальне дихання),
    - лейкоцитоз  $> 12^9/\text{л}$  або паличкоядерний зсув  $> 12\%$ .
- 3) погодження хворого на участь у дослідженні;
- 4) відсутність протипоказань до внутрішньовенного та перорального призначення Локсофу.

Критеріями виключення з дослідження були:

- 1) лікарняна пневмонія;
- 2) тяжкий перебіг позалікарняної пневмонії (наявність одного «великого» критерію або не менше 2 малих критеріїв):
  - а) «великі» критерії:
    - необхідність проведення штучної вентиляції легенів,
    - швидке прогресування вогнищевих інфільтративних змін у легенях (збільшення розмірів інфільтрації більше ніж на 50 % протягом 2 днів),
    - септичний шок та необхідність введення вазопресорних препаратів протягом 4 годин і більше,

- гостра ниркова недостатність (рівень креатиніну сироватки крові більше  $0,18 \text{ ммоль/л}$  за відсутності хронічного захворювання нирок),

б) «малі» критерії:

- частота дихання 30 за хвилину і більше,
- порушення свідомості,
- систолічний артеріальний тиск менше 90 мм.рт.ст.,
- мультилобарне ураження легенів,
- порожнини розпаду.

3) наявність супутньої бронхолегеневої патології, яка, на думку лікаря, може ускладнити клініко-лабораторну оцінку динаміки стану хворого (бронхіальна астма, ХОЗЛ, бронхоектатична хвороба, легеневе серце);

4) наявність тяжкої патології серця (гострий коронарний синдром, хронічна серцева недостатність у стадії декомпенсації), нирок, печінки, цукрового діабету в стадії декомпенсації або ж з порушеннями толерантності до вуглеводів, злоякісних новоутворень, захворювань щитоподібної залози.

5) вагітність і годування груддю;

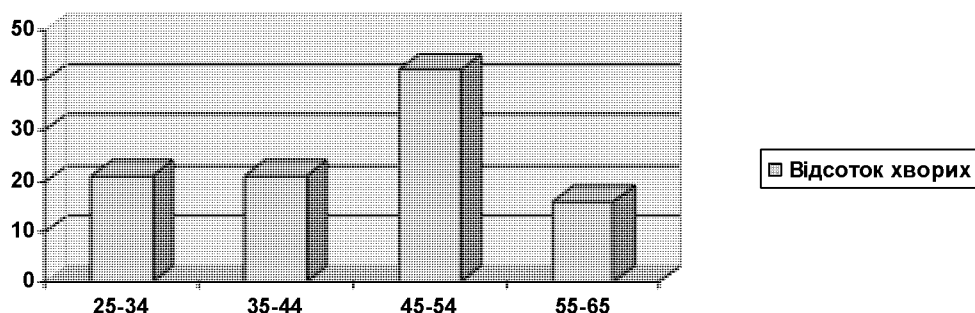
6) зловживання алкоголем;

7) пацієнти з епілепсією або схильністю до судом (ураженнями центральної нервової системи).

До дослідження ввійшли 24 хворих на позалікарняну пневмонію (15 чоловіків, 9 жінок), які лікувалися в пульмонологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні. Діагноз було підтверджено рентгенологічно, а також проведено бактеріологічне дослідження харкотиння, з метою виявлення збудника.

Крім рентгенологічного дослідження органів грудної клітки та бактеріологічного дослідження усім хворим в динаміці виконували загальноклінічні методи (загальний аналіз крові, сечі, RW, сеча на цукор) та спеціальні (загальний білірубін та його фракції, рівень печінкових ферментів АЛТ/АСТ, сечовину та креатинін), ЕКГ.

Середній вік пацієнтів з позалікарняною пневмонією становив  $41,7 \pm 2,4$  роки (від 25 до 65 років). Серед обстежених хворих 20 пацієнтів були працездатного віку (86,6%). Розподіл пацієнтів за віком представлено на рисунку 1.



За локалізацією інфільтрату в легенях у 15 (62,5%) обстежених патологічний запальний процес був правобічним, у решти пацієнтів – лівобічним.

У 9 (37,5%) хворих, котрі ввійшли до дослідження, було виявлено супутню хронічну патологію в стадії компенсації, що не заважало провести оцінку динаміки лікування позалікарняної пневмонії (табл 1).

Характеристика хворих на позалікарняну пневмонію, які увійшли до дослідження.

| Показники                               |            |
|---|------------|
| Кількість хворих                        | 24         |
| Стать, ч/ж                              | 15/9       |
| Вік, років                              | 26-65      |
| Середній вік, років                     | 41,7 ± 2,4 |
| Локалізація пневмонії                   |            |
| Правобічна                              | 15 (62,5%) |
| Лівобічна                               | 9 (37,5%)  |
| Характер ураження                       |            |
| Одна доля                               | 24 (100%)  |
| Супутні захворювання                    |            |
| Гіпертонічна хвороба II с.              | 2 (8,61%)  |
| ІХС: стенокардія напруги IIФК, СНІ      | 3(12,5%)   |
| Цукровий діабет II тип, ст. компенсації | 2 (8,61%)  |
| Хронічний пієлонефрит у ст. ремісії     | 1 (4,1%)   |

Після встановлення діагнозу позалікарняної пневмонії (клінічно та рентгенологічно) хворим призначали слідуючу послідовну ступінчасту антибактеріальну терапію: розчин локсофу для інфузій вводили повільно, внутрішньовенно крапельно по 500 мг у 100 мл розчину 1 раз на добу, протягом 5-7 днів в залежності від тяжкості інфекції та її виду. Після зникнення клінічних ознак інфекції хворих переводили на пероральний прийом левофлоксацину в дозі 500 мг на добу (5-7 днів). Загальна тривалість лікування залеж-

но від перебігу хвороби була не більшою 12-14 днів.

Контроль ефективності лікування проводився постійно від моменту встановлення діагнозу, початку фармакотерапії, динаміки клінічної симптоматики, температури тіла, кашлю (частота, характер та наявність харкотіння), інтоксикаційного синдрому, фізикальних ознак пневмонії, лабораторних змін. Крім того, вивчали артеріальний тиск, побічні ефекти фармакотерапії та думку пацієнтів щодо ефективності його лікування.

Бактеріологічне дослідження харкотиння з метою оцінки антибактеріальної ефективності послідовної ступеневої терапії проводили після поступлення хворих в стаціонар (2-3 день). У цей же час хворим виконували загальноклінічні дослідження та спеціальні (функціональні проби печінки: білірубін та його фракції, АЛТ, АСТ; сечовина, креатинін, цукор крові, ЕКГ).

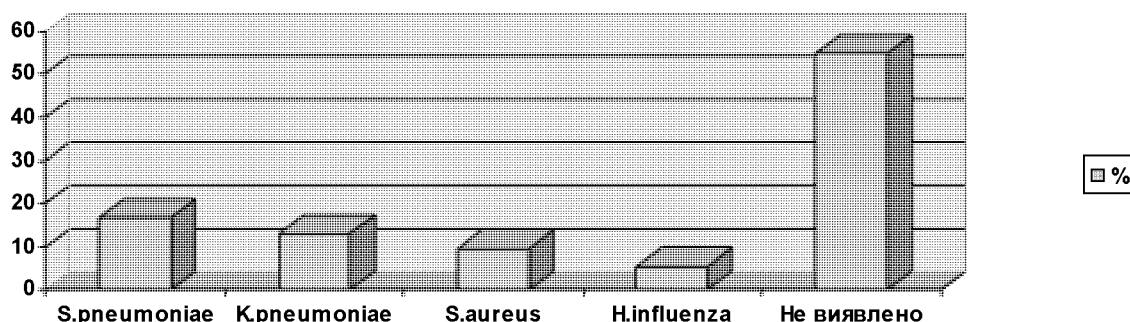
Рентгенологічне дослідження в динаміці лікування проводили через 10-12 днів від моменту початку лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою t-критерію.

#### Результати дослідження та їх обговорення

За результатами бактеріологічних посівів харкотиння, збудників позалікарняної пневмонії вдалося виявити в 10 (45,1%) хворих на позалікарняну пневмонію. Серед збудників перевалював *S.pneumoniae*, який висіяно в 4 (16,7%) пацієнтів. У 3 (13,2%) хворих виділено *K.pneumoniae*, у 2 (9,7%) – *S.aureus*, *H.influenza* – в 1 (5,5%) (рис.2)

Структура виділення збудників у хворих на позалікарняну пневмонію



Аналіз ефективності лікування хворих на позалікарняну пневмонію послідовною ступеневою терапією фторованим хіолоновим препаратом (Локсоф) виявив позитивну клініко-рентгенологічну динаміку у переважній більшості хворих (95,7%) на 7-8 день лікування. На 2-3 добу від початку лікування, констатоване вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження температури тіла. Якщо до лікування вона становила  $38,7 \pm 0,06$  °C, то при антибактеріальній терапії констатовано зниження її до  $37,5 \pm 0,05$  °C ( $p < 0,05$ ), а на 5-7 добу

нормалізація. Подібна динаміка спостерігалась і з боку інтоксикаційного синдрому. Якщо до лікування у всіх 24 хворих на позалікарняну пневмонію був виражений інтоксикаційний синдром, то вже на 2-3 день лікування симптоми інтоксикації зникали у всіх пацієнтів.

Крім того, нами було відмічено позитивну динаміку об'єктивного статусу (перкуторно-аускультативна картина) з боку легенів у хворих. Вже на 3-4 добу призначеного лікування відмічалось значне зменшення як перкуторної



тупості, так і вологих хрипів у зонах ураження.

Порівняльний аналіз десятиденного курсу лікування по формулі крові показав вірогідне ( $p < 0,01$ ) зменшення, як загальної кількості лейкоцитів, так і їх юних форм (паличкоядерних, сегментоядерних).

За результатами контрольного бактеріологічного посіву харкотиння хворих на позалікарняну пневмонію нами не було виявлено жодного збудника захворювання, що також свідчить про ефективність запропонованого лікування.

Контрольне рентгенологічне дослідження через 3 тижні від моменту початку лікування показало, що у всіх 24 (100%) хворих відбулося розсмоктування інфільтратів у легеневій тканині.

18(78%) пацієнтів оцінили ефект від проведеного лікування, як дуже добрий і ще 6 (22%) хворих дали оцінку «добре». Негативні ознаки при проведенні послідовної ступеневі терапії позалікарняної пневмонії були відсутні.

Лікування локсофом за схемою ступінчатої терапії характеризувалось досить хорошою переносимістю, пацієнти не відмічали будь-яких побічних дій ліків, які б могли призвести до відміни лікарських засобів. Не було виявлено негативного впливу антибактеріального препарату на функціональний стан печінки і нирок, що підтверджено відсутністю вірогідних змін з боку біохімічних показників крові загального білірубину та його фракцій, АЛТ, АСТ, сечовини та креатиніну).

### Висновки

1. Послідовна ступінчата антибактеріальна терапія хворих на позалікарняну пневмонію забезпечує достатню клінічну та лабораторно-рентгенологічну ефективність, скорочує терміни перебування хворих в стаціонарі та зменшує витрати на лікування.

2. Фторований хінолон «Локсоф» вибірково накопичується в бронхолегеневій тканині і володіє високою бактерицидною активністю відносно широкого спектру респіраторних інфекційних патогенів, включаючи атипові збудники.

3. Локсоф – відносно малотоксичний антибактеріальний препарат може застосовуватись у вигляді послідовної ступінчатої терапії емпірично у лікуванні негоспітальних пневмоній.

21.

### Література

1. Новиков Ю.К. Внебольничные пневмонии / Ю.К. Новиков // Российский медицинский журнал. – 1999. – № 17. – С. 725-830.
2. Новиков В.Е. Фармакологические аспекты антибактериальной терапии пневмоний / В.Е.Новиков, Т.Д.Константинова, Н.И.Ленкова [и др.] // Инфекции и антибактериальная терапия. – 1999. – № 3. – С. 44-46.
3. Синопальников А.И. Новые рекомендации по ведению пациентов с внебольничными пневмониями / А.И. Синопальников, Н.С. Страчунский // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2000. – Т. 3, № 1. – С. 54-58.
4. Страчунский Л.С. Ступенчатая терапия: новый подход к применению антибактериальных препаратов / Л.С. Страчунский, О.Л. Розенсон // Клиническая фармакология и терапия. – 1997. – Т. 6, № 4. – С. 66-68.
5. Фещенко Ю.І. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим пульмонологічного профілю в Україні 1998-1999 рр. / Фещенко Ю.І. – К.: КАМСТ, 2000. – 35 с.
6. Клінічна пульмонологія / [Сахарчук І.І., Ільницький Р.І. та ін.]. – К.: Книга плюс, 2003. – 368 с.
7. Палій І.Г. Ступінчата антибактеріальна терапія позалікарняних пневмоній: досвід використання цефподоксиму проксетилу / І.Г. Палій, С.Г. Заїка, Н.С. Скічко, С.В. Косенко // Ліки України. – № 7, (133). – 2009. – С. 101-105.
8. Bartlett J.G. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management, infections Diseases Society of America / J.G. Bartlett, R.F. Breiman, L.A. Mandell, T.M. Fill // Clin. inf. Dis. – 1998. – V. 26. – P. 811-838.
9. Lider O. Inhibition of T – lymphocyte heparanase by heparin prevents cell migration and T-cell mediated immunity / O. Lider, Y. A. Mecori, T. Miller // Europ. J. Immunol., 1990. – V. 20. – 499 p.
10. Beam T. General consideration for the clinical evolution of anti-infective drug products / T. Beam, D. Gilbert, C. Kunin // Clin. inf. Dis. – 1992. – V. 15. – P. 5-32.
11. Finch R.G. Pneumonia: the impact of antibiotic resistance on its management / R.G. Finch // Microbiol. Drug. Res. – 1995. – V. 1. – P. 149-158.
12. Quintiliani R. Strategic antibiotic decision-making on the formulary level / R.Quintiliani, C. Nightingale, H. Crowe // Rev. inf. Dis. – 1991. – V. 13. – P. 770-777.
13. Quintiliani R. Economic impact of streamlining antibiotic administration / R. Quintiliani, B. Cooper, L. Bpicelond // Am. d. Med. – 1987. – v. 82. – P. 391-394.
14. Martin R.E. Community-acquired pneumonia / current therapy of infect diseases / R.E. Martin, J.H. Bates, D.Schiossberg // S.Louis: Mosby, 1996. – P. 93-96.
15. Roe T. Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults / T. Roe, S.Mora, G. Gostin [et al.] // Methabolism. – 1991. – № 40. – P. 967-971.
16. Mandell L.A. Canadian guidelines for the initial management of community – acquired pneumonia: an evidence – based update by the Canadian infections Diseases Society / L.A Mandell, T.J. Marric, R.F. Grossman // Clin. Inf. Dis. – 2000. – V. 31. – P. 383-421.
17. Romerez J. Advances in antibiotic use: switch therapy / J. Romerez // Curr. Ther. Res. – 1993. – V. 55. – P. 30-34.
18. Van den Brande P. Sequential therapy with cefuroxime followed by cefuroxime axetil in community – acquired pneumonia Ches / P. Van den Brande, V. Vondra, F. Vogel // Curr. Ther. Res. – 1997. V. 112. – P. 406-415.
19. Jan Knekt R. Sequential therapy with intravenous and oral cephalosporines / R. Jan Knekt, J. Meer // J. Antimicrob. Chemother. – 1994. – V. 33. – P. 169-177.
20. Jewesson P. Economic impact of intravenous-to-oral antibacterial step-down therapy / P. Jewesson // Clin. Drug. invest. – 1996. V. 11. – P. 1-9.

### Реферат

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ СТУПЕНЧАТОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Потяженко М.М., Люлька Н.А., Шелитько К.В., Моторна Н.М., Гаевский С.А.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, лечение, двухэтапная антибиотикотерапия, локсоф.

Рассмотрена эффективность использования современного метода лечения в условиях антибиотикорезистентности – последовательной ступенчатой антибиотикотерапии. В исследовании с участием 24 больных с внебольничной пневмонией, использовалась двухэтапная антибиотикотерапия – локсоф

500 мг, путём медленной внутривенной инфузии 1 раз в сутки 5-7 дней, затем пероральный приём (таблетки левофлоксацина 500 мг) 1 раз в сутки на протяжении 5 дней. Исследование показало эффективность и экономичность последовательной ступенчатой антибиотикотерапии при отсутствии побочных явлений.

#### **Summary**

THE EFFECTIVENESS OF SEQUENTIAL STEPWISE ANTIBACTERIAL THERAPY IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Potyazhenko M.M., Lyul'ka N.A., Shepitko K.V., Motor N.M., Gajewskiy S.A.

Key words: community-acquired pneumonia, treatment, two-stage antibiotic therapy, loksof.

The study was aimed to examine the effectiveness of an up-to-date therapeutic method under the conditions of antibiotic resistance - sequential stepwise antibacterial therapy. The study involved 24 patients with community-acquired pneumonia. Two-stage antibiotic therapy included: loksof -500 mg by slow intravenous infusion 1 time per day for 5-7 days, then oral administration of levofloxacin in a dose 500 mg 1 time per day, for 5 days. The study showed the effectiveness and efficiency of sequential stepwise antibacterial therapy and the absence of side effects.

УДК [616.12-009.72-001.16:612.017]-053-07

**Приходько Н.П.**

### **ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ, ПОКАЗНИКІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-10 ТА РІВНЯ АУТОАНТИТІЛ ДО БІЛКА ТЕПЛООВОГО ШОКУ 60 У ХВОРИХ НА ПРОГРЕСУЮЧУ СТЕНОКАРДІЮ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

З метою визначення особливостей індивідуальних патогенетичних механізмів ураження серцево-судинної системи у хворих на прогресуючу стенокардію обстежили 25 хворих. За результатами клінічного, інструментально-лабораторного та імуноферментного аналізу встановлені певні гендерні особливості, які представлені в такій послідовності – середня (M)± стандартна похибка (SEM); стандартне відхилення (SD). Для чоловіків, хворих на прогресуючу стенокардію, характерне зниження аутоантитіл до білка теплового шоку 60  $52,65 \pm 6,73$ ; 24,28 (Р<sub>тв</sub> за Mann-Whitney=0,041) та навпаки підвищення рівня інтерлейкіну-10  $125,47 \pm 47,00$ ; 169,45 (Р<sub>тв</sub> за Mann-Whitney=0,044) в порівнянні із жінками. Визначено статеву відмінність частки від поділу рівня шаперонових аутоантитіл на добуток ІЛ-10 та СРБ, що була суттєво вищою у жінок в порівнянні із чоловіками. Вираженість ремоделювання серця у хворих на прогресуючу стенокардію чоловіків була більшою, ніж у жінок.

Ключові слова: прогресуюча стенокардія, аутоантитіла до білка теплового шоку 60, інтерлейкін-10, ремоделювання серця.

#### **Вступ**

Серцево-судинні захворювання продовжують домінувати серед причин смертності та інвалідизації населення України. Особливу роль серед них посідає ішемічна хвороба серця (ІХС) та безпосередньо прогресуюча стенокардія [5].

Ймовірність розвитку ІХС у жінок значно підвищується в період менопаузи, що пов'язано насамперед із фізіологічними особливостями їх організму і безпосередньо діяльністю залоз внутрішньої секреції. Доки рівень гормонів, що продукуються цими залозами, залишається високим, ризик захворюваності на ІХС у жінок значно нижчий у порівнянні із чоловіками [1-5].

Тому визначення гендерних особливостей патогенетичних механізмів ураження серцево-судинної системи є актуальною проблемою кардіології.

Метою дослідження було визначити гендерні особливості індивідуальних патогенетичних ме-

ханізмів ураження серцево-судинної системи у хворих на прогресуючу стенокардію.

#### **Матеріали та методи**

Об'єктом дослідження були 25 хворих на прогресуючу прогресуючу стенокардію, середній вік яких склав  $64,52 \pm 1,82$ ; 9,08 (середня ± похибка; стандартна девіація), максимум – 81 рік, мінімум – 49 років. Кількість чоловіків, що взяли участь в обстеженні становила 13 (52%) із 25. Середній вік чоловіків склав  $61,00 \pm 2,09$ ; 7,53 років, а жінок  $68,33 \pm 2,70$ ; 9,36 років. 10 (40%) хворих віком до 60 років, 10 (40%) похилого віку (60-74 років) та 5 (20%) старечого віку (75-84 років). Клінічна характеристика хворих: тривалість в анамнезі стенокардії у чоловіків дорівнювала  $5,15 \pm 1,62$ ; 5,84 років, а у жінок –  $4,91 \pm 1,26$ ; 4,38 років. У 24 (96%) хворих із 25 діагностували супутню гіпертонічну хворобу, в тому числі 6 (24%) II стадії та 18 (72%) III стадії. У 16 (64%) з 25 хворих відмічали постінфарктний кардіосклероз, з них 8 (50%) чо-

\* Фрагмент ініціативної теми (державний реєстраційний №0106U003238) "Значення прозапальних, проаритмічних, дисметаболічних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця: діагностика, лікування".

ловіків та 8 (50%) жінок. У 5 (20%) осіб під час госпіталізації спостерігали гіпертонічний криз другого порядку. Хронічну серцеву недостатність визначали за критеріями та класифікацією Українського наукового товариства кардіологів: зокрема у 3 (12 %) хворих спостерігалась хронічна серцева недостатність I ст. за М.Д. Стражеско, В.Х. Василенко, II функціонального класу за NYHA, у 22 (88 %) - IIA ст., III функціонального класу за NYHA.

Діагноз прогресуюча стенокардія напруження визначали відповідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського кардіологічного товариства (ESC) по лікуванню артеріальної гіпертензії (АГ) 2008 р. та відповідно до стандартів надання допомоги кардіологічним хворим за наказом № 436 Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. Для цього проводили: збір скарг та анамнезу (затяжний, тобто більше 20 хвилин, ангінозний біль в спокої), клінічний огляд, вимірювання АТ на обох руках, ЕКГ у 12 відведеннях в динаміці, наявність типових змін (горизонтальна депресія сегменту ST та/або "коронарний" негативний зубець Т), лабораторне обстеження (загальні аналізи крові та сечі, КФК в динаміці 3 рази, бажано МВ-КФК чи тропонін Т або І при необхідності в динаміці 2 рази, АЛТ, АСТ, калій, натрій, білірубін, креатинін, холестерин загальний, тригліцериди, глюкоза крові), ЕхоКГ, навантажувальний тест (ВЕМ або тредміл) при стабілізації стану та відсутності протипоказань, КВГ: відсутність стабілізації стану хворого при проведенні адекват-

ної медикаментозної терапії протягом 48 годин або наявність протипоказів до проведення навантажувальних тестів [6,7]. Додаткові дослідження: визначення імуноферментним методом рівнів інтерлейкіну-10, С-реактивного білка та рівня аутоантитіл до білка теплового шоку 60.

Статистичний аналіз включав двохвибірковий t критерій Стюдента для 2-х незалежних вибірок варіабельностей з метою перевірки гіпотези за прийняття або виключення нульової гіпотези за рівності середніх (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., (1989-2004). Застосування t критерію Стюдента для 2-х вибірок вважали коректним за рівності дисперсій, нормальності розподілу кількісної ознаки у незалежних групах порівняння. Нормальність розподілу варіацій перевіряли за значенням коефіцієнтів асиметрії й ексцесу, результатами однофакторного тесту Колмогорова-Смирнова з корекцією за Lilliefors, W тесту Shapiro-Wilks (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989-2004). Якщо варіабельності не мали нормального розподілу, то використовували непараметричні методи статистики (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989-2004), зокрема, Mann-Whitney U (MW) [1].

#### Результати та їх обговорення

За даними ехокардіоскопічного дослідження хворих на прогресуючу стенокардію визначили, що розмір лівого передсердя у чоловіків менший ніж у жінок (таб.1)

Таблиця 1  
Показники ехокардіографічної морфометрії у хворих на прогресуючу стенокардію в залежності від статі (M±SEM; SD; CI 95%; Med; Q).

| Показники                                      | Хворі на прогресуючу стенокардію:   |  |
|--|---|--|
|  | чоловіки (n=13)   | жінки (n=12)   |
| Ліве передсердя, см                            | 3,85±0,11; 0,40; (3,62-4,09); 4,00; (3,45-4,10); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,060; Pmw=0,029;              | 4,27±0,11; 0,39; (4,02-4,51); 4,25; (4,00-4,60); параметричний за Shapiro-Wilk Psw =0,982; гомогенний за Levene Plev=0,915; Pst=0,015;   |
| Кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, мл | 176,54 ±6,95; 25,06; (161,40-191,68); 180,00; (157,00-190,50); параметричний за Shapiro- Wilk Psw=0,665; Pst=0,037; | 157,42 ±4,87; 16,88; (146,69-168,14); 160,00; (154,00-167,00); параметричний за Shapiro- Wilk Psw=0,13; гомогенний за Levene Plev=0,170; |
| Ударний об'єм, мл                              | 92,38±3,94; 14,21; (83,80-100,97); 90,00; (81,50-100,00); параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,134; Pst=0,016;       | 78,00±3,85; 13,33; (69,53-86,47); 75,50; (69,25-82,75); параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,114; гомогенний за Levene Plev=0,866;        |

Примітки: M – середня, SEM – стандартна похибка; SD – стандартне відхилення, 95% CI - 95% довірчі інтервали для середньої; Med – медіана; Q – нижні та верхні квартилі, Pmw – різниця між групами за даними непараметричного еквіваленту до двохвибіркового t тесту Стюдента – тест Mann-Whitney (MW), Pks – значимість за тестом Kolmogorov-Smirnov, Psw – визначення типу розподілу варіабельності за тестом Shapiro-Wilks, Pst – різниця між групами за даними двохвибіркового t тесту Стюдента для двох незалежних вибірок, Plev – показник гомогенності за тестом Levene.

При порівнянні значень кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка хворих на прогресуючу стенокардію визначили, що він більший у чоловіків у порівнянні із жінками. А показник ударного об'єму достовірно більший у чоловіків, ніж у жінок, що хворіють на прогресуючу стенокардію.

При аналізі результатів обстеження хворих на прогресуючу стенокардію було виявлено, що рівень аутоантитіл до білка теплового шоку 60 був нижчий у чоловіків в порівнянні із жінками, що свідчить про більшу схильність останніх до аутоімунних процесів (табл. 2).

Показники цитокінового обміну, змін рівня аутоантитіл до білка теплового шоку 60 у хворих на прогресуючу стенокардію в залежності від статі (M± SEM; SD; CI 95%; Med; Q).

| Показники   | Хворі на прогресуючу стенокардію:  |  |
|---|--|--|
|   | чоловіки (n=13)  | жінки (n=12)   |
| Аутоантитіла до білка теплового шоку 60, (нг/мл)  | 52,65±6,73; 24,28; (37,98-67,32); 47,00; (31,80-73,30); параметричний за Shapiro-Wilk Psw =0,649; негомогенний за Levene Plev=0,002; Pst =0,044; | 108,82±24,19; 83,81; (55,57-162,07); 77,85; (60,50-181,43); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw =0,006; Pmw =0,041 |
| Інтерлейкін-10 (ІЛ-10), (нг/мл)   | 125,47 ±47,00; 169,45; (23,07-227,86); 50,00; (4,75-175,15); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw =0,002; Pmw =0,044;                             | 40,97±18,94; 65,62; (0,73-82,66); 3,80; (2,83-69,63); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw =0,0001;                 |
| Частка від поділу рівня шаперонових аутоантитіл до рівня інтерлейкіну10, у.од.  | 6,32±2,59; 9,34; (0,67-11,96); 0,70; (0,22-11,02); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw =0,001; Pmw =0,030;                                       | 22,67±9,08; 31,46; (2,68-42,66); 10,67; (1,29-25,04); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw =0,001;                  |
| Частка від поділу рівня шаперонових аутоантитіл до рівня добутку інтерлейкіну10 та С-реактивного білку {Ashr60/ (ІЛ-10*СРБ)}, у.од. | 0,52±0,21; 0,77; (0,06-0,99); 0,06; (0,02-0,97); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw =0,001;   | 4,30±2,61; 9,04; (-1,45-10,04); 1,01; (0,28-4,68); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw =0,0001; Pmw =0,026;        |

Примітки: M – середня, SEM – стандартна похибка; SD – стандартне відхилення, 95% CI – 95% довірчі інтервали для середньої; Med – медіана; Q – нижні та верхні квартилі, Pmw – різниця між групами за даними непараметричного еквіваленту до двохвибіркового t тесту Ст'юдента – тест Манн-Уїтні (MnW), Pks – значимість за тестом Kolmogorov-Smirnov, Psw – визначення типу розподілу варіабельності за тестом Shapiro-Wilks, Pst – різниця між групами за даними двохбіркового t тесту Ст'юдента для двох незалежних вибірок, Plev – показник гомогенності за тестом Levene.

Визначено, що у чоловіків рівень ІЛ-10 істотно вищий у порівнянні із жінками.

Для хворих на прогресуючу стенокардію частка від поділу рівня шаперонових аутоантитіл до рівня ІЛ-10 у понад 3,5 рази більша у жінок ніж у чоловіків, що знову свідчить про більшу схильність останніх до аутоімунних процесів, бо рівень протизапальних, антиаутоімунних ефектів добутку ІЛ-10 та СРБ знаходиться на більш низькому рівні.

Результати нашого дослідження підтверджуються літературними даними інших дослідників про роль ремоделювання серцево-судинної системи [1], запалення [8-15] та протизапального захисту [3], аутоімунітету до шаперону [4,8-10,12-15] в патогенезі нестабільної стенокардії, зокрема інтерлейкіну-10, антитіл до шаперону 60.

### Висновки

1. Вираженість ремоделювання серця у хворих на прогресуючу стенокардію чоловіків була більшою, ніж у жінок.

2. Рівень аутоантитіл до білка теплового шоку 60, частка від поділу рівня шаперонових аутоантитіл на добуток ІЛ-10 та СРБ була суттєво вищою у жінок в порівнянні із чоловіками, що свідчить про більшу схильність останніх до аутоімунних процесів.

3. Рівень протизапального ІЛ-10 був вищим у чоловіків в порівнянні з жінками, що свідчить про більшу вираженість запального процесу у чоловіків, які страждають на ІХС.

### Література

- Бобров В.О. Адаптаційні ішемічні і реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії/ В.О. Бобров, С.К. Кулішов – Полтава: Ді-восвіт, 2004. – 240 с.

- Гулько И.Н. Роль процессов свободно радикального окисления в развитии эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений у больных с острым коронарным синдромом / И.Н. Гулько // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 5 (31). – С. 138-141.
- Дем'янець С.В. Роль протизапального інтерлейкіну-10 у патогенезі атеросклерозу / С.В. Дем'янець // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 6. – С. 100-105.
- Драпкина О.М. Роль шаперонов в патогенезі серцево-судинних захворювань і кардіопротекції / О.М. Драпкина, Я.І. Ашихмин, В.Т. Івашкин // Российские Медицинские Вести – 2008. – Т. XIII, №1. – С. 56-69.
- Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу в Україні: проблеми і резерви збереження здоров'я населення/ В.М. Коваленко, А.П. Дорогой // Серце і судини. – 2003. – № 2. – С. 4-10.
- Мухарлямов Н.М. Ультразвукова діагностика в кардіології/ Н.М. Мухарлямов, Ю.Н. Беленков – М.: Медицина, 1981. – 158 с.
- Шиллер Н. Клиническая эхокардиография/ Н. Шиллер, М.А. Осипов – М.: Медицина, 1993. – 347 с.
- Ghayour-Mobarhan M. Heat shock protein antibody titers are reduced by statin therapy in dyslipidemic subjects: a pilot study/ M. Ghayour-Mobarhan, D.J. Lamb, N. Vaidya, C. Livingstone [et al.] // Angiology. – 2005. – № 56. – P. 61-68.
- Kocsis J. Antibodies against the human heat shock protein hsp70 in patients with severe coronary artery disease/ J. Kocsis, A. Veres, A. Vataj, [et al.] // Immunol. Invest. – 2002. – № 31. – P. 219-231.
- Leon A.S. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation / A.S. Leon, B.A. Franklin, F. Costa, [et al.] // Circulation. – 2005. – №111. – P. 369-376.
- Milani R.V. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training / R.V. Milani, C.J. Lavie, M.R. Mehra // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – №43. – P. 1056-1061.
- Puijvelde G.H.M. Induction of oral tolerance to HSP60 or an HSP60-peptide activates T-cell regulation and reduces atherosclerosis/ G.H.M. van Puijvelde, T. van Es, E.J.A. van Wanrooij, [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – V.27, №12. – P. 2677 – 2683.
- Shin Y.O. Effect of cardiac rehabilitation and statin treatment on anti-HSP antibody titers in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention/ Shin Y.O., Bae J.S., Lee J.B., [et al.] // Int. Heart J. – 2006. – V.47, №5. – P. 671-682.
- Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis/ Q. Xu // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002. – №22. – P. 1547-1559.
- Zhu J. Antibodies to human heat-shock protein 60 are associated with the presence and severity of coronary artery disease: evidence for an autoimmune component of atherogenesis/ J. Zhu, A.A. Quyyumi, D. Rott, [et al.] // Circulation. – 2001. – №103. – P. 1071-1075.

### Реферат

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 И УРОВНЯ АУТОАНТИТЕЛ К БЕЛКУ ТЕПЛОВОГО ШОКА 60 У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРЕССИРУЮЩУЮ СТЕНОКАРДИЮ

Приходько Н.П.

Ключевые слова: прогрессирующая стенокардия, аутоантитела к белку теплового шока 60, интерлейкин-10, *ремоделирование сердца*.

С целью определения особенностей индивидуальных патогенетических механизмов поражения сердечно-сосудистой системы у больных на прогрессирующую стенокардию обследовали 25. По результатам клинического, инструментально-лабораторного и иммуноферментного анализа установлены определенные половые особенности, которые представлены в следующей последовательности – средняя (М) ± стандартная ошибка (SEM); стандартное отклонение (SD). Для мужчин характерно снижение аутоантител к белку теплового шока  $52,65 \pm 6,73$ ;  $24,28$  (Pmw за Mann-Whitney=0,041) и наоборот повышение уровня интерлейкина-10  $125,47 \pm 47,00$ ;  $169,45$  (Pmw за Mann-Whitney=0,044) в отличие от женщин. Установлено половое отличие частного от деления уровня шапероновых аутоантител на произведение ИЛ-10 и СРБ, которое было существенно выше у женщин. Выраженность ремоделирования сердца у больных на прогрессирующую стенокардию мужчин была большей, чем у женщин.

### Summary

GENDER FEATURES IN REMODELING OF THE HEART, INTERLEUKIN-10 AND AUTOANTIBODIES TO HEAT SHOCK PROTEINS 60 IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE ANGINA

Prihodko N.P.

Key words: progressive angina, autoantibody to heat shock proteins, interleukin-10, remodeling of heart.

25 patients with progressive angina were investigated to determine the characteristics of individual pathogenic mechanisms of destruction of the cardiovascular system. According to the results of clinical, instrumental and enzyme multiplied immunoassay it was established certain gender characteristics in the following sequence - medium (M) ± standard error (SEM); standard deviation (SD). Men with progressive angina were characterized by the reduction of autoantibodies to heat shock proteins  $52,65 \pm 6,73$ ;  $24,28$  (Pmw by Mann-Whitney=0,041) and vice versa the increase in interleukin-10  $125,47 \pm 47,00$ ;  $169,45$  (Rmw by Mann-Whitney = 0,044) ) was typical compared with women. It was identified sex differences in autoantibody levels to heat shock proteins 60, the quotient of the level autoantibody to heat shock proteins 60 as a product of IL-10 and CRP, which were significantly higher in women, unlike the men. Remodeling of the heart were more significant in men than in women with progressive angina.

УДК 616.33 - 053. 5/7-08

**Рум'янцева М.О.**

### КЛІНІКО – ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ФУНКЦІОНАЛЬНОЮ ДИСПЕПСІЄЮ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*У статті наведена клініко-функціональна характеристика дітей з різними варіантами перебігу функціональної диспепсії. Для дітей з ФД характерне підвищення вмісту базального гастрину в сироватці крові, продукція якого залежить від таких чинників, як наявність Н. pylori-інфекції та залуження шлунка ( $p < 0,05$ ).*

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Останніми роками чітко прослідковується тенденція до значного „омолодження” гастродуоденальної патології у дітей. В останні роки у дітей зростає частота функціональних порушень органів травлення. У структурі дитячої захворюваності хвороби органів травлення посідають друге місце. За даними епідеміологічних досліджень, скарги, характерні для ФД, пред'являють більше 50% дітей з рецидивуючим абдомінальним болючим синдромом [5, 9]. Цікавість дослідників до цієї проблеми пов'язана з великою поширеністю диспепсичних порушень серед дорослих і дітей - від 20 до 50% [1, 4] і наявністю різної тактики діагностики й нераціональної терапії [2, 7].

Незважаючи на те, що механізм розвитку функціональних синдромів травного тракту вивча-

ється багато років і йде активний пошук біологічних маркерів цієї патології, генез функціональної диспепсії залишається неясним. Основні труднощі в плані уточнення механізмів розвитку цих розладів представляє відсутність чіткого морфологічного субстрату, що, у свою чергу, відбивається на якості діагностики. [5, 12] Сучасні дослідження дають підставу для обговорення ролі порушень нейрогуморальної регуляції й міжклітинної взаємодії в патогенезі функціональних розладів [13].

В останні роки обговорюється можливість використання у клінічній практиці показників, що відображають стан нейрогуморальної регуляції вегетативного статусу, до якого відноситься рівень ендогенних нейротрансмітерів. [11, 14]. Дослідження концентрації гастрину у дітей з функ-

ціональними розладами шлунку може сприяти більш ранній діагностиці даної патології та призначенню адекватної патогенетичної терапії.

**Мета** дослідження — клініко-функціональна характеристика дітей з різними варіантами перебігу функціональної диспепсії.

#### Матеріал і методи дослідження

В гастроентерологічному відділенні Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні було обстежено 73 дитини з функціональною диспепсією (ФД) у віці від 3 до 15 років. В контрольну групу включено 20 практично здорових дітей. Віковий та гендерний склад вказаних груп був повністю співставним.

Діагноз «синдром функціональної диспепсії» встановлювали за допомогою комплексного обстеження, що передбачало загальноклінічні, лабораторні, інструментальні методи, провідним серед яких вважали ендоскопічний (фіброезофагогастродуоденоскопія), а також відповідно до Римських критеріїв (2006).

Ступінь колонізації Н. Рурі визначали за уреазним дихальним тестом. (URE-HPtest, Чехія) Визначення кислотоутворюючої функції шлунку проводили за методикою В.М. Чорнобрового (2002) для визначення індивідуальної внутрішньошлункової кислотності-лужності пацієнта за допомогою ацидогастрографу АГ М-1.

Результати обробляли у програмі Statistica 6,0, що дало змогу одержати потрібний рівень статистичних показників. Також в усіх хворих натще зранку досліджували міжтравний (базальний) рівень гастрину в сироватці крові методом імуноферментного аналізу.

#### Результати та обговорення

В залежності від клінічного варіанту діти були поділені на 2 групи: 54 дитини з епігастрально-больовою формою (ЕБС) ФД та 19 дітей з постпрандіальним синдромом (ППС) ФД (Римські критерії III, 2006), з яких хлопчики становили 60,3% (44), а дівчатка 39,7% (29). Отримані дані свідчать, що відсоток хлопців (60,3%) серед обстежених майже в 2 рази перевищував показники хворих дівчат (39,7%), що суперечить даним літературних джерел в терапії, які вказують на значно більший відсоток (в 1,5 рази) жінок з ФД в порівнянні з чоловіками. Аналіз вікового показника дітей продемонстрував значне превалювання хворих віком з 8 до 11 років (45,3%). Звертає увагу факт значного відсотку (39,7%) хворих дітей віком від 3 до 7 років, хоча ще 10 років тому відсоток хворих дітей з гастроентерологічною патологією цієї вікової групи становив приблизно 6,5%, що свідчить про омолодження даної проблеми [5] (табл. 1).

Таблиця 1.  
Характеристика обстежених дітей

| Параметри                 | Абс.               | %   |
|---------------------------|--------------------|-----|
| Всього                    | 73                 | 100 |
| Стать                     | Дівчатка           | 29  |
|                           | Хлопчики           | 44  |
| Вік                       | Від 3 до 7 років   | 29  |
|                           | Від 8 до 11 років  | 33  |
|                           | Від 12 до 15 років | 11  |
| Діагноз та клінічні форми | ЕБС                | 54  |
|                           | ППС                | 19  |

При об'єктивному обстеженні у дітей обох форм ФД відмічалися больовий синдром, диспептичні та астеноневротичні прояви. Скаржились на больовий синдром більше на 52% дітей з ФД ЕБС, ніж з ФД ППС (88,9 та 36,8%). Вивчення скарг показало, що астеноневротичний симптом був найбільш виявляємим і складав 98,1 та 94,7% пацієнтів відповідно, що вказує на відсутність достовірної міжгрупової різниці. Диспептичні розлади спостерігалися у пацієнтів з обома формами ФД, але для кожної з них були притаманні конкретні скарги. Так у випадку ЕБС ФД частіше діти скаржились на відрижку (в 9 разів частіше, ніж при ППС), печію. При ППС ФД діти, навпаки, частіше скаржились на раннє насичення (на 89,5%), відчуття переповнення (на 66,3%) та нудоту (на 37,3%). (табл. 2)

Таблиця 2.  
Симптоми при ФД

| Симптоми                         | ЕБС (n=54), M±m (%) | ППС (n=19), M±m (%) |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|
| Больовий синдром                 | 88,9±1,38*          | 36,8±3,38 *         |
| Коліючий біль                    | 50±1,82             | 15,7±4,92           |
| Ніючий біль                      | 38,9±2,05           | 84,3±2,28           |
| Час виникнення Після прийому їжі | 85,45±1,408         | 85,7±2,26           |
| Натще                            | 8,3±3,92            | 14,3±5,12           |
| Під час їжі                      | 6,25±4,32           | -                   |
| Інтенсивність                    |                     |                     |
| Помірний                         | 75,0±1,49           | 85,7±2,26           |
| Слабий                           | 12,5±3,36           | 14,3±5,12           |
| Інтенсивний                      | 12,5±3,36           | -                   |
| Диспептичні розлади              |                     |                     |
| Нудота                           | 57,4±1,7*           | 94,7±2,16*          |
| Відрижка                         | 92,6±1,35*          | 10,5±5,78*          |
| Раннє насичення                  | -                   | 89,5±2,22           |
| Відчуття переповнення            | 7,4±4,08*           | 73,7±2,43*          |
| Зниження апетиту                 | 64,8±1,6            | 63,2±2,62           |
| Печія                            | 94,5±1,34*          | 15,8±4,9*           |
| Астеноневротичний симптом        | 98,1±1,32           | 94,7±2,16           |

Примітка. \* - вірогідність різниці показників в порівнянні з контрольною групою  $p < 0,05$

Оскільки найбільш впливовим на виділення гастрину є вплив рН-шлунка (закиснення сприяє інгібуванню секреції гастрину, залужнення — підвищенню секреції гастрину), то спочатку ми порівнювали рівень рН антрального відділу шлунка за даними рН-метрії та концентрацію гастрину [7,11].

Під час рН-метрії хворих на ФД виявлено різноманітність кислотоутворюючої функції в дослідних групах хворих (табл. 3).

Результати дослідження кислотоутворюючої функції у дітей з ФД за даними рН-метрії

|                   | Нормоацидність, %, M±m | Гіпераацидність, %, M±m | Гіпоацидність, %, M±m |
|-------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Діти з ЕБС (n=55) | 30,2±5,19              | 60,6±2,71*              | 9,2±14,02             |
| Діти з ППС (n=18) | 15,1±9,49              | 70,2±2,35*              | 14,7±9,71             |

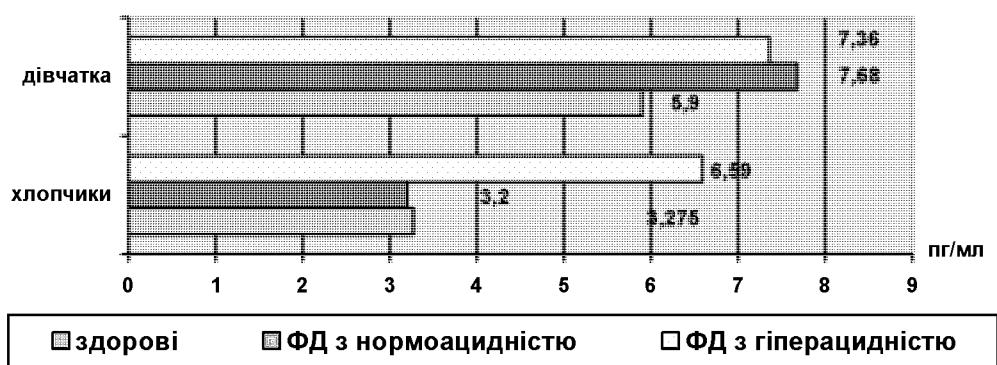
Примітка. \* - вірогідність різниці показників в порівнянні з контрольною групою  $p < 0,05$

У дітей з ЕБС в 60,6% обстежених відмічалась гіпераацидність та тільки у 9,2% – гіпоацидність. У дітей з ППС у 70,2% також відмічалось підвищення кислотоутворюючої (КУ) функції та у 14,7% - зниження КУ функції шлунка. Вираженої гіпераацидності, як і вираженої гіпоацидності, у дітей ми не виявили.

На мал.1 представлені результати кількісного визначення концентрації гастрину в сироватці крові обстежених дітей з функціональними розладами шлунку, які свідчать, що у більшості хворих з ФД (95,9%) спостерігалось підвищення рівня гастрину.

Також виявлено, що на відміну від хлопчиків, у

Малюнок 1. Рівень сироваткового гастрину у хворих з функціональною диспепсією



(різниця зі здоровими вірогідна для усіх хворих  $*p < 0,05$ )

На наступному етапі аналізу порівнювали рівень гастрину з наявністю *H. pylori* інфекції у хворих. Частота виявлення *H. pylori* за результатами швидкого уреазного тесту в цих хворих

становила 59%.

Показники сироваткового гастрину у хворих *H. pylori*+ та *H. pylori*-, а також в умовно здорових осіб наведено в табл. 4.

Рівень гастрину у обстежених дітей залежно від інфікованості та кислотоутворюючої ф-ції

|          | ЕБС            |               | ППС            |               | ЕБС            |               | ППС             |              | Здорові діти |
|----------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|-----------------|--------------|--------------|
|          | M±m            |               | M±m            |               | M±m            |               | M±m             |              |              |
|          | нормоацидність |               | нормоацидність |               | гіперацидність |               | гіперацидність  |              |              |
|          | Нр+            | Нр-           | Нр+            | Нр-           | Нр+            | Нр-           | Нр+             | Нр-          |              |
| хлопчики | -              | 3,88±0,395918 | -              | 3,64±0,408163 | 7,07±0,17233** | 4,05±0,315313 | 7,03±0,191837** | 6,6±0,146939 | 3,275±1,79   |
| дівчатка | -              | 7.17±0.412245 | -              | 7.25±0.257143 | 6.88±0.375**   | 6.01±0.335849 | 7.26±0.179592** | -            | 5.9±2.59     |

Примітка. \*\* - вірогідність різниці показників в порівнянні з контрольною групою ( $**p < 0,05$ ).

При детальному вивченні даних у хворих з ФД як *H. pylori*(+), так і *H. pylori*(-) рівень гастрину достовірно не відрізнявся від гастрину групи контролю. Водночас у пацієнтів обох статей з гіпераацидністю, інфікованих *H. pylori* рівень гастрину був вищим, ніж у хворих без встановленої *H. pylori*-інфекції ( $p < 0,05$ ). Це узгоджується з даними щодо стимулювання *H. pylori* вироблення гастрину. Отже, персистенція *H. pylori* сприяє

збільшенню продукції міжтравного гастрину G-клітинами антрального відділу шлунка.[15].

Отже, можна зробити висновки, що у хворих з ФД спостерігається переважно патологічно високий рівень сироваткового гастрину, як у дітей з гіпераацидністю, так і з нормальною кислотоутворюючою функцією.

### Висновки

Серед дітей з ФД переважали хлопчики з бильовим синдромом, відрижкою, печією, тобто з ЕБС, переважна більшість обстежених дітей молодшого шкільного віку.

Для дітей з ФД характерне підвищення вмісту базального гастрину в сироватці крові, продукція якого залежить від таких чинників, як наявність *H. pylori*-інфекції та залуження шлунка ( $p < 0,05$ ).

Виявлена гіпергастринемія може розглядатися як неблагоприємний прогностичний чинник перебігу захворювання, враховуючи дані літератури про вплив її на розвиток та хронізацію патологічного процесу.

### Література

1. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* в патогенезе язвенной болезни: что известно и что узнать предстоит / Аруин Л.И. - В кн.: Материалы 6-й сессии Рос. группы по изучению *H. pylori*. - Омск, 1997. - 235 с.
2. Белоусов Ю.В. Функциональные заболевания пищеварительной системы у детей / Ю.В. Белоусов, О.Ю. Белоусова - Х.: ИД «ИНЖЭК», 2005. - 192 с.
3. Бельмер С. Абдоминальная боль при функциональных нарушениях органов пищеварения у детей / С. Бельмер // Врач. - 2009. - № 3. - С. 65-68.
4. Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. акад. В.Т. Ивашкина, проф. А.А. Шептулина. - М.: МЕД пресс, 2001. - 88 с.
5. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / Под ред. В.Т. Ивашкина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 56 с.
6. Пилорический геликобактер и гуморальная регуляция желудочной секреции при язвенной болезни у детей / [Бельмер С.В., Мухина Ю.Г., Гасилина Т.В. и др.] - Матер. 3-й сессии Рос. группы по изучению *H. pylori*. - Архангельск, 1996. - 107 с.
7. Римарчук Г.В. Неправильная диспепсия у детей / Г.В. Римарчук, С.И. Полякова // РМЖ. - 2001. - Т. 9, № 3-4. - С. 150-152.
8. Tack J. Римські критерії III. Functional gastroduodenal disorders / J. Tack, N.J. Talley, M. Camilleri, G. Holtmann [et al.] // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 6. - С. 73-81.
9. Burkley M. Prevalence of *Helicobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia / M. Burkley, C. O'Morain // Aliment. Pharmacol. Ther. - 1995. - V. 9 (suppl. 2). - P. 53-58.
10. Rasquin Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent / Rasquin, C.D. Di Lorenzo Forbes [et al.] // Gastroenterology. - 2006. - T. 130, № 5. - P. 1527-1537.
11. Classen V. Endoskopie des oberen Verdauungstraktes // Perspektiven der Gastroenterologie / Fakten, Entwicklungen, Erwartungen. - Munchen-Wien-Baltimore, 1994. - P. 9-14.
12. Tack J. Functional gastroduodenal disorders / J. Tack, N.J. Talley, M. Camilleri [et al.] // Gastroenterology. - 2006. - T. 130, № 5. - P. 1466-1479.
13. Parsonner J. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists / J. Parsonner, M. Blaser, G. Perez-Perez // Gastroenterol. - 1992. - V. 102. - P. 41.
14. Penstone J. Review article: Clinical aspects of *Helicobacter pylori* eradication therapy in peptic ulcer disease / J. Penstone // Aliment. Pharmacol. Ther. - 1996. - V. 10. - P. 469-486.
15. Veldhuyzen van Zanten S.J.O. The role of *Helicobacter pylori* infection in non-ulcer dyspepsia / S.J.O. van Zanten Veldhuyzen // Aliment. Pharmacol. Ther. - 1997. - V. 11 (suppl. 1). - P. 63-65.

### Реферат

КЛИНИКО- ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ

Румянцева М.А.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, моторная и секреторная функция желудка, гастрин.

В статье приведена клиничко- функциональная характеристика детей с различными вариантами течения функциональной диспепсии. Для детей с ФД характерно повышение содержания базального гастрину в сыворотке крови, продукция которого зависит от таких факторов, как наличие *H. pylori*-инфекции и ощелачивание желудка ( $p < 0,05$ ).

### Summary

CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH FUNCTIONAL DYSPEPSIA

Rumyantseva M.A.

Key words: functional dyspepsia, motor and secretory function of the stomach, gastrin.

The paper presents clinical and functional characteristics of children with the different variants of functional dyspepsia courses. The children are described as having increased content of blood serum basale gastrin, whose production depends on the presence of *H. pylori* infections and alkalization of the stomach ( $p < 0,05$ ).

УДК: 616-071:616.24:616.1

**Распутіна Л.В.**

### ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

У статті представлені результати вивчення змін серцево-судинної системи у хворих з поєднанням гіпертонічної хвороби та хронічного обструктивного захворювання легень. Встановлено, що у хворих як з поєднаними захворюваннями, так і у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень часто діагностуються порушення ритму та провідності, що слід враховувати при терапії цієї групи хворих.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, холтеровське моніторування

### Вступ

Поширеність гіпертонічної хвороби (ГХ), створила в світі стійку точку зору щодо епідемії хво-

роб серця, і саме вона вже тривалий час утримує лідерство як головний чинник серцево-судинної смертності, інвалідизації та значних економічних витрат.

\* Робота є фрагментом планової наукової роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ВНМУ ім. М.І. Пирогова «Особливості надання медичної допомоги на амбулаторному та стаціонарному етапах хворим за розповсюджених захворювань внутрішніх органів з урахуванням параметрів якості життя та фармакоекономічних показників».



Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) посідає одне з провідних місць серед захворювань внутрішніх органів. Поширеність ХОЗЛ в світі серед чоловіків та жінок складає 9,3 та 7,3%, серед курців - 26,2 та 23,7%, відповідно [2].

На сучасному рівні соціально-економічних умов та на даному етапі розвитку медицини велика увага приділяється перебігу та лікуванню коморбідних станів, коли можуть поєднуватись декілька захворювань: наприклад серцево-судинної системи та органів дихання. Для такого міксу є об'єктивні передумови: єдність низки патогенетичних механізмів, наявність загальних факторів ризику, в першу чергу паління, вік дебюту та маніфестні ознаки захворювань.

В останні роки в різних країнах світу значно частіше діагностують комбінацію ХОЗЛ та артеріальної гіпертензії (АГ). У хворих на ХОЗЛ та АГ зустрічається частіше, ніж в загальній популяції [1,3]. Наявність супутньої АГ підвищує ризик серцево-судинних ускладнень та має негативний вплив на перебіг ХОЗЛ.

Існують різні погляди на патогенетичні взаємини ХОЗЛ та АГ. Одні вчені вважають, що обидва захворювання розвиваються незалежно один від одного під впливом факторів ризику; інші - що ХОЗЛ є причиною розвитку АГ, до того ж деякими вченими така АГ розглядається як симптоматична.

Одним з механізмів розвитку АГ у хворих з патологією органів дихання є активація симпатоадреналової системи. Встановлено підвищений рівень норадреналіну в разі лабільного та стабільного характеру бронхіальної обструкції, що є свідченням порушеної метаболічної функції легень та ролі симпатоадреналової системи у появі та прогресуванні АГ. Одночасно відбувається дисбаланс адренергічної рецепції у вигляді зниження чутливості Р-адренорецепторів та підвищення чутливості а-адренорецепторів. В умовах ХОЗЛ спостерігається підвищення

активності реніну плазми крові, а також збільшення секреції альдостерона.

У нас є власні дані поширеності ГХ у хворих на ХОЗЛ, з цією метою нами проаналізовано історії хвороб, що лікувалися з приводу ГХ в кардіологічному відділенні №1 м. Вінниці. Всього за 6 місяців було 84 хворих з поєднаними захворюваннями серця та органів дихання, серед них чоловіків 69,0%, а жінок - 31,0%. В структурі всіх хворих, що лікувались за період, що аналізується, в кардіологічному відділенні, це становить 25,9%. Середній вік чоловіків становив  $75 \pm 6,8$  років, жінок  $68 \pm 9,6$  років.

Отже, нами встановлено, що існує досить значний прошарок хворих, а саме 25,9%, з поєднаною патологією органів дихання та серцево-судинної системи.

Мета роботи: вивчити особливості клінічного перебігу поєдної патології у хворих, що мають захворювань серцево-судинної системи та органів дихання, зокрема ХОЗЛ та ГХ, проаналізувати клінічні дані в залежності від тривалості захворювання, факторів ризику та особливостей анамнезу.

Методи та матеріали: Нами обстежено 56 хворих з АГ при поєднанні її з ХОЗЛ. Серед обстежених нами було 26 (46,4%) жінок та 30 (53,6%) чоловіків, за віком групи були репрезентативні, середній вік жінок становив  $56,4 \pm 7,2$  років, чоловіків -  $59 \pm 6,8$  років. Серед обстежених були пацієнти ХОЗЛ II та III стадій. ХОЗЛ II стадії встановлено у 44,6% хворих, 55,4% хворих мали ХОЗЛ III стадії. Серед них гіпертонічна хвороба I стадії встановлена у 14,4% хворих, гіпертонічна хвороба II стадії - у 58,3% хворих, а гіпертонічна хвороба III стадії - у 27,3% хворих. Контрольну групу склали пацієнти з ХОЗЛ, у яких в анамнезі не було підвищення артеріального тиску, таких хворих було 28, серед них чоловіків було 62,4%, середній вік  $69 \pm 4,5$  років, жінок - 37,6, середній вік  $61 \pm 7,2$  роки. ХОЗЛ II стадії встановлено у 70,4% хворих, ХОЗЛ III стадії - 29,6% (Табл. 1).

Таблиця 1.  
Характеристика обстежених контингентів

| Параметри оцінки               | I група хворі з ХОЗЛ та АГ n = 56 | II група хворі з ХОЗЛ n = 28 |
|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Чоловіки                       | 67,8%                             | 62,4%                        |
| Жінки                          | 32,2%                             | 37,6%                        |
| Середній вік (чоловіки)        | $72 \pm 6,8$ років                | $69 \pm 4,5$ років           |
| Середній вік (жінки)           | $68 \pm 9,2$ років                | $61 \pm 7,2$ років           |
| ХОЗЛ II стадія                 | 61,9%                             | 70,4%                        |
| ХОЗЛ III стадія                | 38,0%                             | 29,6%                        |
| Наявність супутніх захворювань | 69,5%                             | 14,3%                        |

Клініко-функціональне обстеження включало оцінку даних анамнезу, фізикальне обстеження, електрокардіографія (ЕКГ) у 12 відведеннях, рентгенографія органів грудної клітки, спірографія, холтерівське моніторування ЕКГ, що проведено на апараті DiaCard („Солвейг", м. Київ, Україна). Оцінювали частоту порушень ритму та провідності за даними рутинної ЕКГ, рентгенологічне обстеження проводилось з метою виключення

клінічно значимих патологічних процесів, при спірографії визначали тип та ступінь вентиляційної недостатності. При проведенні добового моніторування ЕКГ визначали відсоток хворих, що мали порушення ритму, провідності, епізоди больової ішемії міокарду (БІМ), безбольової ішемії міокарду (ББІМ).

### Результати дослідження та їх обговорення

В результаті проведеного дослідження встановлено, що за даними ЕКГ в 12 відведеннях у 12,6 % хворих I групи та у 7,8% хворих II групи виявлено порушення ритму та провідності (Табл..2). Найбільш частими порушеннями були синусова тахікардія (35,7% та 32,6%,

відповідно), суправентрикулярна екстрасистолія (23,1% та 7,4%, відповідно), шлуночкові екстрасистолі (7,4% та 4,2%, відповідно), ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (39,4% та 8,7%, відповідно), у хворих I групи виявляли блокаду правої ніжки пучка Пса у 7,2% та блокади гілок лівої ніжки пучка Пса (12,3%).

Таблиця 2.  
Порушення ритму та провідності за результатами електрокардіографічного дослідження

| Зміни на ЕКГ                       | I група, % | II група, % |
|------------------------------------|------------|-------------|
| Синусова тахікардія                | 35,7       | 32,6        |
| Суправентрикулярна екстрасистолія  | 23,1       | 7,4         |
| Шлуночкові екстрасистолія          | 7,4        | 4,2         |
| Ознаки гіпертрофії лівого шлуночка | 39,4       | 8,7         |
| PQ>0,2 сек.                        | 7,4        | 4,2         |
| QRS>0,12сек.                       | 8,2        | 4,8         |

В результаті аналізу результатів добового моніторування ЕКГ нами встановлено, що порушення ритму та провідності виявлено у 89,3 % хворих I групи та 67,4 % хворих II групи. Найчастіше діагностовано синусову тахікардію, причому достовірно частіше у хворих I групи (82,2% та 58,6%;  $p > 0,001$ ), суправентрикулярні екстрасистолі (ізолювані) зустрічались відповідно у 72,5% та 58,2% хворих, достовірно частіше в I групі виявлено суправентрикулярні екстрасистолі високих градацій (65,4% та 12,1%;  $p > 0,001$ ), шлуночкові екстрасистолі частіше діагностовано у хворих I групи, що стосується як ізолюваних, так і екстрасистол високих градацій, відповідно: 64,1 % і 39,5% та 13,6% і 7,4%, пароксизмальна форма фібриляції передсердь встановлено у 14,6% хворих I групи та у 12,9% хворих II групи; суправентрикулярна тахікардія частіше виявлена у хворих I групи (7,9% та 3,4% відповідно), така ж тенденція стосується шлуночкової тахікардії. Слід відмітити, що у 34,7% хворих I групи та 12,8% хворих II групи діагностовано хоча б один епізод БІМ, в той же час у 45,8% хворих I групи та 39,7% хворих II групи встановлено епізоди БІМ.

Таким чином встановлені нами дані свідчать, що функціональні зміни серцево-судинної системи діагностуються у хворих ХОЗЛ без підвищеного артеріального тиску та достовірно частіше у хворих з поєднаною патологією.

В сучасній літературі пояснення змін зі сторони серцево-судинної системи мають декілька пояснень. Існують особливості перебігу поєднаних захворювань органів дихання та серцево-судинної системи. Адже органи кровообігу та органи дихання тісно пов'язані між собою патогенетичними та фізіологічними функціями. Тому зрозуміло, що за однакових умов у пацієнтів з обструктивним синдромом та захворюваннями серцево-судинної системи будуть зустрічатись взаємообтяжливі фактори. АГ погіршує перебіг ХОЗЛ, а хронічна гіпоксія та обструкція сприяють прогресуванню АГ та ішемічним проявам.

Основними ланками патогенезу БІМ у пацієнтів бронхообструктивними та серцево-

судинними захворюваннями є вентиляційна гіпоксемія або гіпоксія в поєднанні з легеневою гіпертензією, гіперкінетичним типом кровообігу, що призводить до збільшення потреби міокарда в кисні, порушення реологічних властивостей крові, спазму коронарних артерій та (це є дискусійним) розвитку атеросклерозу [4,5].

Висновок: Таким чином, існує досить значний прошарок пацієнтів, які мають поєднанні захворювання серцево-судинної системи та обструктивні захворювання органів дихання. Лікування цих хворих вимагає більш прискіпливої оцінки ступеню безпечності та ефективності того чи іншого препарату. Внаслідок аналізу клініко-функціонального стану пацієнтів, що мають поєднані захворювання серцево-судинної системи та органів дихання, можна встановити деякі особливості перебігу цих захворювань. В цілому ХОЗЛ погіршують перебіг ІХС та АГ, в той же час захворювання серцево-судинної системи - сприяють прогресуванню обструктивних змін.

### Література

1. Свиридов А.А. Безболева ишемия миокарда у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких и возможности лечения / А.А.Свиридов, А.В.Манчукова, З.О. Гринева [и др.]. // Росс. кардиол. журн. - 2000. - №1. - С.68-71.
2. Казаков Ю.В. Болезни сердца и сосудов в сочетании с патологией легких / Ю.В.Казаков, В.И.Денисюк [В кн. Болезни сердца и сосудов в сочетании с патологией других органов и систем]; Под ред В.И. Денисюк. - Винница, 2002. - С.72-108.
3. Козачок М.М. Оцінка безпечності застосування (Зі - кардіоселективного аденоблокатора небіволулу у хворих із серцево-судинними порушеннями та супутньою патологією бронхолегеневої системи / М.М.Козачок, М.М.Селюк // Серце і судина. - №2. - 2004 - С. 104-107.
4. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики / Л.И.Козлова // Кардиология. - 2001. - №6. - С.9-12.
5. Колошко О.М. Вплив бронхіальної астми на функціональний стан серцево-судинної системи: Автореф. дис... канд.мед.наук. - Вінниця, 2002. - 19 с.
6. Чичерина Е.Н. Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечнососудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой / Е.Н.Чичерина, В.В.Шипицына, С.В.Малых // Кардиология. - 2003. - №4. - С. 97-102.
7. Терещенко С.Н. Применение селективного бета-адреноблокатора бисопролола у больных с острым инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом / С.Н.Терещенко, Е.П.Павлюкова, В.И.Сивков, В.С.Моисеев // Конкор. Опыт применения в клинической практике: Сб. науч.-практ. ст. - М.: РКИ Соверо-пресс, 2002. - С. 55-60.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ.

Распутина Л.В.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, холтеровское мониторирование.

В статье представлены результаты изучения изменений сердечнососудистой системы у больных с сочетанным течением гипертонической болезни и хронического обструктивного заболевания легких. Установлено, что как у больных хронического обструктивного заболевания легких хронического обструктивного заболевания легких так и у больных сочетанной патологией часто диагностируются нарушения ритма и проводимости, которые необходимо учитывать при курации этой группы больных.

Summary

CHARACTERISTICS OF CLINICAL COURSE OF ESSENTIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.

Rasputina L.V.

Keywords: essential hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, Holter monitoring, ECG.

The paper presents the results obtained by studying the changes of the cardiovascular system in patients with combination of essential hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. It has been found out that both the patients with the combined diseases and the patients with the chronic obstructive pulmonary are often diagnosed to have cardiac rhythm disturbances and the disturbances in conductivity, that should be taken into account while managing this group of patients.

УДК 617.735 – 002 - 02:616. 379

**Ряднова В.В., Бажан Т.А.**

**ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТУ РЕТИНАЛАМІНУ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Метою дослідження явилось вивчення ефективності застосування поліпептидного препарату ретиналаміну в комплексному лікуванні діабетичної ретинопатії (ДР). Обстежене 62 хворих ДР у віці від 35 до 65 років. Застосування поліпептидного біорегулятора ретиналаміну у хворих препроліферативною діабетичною ретинопатією дозволило підвищити зорові функції і поліпшити показники імунного статусу, нормалізувати вуглеводний обмін, поліпшити самопочуття і працездатність пацієнтів. Це є перспективним в комплексному лікуванні хворих з діабетичною ретинопатією.*

Ключові слова: діабетична ретинопатія, патогенез, ретиналамін, гіпоксія, вуглеводний обмін.

**Вступ**

Цукровий діабет (ЦД) займає перше місце серед системних захворювань, що призводять до втрати зору. За даними ВООЗ у всьому світі кількість захворювань на ЦД у 2008 р. перевищувала 230 млн. чоловік [1,2,3]. Ретинопатія є однією з причин повної сліпоти при ЦД: 13% усіх сліпих у світі - це хворі першим типом ЦД. Частота діабетичної ретинопатії (ДР) залежить від типу ЦД: хворі на ЦД I типу звичайно не мають ДР в момент встановлення діагнозу, в той час як у хворих з ЦД II типу під час виявлення ЦД часто зустрічалась і ДР [4,5,6]. Встановлено, що причинами різкого зниження і повної втрати зору є специфічне ураження центральної зони сітчастої оболонки - діабетична макулопатія (80%), відшарування сітчастої оболонки внаслідок рубцевих змін склоподібного тіла (10,2%), вторинна неоваскулярна глаукома (56%), первинна глаукома (2%), атрофія зорового нерва (22%) [7, 10].

Лікування таких хворих є складним і в теперішній час [8,9]. Тому вивчення патогенезу, розробка нових ефективних методів діагностики та лікування захворювань органа зору, причиною

яких є пошкодження ретинальних судин, залишається актуальним. В останні роки широке розповсюдження отримала біорегулююча терапія, як одне з перспективних напрямлень в клінічній медицині.

До сьогодняшнього часу найбільш перспективною тенденцією в клінічній медицині є поява нової групи препаратів – біогенних пептидів. Ретиналамін, як один із яскравих представників препаратів данної групи має тканинно специфічну дію на сітківку ока. Використовуючи ретиналамін при захворюваннях сітківки різної етіології, дослідження показали високу клінічну ефективність даного препарату в якості ретинопротектора. В літературі звертається увага на такі його ефекти як нормалізуюча дія на проникливість судин, зменшення запальної реакції, стимуляція репаративних процесів, покращення функціональної взаємодії пігментного епітелію і зовнішніх сегментів фоторецепторів сітківки, регуляції процесів метаболізму, стимуляція функцій клітинних елементів сітківки, посилення активності ретинальних макрофагів, виражена протекторна дія по відношенню до судинного епітелію, активація ан-

тиоксидантного захисту, відновлення світлової чутливості сітківки. Підкреслюється також більша ефективність ретиналаміну в порівнянні з препаратами традиційної терапії.

Метою дослідження явилось вивчення ефективності застосування поліпептидного препарату ретиналаміну у комплексному лікуванні ДР.

#### Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 62 хворих на ДР віком від 35 до 65 років. Чоловіків було -20; жінок -42. Серед них I тип ЦД був у 18 осіб; II тип - у 44. У всіх хворих діагностована препроліферативна ДР. Тривалість захворювання склала: від 3 до 5 років у 8 осіб; від 6 до 10 років - у 42 осіб; більш 10 років - у 10 осіб.

Контрольну групу склали 32 хворих, які отримували традиційну терапію: цукорзнижуючі препарати, ангіопротектори, антиоксиданти, судинно-розширюючі препарати. В основній групі було 30 хворих, які на фоні традиційної терапії отримували поліпептидний препарат ретиналамін. Препарат вводився по 0,5 парабульбарно (50мг) під кожне око 1 раз на добу протягом 10 днів (50,0 мг на курс) та внутрішньом'язово по 5,0 мг один раз на добу протягом 10 днів.

У всіх хворих досліджувався офтальмологічний статус: візометрія, периметрія, біомікроскопія, офтальмоскопія, тонографія, флюоресцентна ангіографія.

У сироватці крові, взятої із вени пацієнтів, досліджувались показники вуглеводного обміну (глікемія натщесерце, добова глюкозурія), імунологічні показники (фагоцитарний індекс моноцитів, нейтрофілів).

Результати досліджень були оброблені статистично з використанням критерію Стюдента та кореляційного аналізу.

#### Результати досліджень та їх обговорення

Застосування у хворих основної групи поліпептидного препарату ретиналаміну дозволило підвищити гостроту зору на 0,1-0,2 у 40% хворих, на 0,2-0,3 у 35% пацієнтів. Найбільш швидко підвищення гостроти зору (в середньому на 0,2) відмічалось при ранній стадії неексудативній формі ДР у віці до 60р. У більш старшому віці та з наявністю виражених дистрофічних змін в хоріокапілярах, пігментному епітелії сітківки такий лікувальний ефект був значно менше вираженим.

У решти хворих зорові функції не змінились. Підвищення гостроти зору під дією поліпептидних препаратів мало тенденцію до покращення протягом 2-3 тижнів після проходження курсу лікування. У контрольній групі підвищення гостроти зору відмічалось лише у 27% пацієнтів на 0,1. Зорові функції решти пацієнтів залишились без позитивних змін. Значні зміни відбулися і при аналізі результатів периметрії. У хворих основної групи, які мали до лікування звуження меж периферного поля зору після проведенного лікування межі сумарного поля зору в середньому розширились на 90-110° у 46,5% хворих, чого не спостерігалось у контрольній групі (табл.1).

В контрольній групі значного розширення меж сумарного поля зору не спостерігалось. Покращилась офтальмоскопічна картина під впливом ретиналаміну. Так у 52,4% випадків зареєстровано часткове, а в 12,5% - повне розсмоктування ретинальних геморагій. В контрольній групі динаміка змін на очному дні була менше помітна офтальмоскопічна картина очного дна покращилась у 21,2% випадках.

В результаті проведенного лікування отримані позитивні результати впливу ретиналаміну на вуглеводний обмін, які проявились у зниженні глікемії, рівня глюкозурії (табл.2).

Таблиця 1

Показники зорових функцій у хворих на ДР, які отримували терапію

| Зорові функції         | Хворі на ДР з традиційною терапією (n=32) |                 | Хворі на ДР, які отримували ретиналамін (n=30) |                 | Р             |
|------------------------|---|-----------------|--|-----------------|---------------|
|                        | До лікування                              | Після лікування | До лікування                                   | Після лікування |               |
| Гострота зору (ум.од.) | 0,25±0,07                                 | 0,35±0,1        | 0,26±0,05                                      | 0,56±0,2        | P<0,1 p<0,001 |
| Периметрія (град.)     | 456±3                                     | 499±3           | 469±3  | 569±4           | P<0,1p<0,001  |

Таблиця 2

Показники вуглеводного обміну у пацієнтів основної та контрольної груп з ДР

| Показники                    | Норма     | Контрольна група (n=32) |                 | Основна група (n=30) |                 |
|------------------------------|-----------|-------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
|                              |           | До лікування            | Після лікування | До лікування         | Після лікування |
| Глікемія натщесерце, ммоль/л | 3,5 – 5,5 | 7,59±0,35               | 8,20±0,36       | 8,10±0,36            | 6,53±0,27 · #   |
| Добова глюкозурія, г         | 0         | 9,48±0,53               | 10,2±0,52       | 9,46±0,47            | 7,43±0,38 · #   |

Примітка: · p<0,005 - у порівнянні з вигідними показниками;

# p<0,05 - у порівнянні з показниками у контрольній групі

Рівень глікемії по закінченню лікування ретиналаміном знизився у середньому на 25,0%, показник добової глюкозурії на 22,0% у порівнянні із вихідними показниками. Ці дані свідчать про нормалізацію вуглеводного обміну під дією поліпептидних препаратів.

У пацієнтів основної групи ми отримали значне

поліпшення офтальмоскопічної картини. Так, у 62,3 % випадків зареєстровано часткове розсмоктування гемо- та плазморагій. У пацієнтів контрольної групи не виявлено.

Застосування поліпептидного біорегулятора сприяло імуномодельючій дії, яка відобразилась у нормалізації рівня Т-лімфоцитів та Т-

хелперів у 63,2% хворих основної групи. Також спостерігалось підвищення рівня фагоцитарного індексу нейтрофілів і моноцитів у 42,5% пацієнтів. У пацієнтів контрольної групи не було виявлено достовірних змін імунологічних показників під впливом традиційної терапії.

### Висновки

Таким чином, застосування поліпептидного біорегулятора ретиналаміну у хворих на пре-проліферативну ДР дозволило підвищити зорові функції та покращити показники імунного статусу, нормалізувати вуглеводний обмін, покращити самовідчуття та працездатність пацієнтів, що є перспективним у комплексному лікуванні хворих з діабетичною ретинопатією.

### Перспективи подальших досліджень

У подальшому нами планується розробка схеми лікування ретиналаміном хворих з діабетичними ретинопатіями з метою скорочення строків лікування.

### Література

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет / Балаболкин М.И. - М.: Медицина, 1994. -384с.

### Резюме

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА РЕТИНАЛАМИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Ряднова В. В., Бажан Т.А.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, патогенез, ретиналамин, гипоксия, углеводный обмен.

Целью исследования явилось изучение эффективности применения полипептидного препарата ретиналамина в комплексном лечении диабетической ретинопатии (ДР). Обследовано 62 больных ДР в возрасте от 35 до 65 лет. Применение полипептидного биорегулятора ретиналамина у больных пре-пролиферативной диабетической ретинопатией позволило повысить зрительные функции и улучшить показатели иммунного статуса, нормализовать углеводный обмен, улучшить самочувствие и работоспособность пациентов. Это является перспективным в комплексном лечении больных с диабетической ретинопатией.

### Summary

APPLICATION OF POLYPEPTIDE PREPARATION "RETINOLAMIN" IN COMPLEX THERAPY OF DIABETIC RETINOPATHY

Riadnova V.V., Bazhan T.A.

Key words: diabetic retinopathy, pathogenesis, Retinolamin, hypoxia, carbohydrate metabolism.

The study was aimed to determine the effectiveness of polypeptide preparation Retinolamin in the complex therapy of diabetic retinopathy (DR). 62 DR patients aged from 35 to 65 years have been inspected. The application of Retinolamin as a peptide bioregulator for the patients with preproliferative diabetic retinopathy has allowed to promote visual functions and to improve the indices of immune status, to normalize carbohydrate metabolism, to improve general health condition and capacity for work in the patients. This approach seems to be promising in the complex therapy of DR patients.

2. Бобырева Л.Е. Свободнорадикальное окисление, антиоксиданты и диабетические ангиопатии / Бобырева Л.Е. // Проблемы эндокринологии. -1996. - Т.42, №6. - С. 14-20.
3. Гогина И.Ф. Аутоаллергические и аутоиммунные аспекты патогенеза непролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатии / Гогина И.Ф. // Офтальм. журн. - 1991. - № 5. - С.286.
4. Дедов И.И. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. / Дедов И.И., Шестакова М.В., Миленькая Т.И. - М.: Медицина, 2001. -176с.
5. Ефимов А.С. Клиническая диабетология. / Ефимов А.С., Скробинская Н.А. - К.: Здоров'я, 1998. - 320с.
6. Ефграфов В.Ю. Диабетическая ретинопатия: патогенез, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / Ефграфов В.Ю. - М.,1996.-45с.
7. Кашинцева Л.Т. Изменение оболочек глаза при экспериментальном диабете и их фармакологическая коррекция / Кашинцева Л.Т., Мальцев З.В., Думброва Н.Е. // Офтальм. журн. -1997. - №5. - С.366-370.
8. Князев Ю.А. Сахарный диабет. / Князев Ю.А., Никберг И.И. - М.: Медицина,1989.-148с.
9. Салдан И. Р. Патогенетические особенности ранних стадий простой и пролиферативной диабетической ретинопатии и дифференцированный подход к их лечению: Автореф. дис....д-ра мед. наук. / Салдан И. Р. - Одеса, 1989 - 35с.
10. Нелобнова Ю.В. Применение цитомединов в офтальмологии / Нелобнова Ю.В., Егоров Е.А., Ставицкая Т.В.,Асророва Г.К. // Клин.офтальм. -2003.-№2. -С 176-178.
11. Нестеров А.П. Новый путь введения лекарственных веществ при заболеваниях заднего отрезка глаза и использование его для лечения глаукомной оптической нейропатии / Нестеров А.П., Егоров Е.А., Калабухова Л.В. [и др. ]. // Клин. офтальм. - 2000. -Т.1.№2. -С.39-40.
12. Wong Tein-Yin. The epidemiology and public health impact of diabetic retinopathy / Wong Tein-Yin. // Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. - 2002.-V. 14, № 1.-P. 28-31

УДК 616.61-089

**Саричев Я.В., Устенко Р.Л., Супруненко С.М.**

## **ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МІНІМАЛЬНО ІНВАЗИВНОЇ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ОБСТРУКТИВНІЙ НЕФРОПАТІЇ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Автори проаналізували досвід мінімально інвазивного відновлення уродинаміки верхніх сечових шляхів у 883 у хворих на обструктивну нефропатію. Доведено, що структурно-функціональні зміни у блокованій нирці знаходяться у прямій пропорціональній залежності від рівня, ступеню та тривалості обструкції. У 84,0% хворих обструктивна нефропатія супроводжувалась розвитком інфекційного запального процесу, із них у 5,4% випадків - з тяжкими септичними ускладненнями. Зважаючи на те, що у 62,7% спостережень маніфестація інфекційного запального процесу в блокованій нирці починалась на 2-3 добу, автори приходять до висновку, що адекватне відновлення уродинаміки верхніх сечових шляхів показано на першу добу. Дано обґрунтування показань до ендопієловезикального стентування та перкутанної нефростомії.*

Ключові слова: обструктивна нефропатія, ендопієловезикальне стентування, черешкірна пункційна нефростомія.

Обструктивна нефропатія (ОН) характеризується високою поширеністю і важкими ускладненнями. Незважаючи на поліетіологічний характер захворювання, патогенетичні складові ОН будь-якого походження включають порушення уродинаміки, ниркової гемодинаміки, гломерулярної та тубулярної функцій блокованої нирки. До фізіологічного компенсаторного механізму при ОН входять зниження клубочкової фільтрації, підвищення каналцевої реабсорбції та форнікальна резорбція сечі [1].

Форнікальний апарат нирки є унікальним утворенням, що захищає її від розриву при миттєвому підвищенні внутрішньониркового тиску, який майже у 10 разів може перевищувати фізіологічну норму (10-13 мм. вод. ст.). Особливість будови форнікального апарату полягає в тому, що при обструкції епітеліальний покрив склепіння чашок із багаторядного перетворюється в однорядний, у міжклітинному просторі утворюються щілини, через які зайва рідина виходить за межі порожнинної системи нирки, насичуючи мозкову речовину. Компенсація блокованої нирки шляхом резорбції може бути настільки повною, що гальмується гідронефротична трансформація, темпи якої у значній мірі визначаються відсутністю чи наявністю склеротичних змін форнікального апарату та станом лімфатичного відтоку [2].

Ремодельовання блокованої нирки на клітинному рівні починається вже наприкінці першої доби від порушення уродинаміки верхніх сечових шляхів. При обструкції впродовж 2 діб нормалізація морфологічної картини відбувається до кінця другого тижня після усунення обструкції. При обструкції до 7 діб термін відновлення структури та функції нирок подовжується до 6-12 місяців, а у 60% хворих взагалі розвивається ниркова недостатність. У випадку асептичного перебігу ОН загибель нефронів може відбуватись досить повільно, однак, гідронефротична трансформація нирки завжди носить незворотній характер [2, 3, 4].

Ультразвукове дослідження (УЗД) у режимі сірої шкали вважають ефективним методом діагностики ОН, а УЗ доплерографію - ефективним методом визначення функціонального

стану блокованої нирки [5, 6, 7]. Сучасна УЗ апаратура дозволяє виконати контрольовану з точністю до декількох міліметрів черешкірну пункційну нефростомію (ЧПНС). Перкутанні методи розблокування нирки, не змінюючи фундаментальних принципів лікування, дозволяють у більшості випадків досягти того ж результату, що й відкрита операція, але зі значно меншим порушенням анатомічної структури органу, не погіршують загального стану хворого та залишають можливими повторні оперативні втручання [1, 4, 8].

Незважаючи на збільшення діагностичного арсеналу та технічних можливостей розблокування нирки, досить високою залишається питома вага ускладнень ОН, що пов'язане, насамперед, з розбіжностями у визначенні лікувальної тактики в залежності від причини, тривалості й ступеня обструкції, наявності чи відсутності інфекції.

Мета дослідження полягала у патогенетичному обґрунтуванні раціональної лікувальної тактики при ОН.

### **Матеріали і методи дослідження**

Впродовж 1995-2009 рр в урологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні знаходились на лікуванні 883 хворих на ОН віком від 9 до 87 років, яким проводилось мінімально інвазивне розблокування нирки. Питома вага пацієнтів чоловічої статі дорівнювала 34,5% та жіночої статі - 65,5%. Ураження правої нирки спостерігалось у 50,6% пацієнтів, лівої - у 39,3% пацієнтів та двохсторонній процес - у 10,1% пацієнтів.

Усім хворим проводились клініко-лабораторне обстеження та бактеріологічний аналіз сечі. УЗД починали з традиційної поліпозиційної оглядової ультрасонографії у режимі сірої шкали. Визначались розміри нирки на максимальному по-вздожньому та поперечному перерізах, конфігурація зовнішнього контуру, розміри чашково-мискової системи, площа ниркового синусу (центрального ехокомплексу), товщина та ехогенність паренхіми. УЗД у режимі кольорового доплерівського картування дозволяло кількісно оцінити імпульсні характеристики ниркового кровотоку. При збереженій функції нирок виконувалась екскреторна урографія. Показанням до спіральної комп'ютерної томографії (КТ)

та магніто-резонансної томографії (МРТ) була недостатня інформативність УЗД та екскреторної урографії.

Ендопієловезикальне стентування проводили за допомогою поліуретанових катетерів-стентів типу «pig-tail». Черезшкірну пункційну нефростомію (ЧПНС) виконували під УЗ контролем за принципом техніки Сельдінгера, яка надавала можливість здійснити дренування нирки при будь-якому ступені розширення чашково-мискової системи. При недостатній візуалізації порожнини нирки проводили діуретичне навантаження.

Статистичну обробку матеріалу виконували на персональному комп'ютері з використанням пакету програм Microsoft Excel 2003.

#### Результати та їх обговорення

У 62,4% хворих ОН була зумовлена СКХ, у 12,2% хворих - стенозом мисково-сечовідного сегмента та стриктурою сечоводу, у 7,7% хворих - порушенням пасажу сечі, пов'язаним з вагітністю, у 5,2% хворих - порушенням пасажу сечі після урологічних, гінекологічних та хірургічних операцій, у 1,5% хворих - заочеревинним фіброзом та у 11,0% хворих - новоутвореннями заочеревинного простору та малого тазу (табл. 1).

Таблиця 1.  
Структура етіологічних чинників обструктивної нефропатії.

| Нозологія   | Кількість спостережень | Питома вага |
|---|------------------------|-------------|
| Сечокам'яна хвороба   | 551                    | 62,4%       |
| Стеноз мисково-сечовідного сегменту та стриктура сечоводу       | 108                    | 12,2%       |
| Вагітність  | 68                     | 7,7%        |
| Ускладнення урологічних, гінекологічних та хірургічних операцій | 46                     | 5,2%        |
| Новоутворення заочеревинного простору та малого тазу            | 97                     | 11,0%       |
| Заочеревинний фіброз  | 13                     | 1,5%        |
| Загалом   | 883                    | 100,0 %     |

Клінічний перебіг ОН характеризувався вираженою різноманітністю. Проте найбільш постійним був больовий синдром, який супроводжував ОН у 94,8% хворих. Характерно, що тривалість больового синдрому рідко перевищувала 3 доби, зменшуючись по мірі порушення кровопостачання нирки. Рано чи пізно у патогенетичну ланку включався інфекційний запальний процес, прискорюючи розвиток нефросклерозу. При цьому, частіше саме маніфестація інфекційного запального процесу визначала клінічну симптоматику ОН.

Пієлонефрит супроводжував ОН у 742 пацієнтів (84,0%): гострий пієлонефрит - у 34,9% та загострення хронічного пієлонефриту - у 49,1%. Із них гострий гнійний пієлонефрит мав місце у 52 випадках (5,9%). Встановлено, що у 24,2% спостережень маніфестація інфекційного запального процесу починалась на 2 добу та у 38,5% спостережень - на 3 добу від розвитку обструкції. Септичні ускладнення спостерігались у 5,4% хворих: із них у 1,8% випадків - у формі септичного шоку [6].

Артеріальна гіпертензія виявлена у 133 хворих (15,1%): АГ I ступеня - 6,7%, АГ II ступеня - 6,5% та АГ III ступеня - 1,9%.

Гостра ниркова недостатність супроводжувала ОН у 98 пацієнтів (11,1%). Хронічна ниркова недостатність виявлена у 92 хворих (10,4%): ХНН I ступеня - 5,1%, ХНН II ступеня - 3,6% та ХНН III ступеня - 1,7%.

За результатами УЗД, у переважній більшості хворих (91,8%) мало місце компенсаторне розширення чашково-мискової системи, збільшення розмірів нирки та зниження ехогенності паренхіми. Разом з тим, при ампулярному типі ниркової миски дилатація збиральної системи не завжди супроводжувала ОН. Так, у 8,2% спостережень структура блокованої нирки не відрізнялась від контрлатеральної.

За даними УЗД в режимі кольорового доплерівського картування, ОН завжди супроводжувалась достовірним погіршення імпульсних характеристик ниркового кровотоку. При цьому, найбільш постійною виявилась кореляційна залежність між розвитком ОН та індексом резистентності в ниркових артеріях. При нормальних показниках 0,56-0,7 [5], вже через 6 годин від початку обструкції індекс резистентності у 78,3% спостережень перевищував 0,7, збільшуючись до 3-7 доби, далі поступово зменшуючись по мірі порушення кровотоку блокованої нирки. Аналіз зв'язку між двома перемінними величинами виявив середньої сили зворотню кореляційну залежність між тривалістю обструкції та хвилинним об'ємом кровотоку в ниркових артеріях, який у нормі становить 579-623 мл/хв [6]. Вже на 3-7 добу від початку обструкції даний показник у 89,3% спостережень був нижчий за норму, прогресивно знижуючись по мірі гідронефротичної трансформації нирки. Як правило, швидкість розвитку структурно-функціональних змін у блокованій нирці знаходилась у прямій пропорційній залежності від рівня, ступеня та тривалості обструкції.

Для визначення причини та рівня обструкції при збереженій функції нирок виконувалась оглядова та екскреторна урографія. У 68,2% спостережень збиральна система блокованої нирки починала візуалізуватись лише через 3 години та у 16,3% спостережень - через 6 годин після введення контрастної речовини. При цьому, у 3,7% спостережень контрастування блокованої нирки не спостерігалось навіть через 12 годин після введення контрастної речовини. Спіральна КТ та МРТ з контрастуванням виявилися більш інформативними у визначенні внутрішньо зумовлених (наприклад, неконтрастні та мало контрастні конкременти) та зовнішньо зумовлених (новоутворення заочеревинного простору та малого тазу, заочеревинний фіброз та ін.) чинників ОН.

Ендопієловезикальне стентування проведено 158 хворим на ОН: справа - 70,9%; зліва - 24,7%; двобічне - 4,4%. Середній вік пацієнтів складав 34,7±2,99 років. У 23,4% спостережень показанням до ендопієловезикального стентування було

порушення пасажу сечі у II триместрі вагітності; у 19,6% спостережень - гестаційний пієлонефрит; у 16,5% спостережень - сечокам'яна хвороба з тенденцією до «самовідходження» конкременту; у 15,8% спостережень - сечокам'яна хвороба, ускладнена гострим пієлонефритом; у 20,2% спостережень - порушення пасажу сечі після урологічних та гінекологічних операцій; у 4,5% спостережень - сечові нориці після урологічних та гінекологічних операцій.

ЧПНС виконано 725 хворим на ОН: справа – 335 хворим (46,2%); зліва – 298 хворим (41,1%); двохстороннє – 92 хворим (12,7%). Середній вік хворих складав  $54,0 \pm 1,72$  років. У 15,6% спостережень показанням до ЧПНС був гідронефроз, у 9,5% спостережень - інфікований гідронефроз, у 5,2% спостережень – пієлонефроз, у 28,1% спостережень - уретерогідронефроз, із них, у 9 пацієнтів у поєднанні з сечовими норицями, у 28,0% спостережень - гострий обструктивний пієлонефрит та у 13,6% спостережень - механічна анурія.

### Підсумок

Доведена висока ефективність УЗ доплерографії в парціальній оцінці структурно-функціонального стану блокованої нирки. Встановлене достовірне погіршення більшості імпульсних показників вже через 6 годин від початку обструкції. Враховуючи, що у 62,7% хворих маніфестація інфекційного запального процесу в блокованій нирці починалась на 2-3 добу, адекватне відновлення порушеної уродинаміки показане впродовж першої доби від початку

обструкції. Перевага ендопієловезикальному стентуванню віддавалась за наявності показань до внутрішнього дренивання нирки більше 1 доби. ЧПНС виконувалась при неможливості чи неефективності ендопієловезикального стентування, відсутності достовірної інформації про першопричину та неможливості усунути першопричину ОН, при гострому гнійному пієлонефриті.

### Література

1. Борисов С. О. Застосування сучасних малоінвазивних методик дренивання верхніх сечових шляхів при обструктивній нефропатії / С. О. Борисов, Ф. І. Костев, О. В. Борисов // Шпитальна хірургія. – 2006. – № 4. – С. 64–66.
2. Люлько А. В. Морфогенез мочекаменной болезни / А. В. Люлько, В. С. Котляров, Ю. И. Удовичий. – Днепропетровск: Пороги, 1996. – 136 с.
3. Визначення функціонально-відновних можливостей блокованої нирки при сечокам'яній хворобі / В. В. Черненко, Д. А. Щербак, Я. Т. Гулей, Д. В. Черненко // V Українсько-польський симпозиум урологів, 4–6 травня 2007 р., м. Львів. – Львів, 2007. – С. 41.
4. Черненко В. В. Ультразвуковой контроль и прогнозирование обструкции верхних мочевых путей у больных уретеролитиазом. Тактика лечения / В. В. Черненко, И. В. Дуган, Я. Т. Гулей, Д. А. Щербак // Здоровье мужчины. – 2005. – № 2. – С. 136 – 139.
5. Квятковский Е. А. Ультрасонография и доплерография в диагностике заболеваний почек / Е. А. Квятковский, Т. А. Квятковская. – Днепропетровск: Новая идеология, 2005. – 318 с.
6. Kawauchi A. Evaluation of reflux kidney using renal resistive index / A. Kawauchi, Y. Yamao, O. Ukimura [et al.]. // J. Urol. – 2001. – V. 165. – P. 2010 – 2012.
7. Splendiani G. Resistive index in chronic nephropathies: predictive value of renal outcome / G. Splendiani, C. Parolini, L. Fortunato [et al.]. // Clin. Nephrol. – 2002. – V. 57, № 1. – P. 45 – 50.
8. Степанов В. Н. Пункционные методы диагностики и лечения в урологической практике / В. Н. Степанов, О. В. Теодорович. // Материалы IX Всероссийского съезда урологов. – М. – Курск, 1997. – С. 265 – 277.
9. Karzai W. Sepsis: Definitions and diagnosis / W. Karzai, K. Reinhard // Int. J. Clin. Pract. Suppl. – 1998. – V. 95. – P. 44 – 48.

### Реферат

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ ОБСТРУКТИВНОЙ НЕФРОПАТИИ

Сарычев Я.В., Устенко Р.Л., Супруненко С.М.

Ключевые слова: обструктивная нефропатия, эндопиеловезикальное стентирование, чрескожная пункционная нефростомия.

Авторы проанализировали опыт минимально инвазивного восстановления уродинамики верхних мочевых путей у 883 больных обструктивной нефропатией. Установлено, что структурно-функциональные изменения в заблокированной почке находятся в прямой пропорциональной зависимости от уровня, степени и длительности обструкции. У 84,0% больных обструктивная нефропатия сопровождалась развитием инфекционного воспалительного процесса, из них в 5,4% случаев - с тяжелыми септическими осложнениями. Принимая во внимание, что в 62,7% наблюдений манифестация инфекционного воспалительного процесса в заблокированной почке начиналась на 2-3 сутки, авторы приходят к выводу, что адекватное восстановление уродинамики верхних мочевых путей показано в первые сутки. Дано обоснование показаний к эндопиеловезикальному стентированию и перкутанной нефростомии.

### Summary

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF MINIMALLY INVASIVE SURGICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE NEPHROPATHY

Sarychev Ya.V., Ustenko R.L., Suprunenko S.M.

Key words: obstructive nephropathy, endopyelovesical stenting, percutaneous puncture nephrostomy.

Authors have analyzed their experience of minimally invasive functional recovery of upper urinary tract urodynamics in 883 patients with obstructive nephropathy. It has been determined that structural and functional changes are influenced directly by severity, stage, and duration of obstruction. In 84% patients obstructive nephropathy was accompanied with inflammatory process, in 5,4% - with severe septic complications. Taking into account that in 62,7% of cases manifestation of infectious inflammatory process in blocked kidney started in 2-3 days, authors may conclude that adequate restore of upper tract urodynamics must be done during the first day of hospital admission. The indications for endopyelovesical stenting and percutaneous nephrostomy were substantiated.



УДК 616.895.8:615

**Скрипніков А.М., Шиндер В.В.**

## **ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ РИСПЕРОНУ ТА КВЕТИРОНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ДЕПРЕСИВНО-ПАРАНОЇДНИХ СТАНІВ У ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава  
Полтавська обласна клінічна психіатрична лікарня ім. О.Ф.Мальцева

*В роботі представлені результати порівняльного дослідження застосування препаратів рисперон та кветирон в якості антипсихотичних засобів в терапії депресивно – параноїдних станів при шизофренії. Використані дві паралельні групи пацієнтів, які отримували рисперон та кветирон. Оцінка ефективності проводилась з використанням оціночних шкал HAMD – 21 та PANSS. Показано більш швидку та глибоку редукцію супутньої депресивної симптоматики при шизофренії рисперону, але менш глибокий вплив його на параноїдний синдром, ніж кветирону в досліджуваних дозах. Рисперон та кветирон мали добру переносимість та не виявляли в наших спостереженнях екстрапірамідних розладів у вищезначених дозах, сприяли розвитку симптоматичної ремісії.*

Ключові слова : шизофренія, рисперон, кветирон, депресивно – параноїдні стани, суїцид.

### **Вступ**

Лікування пацієнтів з шизофренією залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної психіатрії. Основним напрямком психофармакотерапії є призначення максимально ефективних антипсихотиків, які в достатній мірі в найкоротші терміни лікування впливають на психотичну та негативну психопатологічну симптоматику, покращують когнітивні функції та володіють мінімальною побічною дією [1,6]. Важливим фактором також є можливість швидкого відновлення якості життя та соціального функціонування у хворих на шизофренію [1,9,3,8]. Даним критеріям відповідають сучасні антипсихотики 2-го та 3-го покоління [1,10,11]. Раціональний підхід до лікування депресивно – параноїдних станів при шизофренії на сьогоднішній день привертає увагу багатьох науковців та лікарів. Останнім часом спостерігається збільшення частоти депресивно – параноїдних станів при шизофренії зі збільшенням числа суїцидальних вчинків, що наочно підтверджується збільшенням частоти госпіталізацій з даного приводу [2,4].

Не може залишатися поза увагою той факт, що близько 50% хворих шизофренією за 20 літній період здійснили суїцидальну спробу, причому 10 % із них завершилися летальністю [2]. Найбільш суїцидонебезпечними являються перші 3-5 років захворювання [2,7]. Максимум суїцидів у жінок приходить на 3-4 та 7-8 роки захворювання. До здійснення суїцидів найбільш схильні пацієнти з параноїдною формою шизофренії. Розширює картину даної проблеми наявність у пацієнтів постшизофренічної депресії, яка коливається в межах від 36% до 63%. При цьому ризик виникнення депресії після першого епізоду шизофренії вищий, ніж при повторних [4]. Тому удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики шизофренії - одне із головних завдань охорони здоров'я.

На фоні економічної кризи в Україні зі суттєвим зниженням загального попиту на різноманітну продукцію внутрішнього ринку посадові керівни-

ки внесли зміни до деяких законів України щодо мінімізації впливу фінансової кризи на розвиток вітчизняної економіки. Так, з 1-го січня 2009 року набрав чинності Закон України № 694-VI «Про внесення змін до деяких законів України щодо мінімізації впливу фінансової кризи на розвиток вітчизняної економіки». в якому вказано: «...з метою захисту вітчизняної економіки від наслідків світової фінансово-економічної кризи тимчасово, до 1 січня 2011 року встановити, що закупівля товарів, робіт і послуг за державні кошти здійснюється у вітчизняних виробників цих товарів, робіт і послуг (юридичних та фізичних осіб), крім товарів, які не виробляються в Україні» [5]. Даний наказ, без сумніву, поширюється і на медичну галузь, зокрема – на психіатрію, в сфері послуг якої є надання психіатричної допомоги населенню з призначенням у більшості випадків медикаментозних препаратів.

На теперішній час в психіатрії є досить широкий перелік психотропних засобів, питома вага яких – це продукт виробництва зарубіжних фармацевтичних компаній. Слід врахувати й той факт, що сучасних брендів антипсихотичних засобів українська фармацевтична індустрія не виробляє. Щодо присутності генеричних вітчизняних препаратів, то простежується поступова тенденція до їх зростання. Так, з атипів нейрореплетиків, які найбільш економічно доступні та являються антипсихотиками другого покоління, застосовуються генеричні препарати з групи рисперидону – нейриспін та рисперон («Фарма Стар»), з групи кветиапінового ряду – кветирон («Фарма Старт»), з групи амисульпиридів – солерон («Фарма Старт»). Згідно медичних протоколів, хворим на шизофренію на етапі активної та стабілізуючої терапії перевага в лікуванні надається саме антипсихотикам другого покоління, які мають менший спектр побічних явищ.

Мета дослідження: вивчення особливостей динаміки психічного стану у хворих з депресивно-параноїдною симптоматикою в рамках шизофренії під впливом рисперону (реєстраційне посвідчення №UA/1346/01/01) та кветирону (реєстраційне посвідчення № UA/8372/01/01, №

UA/8372/01/02, №UA/8372/01/03).

**Матеріали та методи дослідження**

Нами обстежено 30 жінок, хворих на параноїдну шизофренію, в клінічній картині яких виявлялася депресивно-параноїдна симптоматика. Критеріями включення були згода пацієнта на участь в дослідженні, наявність депресивно-параноїдного синдрому в рамках шизофренії із загальною кількістю балів по шкалі HAMD – 21  $\geq 16$  та шкалі PANSS  $\geq 60$ . Критерії виключення були: вік до 18 років, відсутність згоди в проведенні дослідження, психічні розлади, які не відповідають рубриці F20, знаходження на момент включення під дією пролонгованих форм антипсихотичних препаратів. Вік пацієнток складав від 20 до 65 років (середній вік =  $32,8 \pm 2,2$  роки). Вік ендегенного захворювання у пацієнтів в середньому становив  $9,9 \pm 1,2$  років.

Дослідження було експериментальним відкритим, порівняльним в паралельних групах хворих, які проходили курс лікування у стаціонарних умовах ПОКПЛ 2009 – 2010 року.

На етапі скринінгу всі пацієнти оцінювались за основними критеріями включення та виключення, проходили клініко-психопатологічне обстеження за клінічними шкалами HAMD-21 (шкала Гамільтона для оцінки вираженості симптомів депресії) та PANSS (шкала оцінки позитивних та негативних симптомів). Під час прерандомізаційного періоду після скринінгу пацієнтам, які відповідали критеріям включення, було відмінено попередню терапію антипсихотичними препаратами та, за необхідності, їм проводилась інфузійна крапельна терапія за традиційними схемами.

Рандомізація пацієнтів проводилась на 8-й день після скринінгового дослідження шляхом випадкового відбору у 2 паралельні групи, по 15 осіб кожна. На момент включення в дослідження активну комбіновану пероральну терапію нейролептиками фенотіазинового та бутирофенонового ряду приймали 22 особи, 8 осіб приймали

атипові нейролептики інших виробників.

Пацієнти були поділені на 2 групи по 15 жінок. До першої групи увійшли пацієнти, які приймали рисперон в дозі 2-4 мг/добу, до другої групи - кветирон 300-400 мг/добу. Дозування препаратів проводилось щоденним титруванням. Добова доза препаратів на етапі активної терапії встановлювалася згідно інструкції для даної нозологічної одиниці в межах середньотерапевтичної. Діагностика психічного стану проводилась згідно діагностичних критеріїв МКХ-10. Протягом 9-тижневого періоду прийому досліджуваних препаратів обстеження пацієнтів здійснювалось 1 раз на тиждень. Завершальне обстеження проводилось в останній день 9-го тижня.

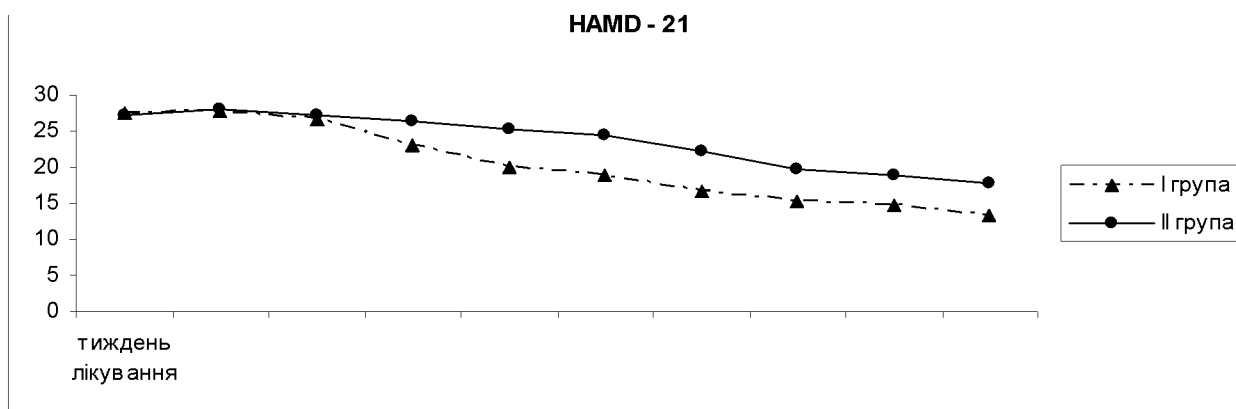
**Результати обстеження та їх обговорення**

Результати скринінгового прерандомізаційного обстеження за обраними шкалами були наступними: за шкалою HAMD – 21 середній бал склав у I групі пацієнтів, які приймали рисперон – 27,4, у II групі пацієнтів, які приймали кветирон – 27,2. За шкалою PANSS у рубриці позитивних симптомів середній бал у I групі склав 32,2, у II групі – 32,4. В рубриці негативних симптомів у I групі – 36,4, у II групі – 35,15.

Динаміку основних показників протягом 9-ти тижневого періоду лікування за шкалою HAMD – 21 наведено в таблиці 1 та малюнку 1.

Таблиця 1  
Динаміка показників за шкалою HAMD-21 протягом 9-ти тижневого періоду лікування

| Тиждень лікування                            | I група | II група |
|--|---------|----------|
| 0  | 27,4    | 27,2     |
| 1  | 27,8    | 28,0     |
| 2  | 26,6    | 27,2     |
| 3  | 23,0    | 26,3     |
| 4  | 20,1    | 25,2     |
| 5  | 18,8    | 24,4     |
| 6  | 16,6    | 22,2     |
| 7  | 15,3    | 19,6     |
| 8  | 14,7    | 18,8     |
| 9  | 13,2    | 17,9     |
| Різниця між показниками до і після лікування | 14,2    | 9,3      |



Малюнок 1. Динаміка показників за шкалою HAMD-21 протягом 9-ти тижневого періоду лікування

З цього графіку видно, що протягом 9-тижневого періоду лікування показники депресивної симптоматики у пацієнтів обох груп практично не змінювались до кінця 2-го тижня. Чітке розходження показників за означеною шкалою між пацієнтами обох груп було виявлено на 3-му тижні, коли середній бал за HAMD – 21 знизився до 23,0 у 1-й групі та до 26,3 відповідно – у 2-й. Більш виражена різниця показників оцінювання спостерігається в кінці лікування, причому у пацієнтів 1-ї групи середній бал склав 13,2, а у 2-ї – 17,9. А різниця показників на 9 тижні терапії порівняно з показниками до лікування в I групі була 14,2, в той час у другій вона склала 9,3 ( $p \leq 0,05$ ).

Результати рандомізаційного обстеження за

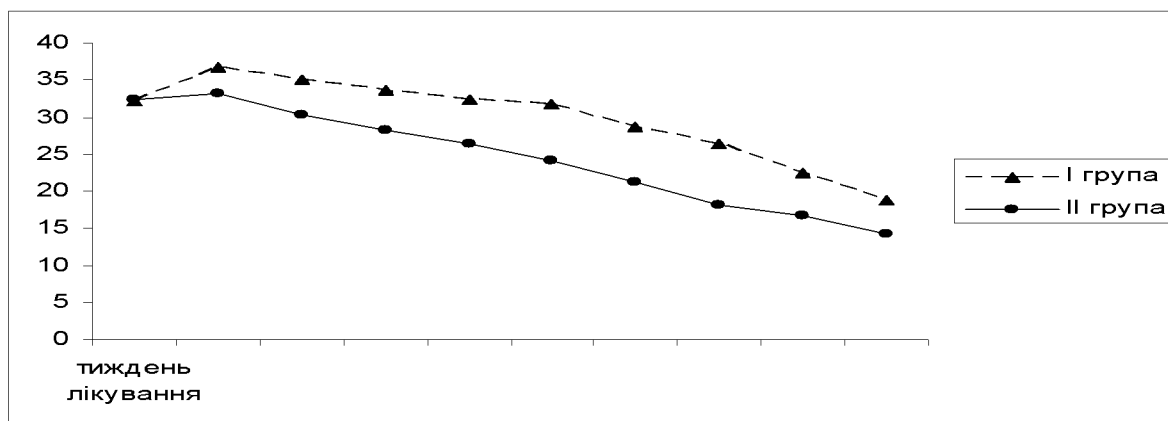
шкалою PANSS наведені в таблиці 2-3 та малюнку 2-3.

Таблиця 2  
Динаміка показників за шкалою позитивних синдромів PANSS протягом 9-ти тижневого періоду лікування

| Тиждень лікування                            | I група | II група |
|--|---------|----------|
| 0  | 32,2    | 32,4     |
| 1  | 36,6    | 33,2     |
| 2  | 35,15   | 30,4     |
| 3  | 33,7    | 28,2     |
| 4  | 32,4    | 26,3     |
| 5  | 31,8    | 24,2     |
| 6  | 28,6    | 21,3     |
| 7  | 26,4    | 18,2     |
| 8  | 22,4    | 16,6     |
| 9  | 18,8    | 14,3     |
| Різниця між показниками до і після лікування | 13,4    | 18,1     |

Таблиця 3  
Динаміка показників за шкалою негативних синдромів PANSS протягом 9-ти тижневого періоду лікування

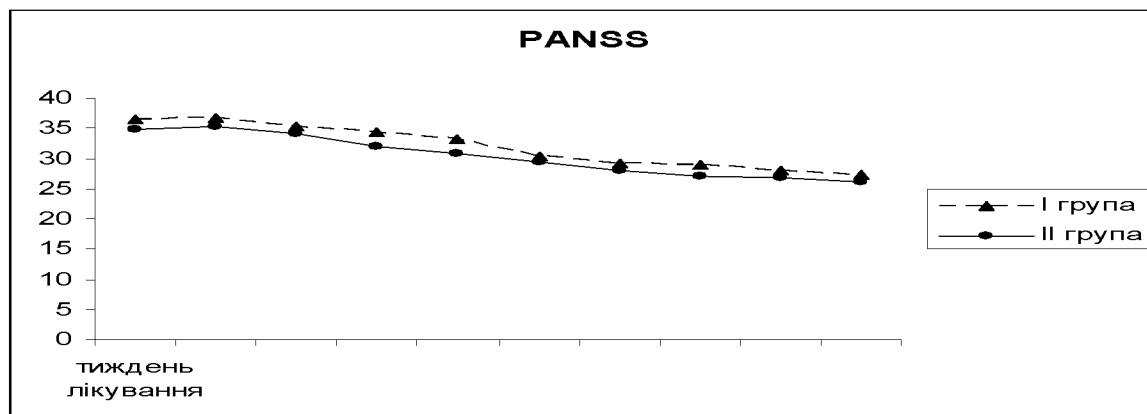
| Тиждень лікування                            | I група | II група |
|--|---------|----------|
| 0  | 36,4    | 34,8     |
| 1  | 36,8    | 35,4     |
| 2  | 35,4    | 34,2     |
| 3  | 34,4    | 32,1     |
| 4  | 33,2    | 30,8     |
| 5  | 30,4    | 29,3     |
| 6  | 29,2    | 28,1     |
| 7  | 28,9    | 27,0     |
| 8  | 27,9    | 26,8     |
| 9  | 27,4    | 26,2     |
| Різниця між показниками до і після лікування | 9       | 8,6      |



Малюнок 2. Динаміка показників за шкалою позитивних синдромів PANSS протягом 9-ти тижневого періоду лікування

З цього графіку видно, що протягом 9-тижневого періоду лікування показники позитивних синдромів мали тенденцію до зниження, причому у 2-й групі редукція позитивної патопсихологічної симптоматики мала характер більш швидкого, рівномірного та вираженого. Кінцева різниця

«ефективності» дії на психопатологічну симптоматику між кветираном та риспероном склала 4,7. При цьому у I групі середній бал на 9-му тижні лікування по шкалі позитивних симптомів PANSS становив 18,8, а в II – 14,3 ( $p \leq 0,05$ ).



Малюнок 3. Динаміка показників за шкалою негативних синдромів PANSS протягом 9-ти тижневого періоду лікування

З цього графіку видно, що протягом 9 – тижневого періоду лікування показники негативних синдромів мали тенденцію до зниження, причому суттєвої статистично значущої різниці дії обох препаратів на негативну симптоматику не спостерігалось ( $p \geq 0,05$ ).

Всі графіки показово відображують, що суттєвих, статистично значущих змін за основними оціночними шкалами не відбулось, але простежувалася тенденція до погіршення психічного стану усіх пацієнтів в предрандомізаційному періоді.

Наочна ефективність дії обох препаратів спостерігалася на 3-му тижні лікування з подальшою редукцією психопатологічної симптоматики, причому кветирон в вищевказаних дозах більш інтенсивно впливає на позитивну симптоматику при шизофренії, але менш дієвий, ніж рисперон, на супутню депресивну симптоматику. Щодо дії на негативні синдроми, то ми не спостерігали переважання дії будь-якого з даних препаратів. Редукція негативної психопатологічної симптоматики в обох групах мала характер поступового, рівномірного. За оцінкою клініко – психопатологічного методу ми спостерігали в обох групах поступову редукцію психопатологічної симптоматики, при чому спочатку відбувалось зменшення інтенсивності продуктивних симптомів з поступовим зниженням соціальної відгородженості, підозрілості. В одному випадку в I-й групі відмічалась активація у хворої з неадекватним підвищенням діяльності. У II-й групі відмічався ортостатичний синдром у двох випадках та в одному випадку психомоторне збудження з посиленням вербальної галюцинаторної симптоматики.

#### Висновки

Таким чином, рисперон в добовій дозі 2-4 мг сприяв більш швидкій та глибокій редукції супутньої депресивної симптоматики, але повільніше та менш рівномірно тамував позитивну психоси-

мптотику. Редукція негативних синдромів мала характер поступового та рівномірного, без суттєвої різниці в обох групах. Кветирон в добовій дозі 300 – 400 мг сприяв більш швидкій та глибокій редукції галюцинаторно-параноїдного синдрому, мав седативний ефект. Отже, рисперон можна рекомендувати при виражених депресивних порушеннях в рамках шизофренії, кветирон – при високому ризику до суїцидальних вчинків та ажитації, при психомоторному збудженні з порушенням афективної сфери при шизофренії. Рисперон та кветирон мали добру переносимість та не виявляли в наших спостереженнях екстрапірамідних розладів у вищевказаних дозах, сприяли розвитку симптоматичної ремісії.

#### Література

1. Абрамов В.А. Атипичний антипсихотик СОЛІАН : результати дослідження / Абрамов В.А. Денисов Е.М., Ряполова Т.Л. // Нейро News – 2008 -№ 2 - С 78 – 82
2. Каплан Г.И. Клиническая психиатрия : в 2т / Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. [пер. с англ., ил в двух томах]- М.: Медицина 1998 - 672с.
3. Напреевко В.К. Рисперон в лікуванні шизофренії / В.О. Напреевко, В.О.Процик, Л.С.Памлуха // Український вісник психоневрології. - 2006 Т. 14, вип 4 (49) .- С 89-92
4. Юрева Л.Н. Клінічна суїцидологія / Юрева Л.Н. - Дніпропетровськ :Пороги, 2006.- 472 с
5. Закон України № 694 – VI Про внесення змін до деяких законів України щодо мінімізації впливу фінансової кризи на розвиток вітчизняної промисловості[електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.president.gov.ua/documents/8884.html>
6. Andreassen N.C. Negative v positive schizophrenia : definition and validation / N.C.Andreassen, S. Olsen / Arch Gen Psychiatry. – 1982. – V. 39 – P 789 – 794
7. Kay S.R. The Positive and Negative Syndrome Scale ( PANSS) for schizophrenia / S.R.Kay, A.Fiszbein, L.A.Opler / Schizophr Bull. – 1987. – V. 13. – P. 261 – 276
8. Lasser R.A. Remission in schizophrenia : results from a 1-year study of long – acting risperidone injection / R.A.Lasser, C.A.Bossie, G.M.Gharabawi [et al.].// Schizophr Res. – 2005. – V. 77. – P. 215 – 277
9. Leucht S. Measurement of response, remission, stability and relapse in schizophrenia / S.Leucht, J.M.Kane / J Clin Psychiatry. – 2006. – V.67. – P. 1813 – 1814
10. Overall J.D. The Brief Psychiatric Rating Scale/ Overall J.D., Gorham D.R./ Psychol Rep 1962. – V.10.- P. 799 – 812
11. Van Os J. Standardized remission criteria in schizophrenia / Van Os J., Burns T., Cavallaro R.et al. // Acta Psychiatr Scand .- 2006.- V.113.- P. 91-95



### **Реферат**

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РИСПЕРОНА И КВЕТИРОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИВНО-ПАРАНОИДНЫХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Скрипников А.Н., Шиндер В.В.

Ключевые слова : шизофрения, рисперон, кветирон, депрессивно – параноидные состояния, суицид

В работе представлены результаты сравнительного исследования применения препаратов рисперон и кветирон в качестве антипсихотических средств в терапии депрессивно - параноидных состояний при шизофрении. Использованы две параллельные группы пациентов, получавших рисперон и кветирон. Оценка эффективности проводилась с использованием оценочных шкал HAMD – 21 и PANSS. Показано более быструю и глубокую редукцию сопутствующей депрессивной симптоматики при шизофрении рисперона, но менее глубокую редукцию параноидного синдрома, чем у кветирона в исследуемых дозах. Рисперон и кветирон имели хорошую переносимость и не проявляли в наших наблюдениях экстрапирамидных расстройств в вышеуказанных дозах, способствовали развитию симптоматической ремиссии.

### **Summary**

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF RISPERON AND QUETIRON THERAPEUTIC EFFICACY IN THERAPY OF DEPRESSIVE AND PARANOID STATES IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS

Skrpnikov A.N., Shnyder V.V.

This paper presents the results of comparative study devoted to the application of such drugs as risperon quetiron as means of antipsychotic in the therapy of depression -paranoid states under schizophrenia. There have been used two parallel groups of patients taking risperon and quetiron. Evaluation has been conducted by using estimation scales HAMD – 21 and PANSS. There has been shown more rapid and profound reduction of concomitant depressive symptoms under schizophrenia by risperon but less deep reductions of paranoid syndrome produced by quetiron in studied doses. Risperon and quetiron are well tolerated and have produced no extrapyramidal disorders in the studied doses, contribute to the development of symptomatic remission.

УДК:[616.89-008.1:616.212]-089.168

**Скрипников А.М., Боднар Л.А.**

### **ПСИХОЛОГІЧНА ОЦІНКА ХВОРИХ З ДЕФЕКТАМИ ТА ДЕФОРМАЦІЯМИ ЗОВНІШНЬОГО НОСА В ДО - ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДАХ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Проведені дослідження показали, що клініко-психопатологічний стан у переважної більшості хворих з дефектами та деформаціями носа після ринопластики покращився: знизилася ситуаційна та особистісна тривожність, вираженість депресивної симптоматики, підвищилася самооцінка за показниками «щастя», «розум», «характер», «зовнішність». У 20 % обстежених, які залишилися незадоволеними хірургічним лікуванням та неадекватно оцінювали свою зовнішність, клініко-психопатологічний стан не змінився. Такі пацієнти потребують комплексного підходу до лікування, з призначенням психофармакологічних засобів та надання психотерапевтичної допомоги.*

Ключові слова: психодіагностичне обстеження, дефекти та деформації носа, ринопластика.

#### **Вступ**

Дефекти та деформації носа є найпоширенішими серед косметичних патологій обличчя [2]. У науковій літературі існують лише окремі повідомлення про психічний стан пацієнтів з такими вадами. Доведено, що дефекти та деформації носа впливають на особистість, змінюють характер, поведінку, спричиняють різного роду психогенні реакції та патопсихологічні стани, які спонукають людей звертатися за допомогою до пластичних хірургів [4-8]. Однак після проведеного оперативного втручання хворі часто залишаються незадоволеними результатом, що потребує проведення психотерапевтичних та реабілітаційних заходів, основаних на вивченні клініко-психопатологічних особливостей, особистісних реакцій пацієнтів до та після операції, відношення їх до ринопластики.

#### **Мета дослідження**

Мета даної роботи – оцінити динаміку клініко-психопатологічного стану хворих з дефектами та деформаціями носа до та після ринопластики.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Для реалізації поставленої мети обстежено 35 хворих (20 жінок та 15 чоловіків) у віці від 18 до 45 років, які звернулися до пластичного хірурга з метою проведення ринопластики. У 18 із них була вроджена, у 17 - набута патологія зовнішнього носа. Всім хворим були виконані реконструктивні операції з приводу таких дефектів та деформацій: широкі крила носа, горбоподібний ніс та широкий (роздвоєний) кінчик носа, сидлоподібна деформація, вроджене широке розташування носових кісток.

Психічний стан пацієнтів оцінювали комплекс-

но з використанням клініко-психопатологічного та психодіагностичного методів дослідження: тестів шкали реактивної і особистісної тривоги Ч.Д.Спілбергера-Ю.Л.Ханіна, шкали Гамільтона для оцінки депресії (HDRS) та самооцінки Дембо-Рубінштейн [1, 3, 9]. Тестування проводили двічі: за 3-5 днів до та через 1-2 тижні після реконструктивного втручання.

Тести шкали Ч.Д.Спілбергера-Ю.Л.Ханіна використовували для самооцінки пацієнтами рівня тривожності в даний момент (реактивна тривожність як стан) та особистісної тривожності (як стійка характеристика людини). Шкала складалася з двох частин, які окремо відображали реактивну (питання № 1-20) та особистісну (питання № 21-40) тривожність. Показники підраховували за спеціально адаптованими формулами. Результат оцінювали в балах: до 30 – низька тривожність; 31 - 45 – помірна тривожність; 46 та більше – висока тривожність.

Шкалу Гамільтона (Hamilton M., 1967) використовували для оцінки ступеню вираженості депресивної симптоматики. Шкала складалася з 21 пункту, кожен з яких оцінювався від 0 до 4 балів залежно від вираженості депресивних проявів. Результат оцінювали за сумою балів: 7-16 – легкий, 17-27 – помірний, вище 27 – тяжкий депресивний епізод.

За методикою Дембо-Рубінштейн обстежуваному надавалася можливість визначити свій стан за шкалами з урахуванням ряду нюансів, що відображали ступінь вираженості тієї чи іншої особистісної властивості. На аркуші паперу проводилася вертикальна лінія, яка відображала щастя (верхній полюс - повне щастя, нижній – повне нещастя). Обстежуваний позначав на лінії своє місце. Аналогічно проводилося оцінювання за шкалами «здоров'я», «розум», «характер», «зовнішність». При аналізі отриманих результатів враховували не тільки розміщення, а й обговорення відміток на шкалах та особистісну мотивацію при прийнятті рішення.

#### **Результати та їх обговорення**

Проведені дослідження показали, що особи з дефектами та деформаціями носа мають клініко-психопатологічні особливості, які проявляються підвищеною тривожністю, депресивними реакціями, замкнутістю, афективною лабільністю, заниженою самооцінкою, що обумовлено індивідуально-психологічними рисами особистості, вираженістю та часом виникнення патології носа.

Так, за даними клініко-психопатологічного аналізу половина обстежених ( $n=17$ , 48%) мала тривожно-депресивну симптоматику (знижений настрій, порушення сну, тривожність, неспокій, нав'язливе очікування невдалого результату операції), третина ( $n=10$ , 29%) - переважно неврастенічні скарги (слабкість, швидка втомлюваність, періодична дратівливість, часті головні болі, пасивність), ще у 8 (23%) пацієнтів реєст-

рували депресивний синдром з obsесивним компонентом (на фоні зниженого настрою фіксація на дефекті чи деформації носа, нав'язливі думки про власну потворність, неможливість через дефект реалізуватися в особистому та суспільному житті, явне перебільшення патології носа).

Після операції у більшості хворих ( $n=28$ , 80%) підвищився настрій, зменшилась тривожність, нормалізувався сон. У 7 (20%) пацієнтів, які залишилися незадоволеними хірургічним лікуванням та неадекватно оцінювали свою зовнішність, відмічалось погіршення симптоматики межового регістру.

Визначення реактивної і особистісної тривоги за методикою Ч.Д.Спілбергера - Ю.Л.Ханіна показали, що до ринопластики середній бальний показник ситуаційної тривожності в осіб з дефектами та деформаціями зовнішнього носа виявився високим –  $39,34 \pm 0,96$ . Це підтверджено даними індивідуального аналізу, за яким високий рівень ситуаційної тривожності виявлений у 7 (20%), помірний – у 24 (70%) та низький - лише у 4 (10%) пацієнтів. Особистісна тривожність пацієнтів також реєструвалася на високому рівні. Так, до лікування її середній бальний показник складав  $47,17 \pm 0,85$ . При цьому у переважній більшості обстежених 28 (80%) виявлений високий рівень особистісної тривожності та лише у 7 (20%) – помірний.

Після оперативного втручання у хворих основної групи прояви як ситуаційної, так і особистісної тривожності зменшилися. Їхній середній бал достовірно знизився (з  $39,34 \pm 0,96$  до  $35,91 \pm 0,90$  ( $p<0,05$ ) та з  $47,17 \pm 0,85$  до  $44,74 \pm 0,81$  ( $p<0,05$ ) відповідно). Це підтвердив індивідуальний аналіз, за яким у післяопераційний період показники ситуаційної і особистісної тривожності у переважній більшості пацієнтів знизилися; однак у 10 (29%) та 12 (34%) хворих відповідно продовжували реєструватися на попередньому рівні.

Прослідковувалися особливості тривожності залежно від статі та часу виникнення патології. Так, для жінок дефекти та деформації носа були більшим психотравмуючим фактором з вираженими тривожно-невротичними розладами. У хворих з набутою в зрілому віці деформацією рівень тривоги виявлявся вищий, порівняно з пацієнтами з вродженою патологією, які більш адаптовані до дефекту.

Оцінка вираженості депресивних проявів за шкалою Гамільтона показала, що перед оперативним втручанням депресивна симптоматика була характерною для всіх пацієнтів із середнім бальним показником  $14,77 \pm 0,96$ . (легкого ступеню вираженості - у 23 (77%), помірного – у 12 (23%). Після операції середній показник депресивної симптоматики майже не змінився та склав  $13,14 \pm 0,99$ . Це підтверджено даними індивідуального аналізу, за яким у переважній більшості пацієнтів ( $n=26$ , 74%) зберігалися де-

пресивні розлади легкого ступеню вираженості. У той же час у 3 (9%) пацієнтів показники депресивної симптоматики значно знизилися і реєструвалися нижче мінімального значення, а у 6 (17%) – залишилися без змін на помірному рівні. Останні були незадоволені результатом ринопластики, яка, на їх погляд, була виконана не-

вдало, та наполягали на повторному оперативному втручанні.

Наступним кроком дослідження був аналіз самооцінки за шкалами «здоров'я», «щастя», «розум», «характер», «зовнішність» методики Дембо-Рубінштейн, середні значення яких відображені у табл. 1.

Таблиця 1.  
Середні значення тесту самооцінки Дембо – Рубінштейн у балах

|                | «Характер»   | «Щастя»      | «Зовнішність» | «Здоров'я»   | «Розум»      |
|----------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| до операції    | 60,05 ± 0,54 | 56,91 ± 0,51 | 45,71 ± 0,60  | 60,25 ± 0,55 | 66,02 ± 1,06 |
| після операції | 62,17 ± 0,59 | 61,48 ± 0,60 | 54,4 ± 1,1    | 54,62 ± 0,69 | 65,57 ± 1,09 |

Як видно з табл. 1, після операції рівень самооцінки за більшістю показників став вищим, що свідчить про позитивний вплив хірургічного втручання на психологічний стан хворих та загальну задоволеність якістю лікування. Однак при індивідуальному аналізі виявлено по 7 (20%) пацієнтів, у яких за шкалами «зовнішність» та «щастя» показники не змінилися. Вони продовжували фіксувати увагу на дефекті, були незадоволені операцією. Показник «здоров'я» у всіх пацієнтів після операції значно знизився, що пов'язано з тривалими строками лікування та труднощами адаптації після операції.

### Висновки

1. Клініко-психопатологічний стан після ринопластики у переважній більшості хворих (80%) з дефектами та деформаціями носа покращився: знизилася ситуаційна та особистісна тривожність, вираженість депресивної симптоматики, підвищилася самооцінка за показниками «щастя», «характер», «зовнішність».

2. У 20% обстежених, які залишилися незадоволеними хірургічним лікуванням та неадекватно оцінювали свій облік, оперативне втручання не вплинуло на клініко-психопатологічний стан. Такі пацієнти потребують комплексного підходу до лікування, з призначенням психофармакологічних засобів та психотерапевтичної допомоги.

3. Клініко-психопатологічні особливості необхідно враховувати при розробці індивідуальних підходів до психотерапії та визначенні основних напрямків реабілітаційних заходів.

### Література

1. Березин Ф.В. Методика многостороннего исследования личности / Ф.В.Березин, Р.В.Рожанец, В.П.Мирошников. – М., 1978. – 234 с.
2. Боймурадов Ш.А. Частота встречаемости переломов костей носа среди травм лица / Ш.А.Боймурадов // Российская ринология. – 2006. – №6. – С.4-6.
3. Зейгарник Б.В. Экспериментально-психологические исследования / Б.В.Зейгарник, С.Я.Рубинштейн. – Медицина и психология, 1978. – С. 37-42.
4. Поліщук С.С. Психоемоційний стан хворих з травматичними пошкодженнями щелепно-лицевої ділянки та методи його корекції: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / С.С.Поліщук. – Одеса, 2006. – 20 с.
5. Хритинин Д.Ф. Психические расстройства у пациентов с челюстно-лицевыми деформациями при реконструктивных пластических операциях / Д.Ф.Хритинин, С.В.Прохорова, А.П.Дудаева // Психическое здоровье. – 2008. – №12. – С.17-21.
6. Матвеев В.Ф. Психические нарушения у больных с врожденными косметическими дефектами лица / В.Ф.Матвеев, С.В.Попилина // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 1973. – №5. – С. 725-730.
7. Михайлова В.В. Психологическая оценка больных с врожденными и приобретенными челюстно-лицевыми деформациями в до- и послеоперационном периодах / В.В.Михайлова, Л.М.Браденштейн, М.Г.Панин // Стоматология. – 1997. – №5. – С.35-39.
8. Матвеев В.Ф. Влияние хирургического лечения на психическую реабилитацию больных с врожденными и приобретенными дефектами лица / В.Ф.Матвеев, С.В.Попилина, А.А.Сергеев // Стоматология. – 1972. – №2. – С. 54-57.
9. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Учебное пособие / Д.Я.Райгородский. – Самара: «БАХРАХ», 1998. – 672 с.

### Реферат

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БОЛЬНЫХ С ДЕФЕКТАМИ И ДЕФОРМАЦИЯМИ НАРУЖНОГО НОСА В ДО- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДАХ

Скрипников А.Н., Боднар Л.А.

Ключевые слова: психодиагностическое обследование, дефекты и деформации носа, ринопластика.

Проведенные исследования показали, что клиничко-психопатологическое состояние у подавляющего большинства больных с дефектами и деформациями носа после ринопластики улучшилось: снизилась ситуационная и личностная тревожность, выраженность депрессивной симптоматики, повысилась самооценка по показателям «счастье», «ум», «характер», «внешность». У 20% обследованных, которые остались недовольны хирургическим вмешательством и неадекватно оценивали свою внешность, клиничко-психопатологический состояние не изменилось. Такие пациенты нуждаются в комплексном подходе к лечению с назначением психофармакологических средств и психотерапевтической помощи.



**Summary**

PSYCHOLOGICAL ASSESSMENT OF PATIENTS WITH DEFECTS AND DEFORMATIONS OF EXTERNAL NOSE IN PRE- AND POSTOPERATIVE PERIOD

Skrypnikov A.N., Bodnar L.A.

Keywords: experimental and psychological examination, defects and deformations of nose, rhinoplasty.

Clinical and psychopathological state has improved after rhinoplasty in the majority of patients with defects and deformations of the nose. Situational and personal anxiety has also decreased. Depressive symptoms have subsided. Self-assessment has been improved in terms of "happiness", "mind", "character", "appearance". Clinical and psychopathological state has not changed in patients who were dissatisfied with surgery and evaluated their appearance inadequately. Such patients require an integrated approach to treatment with the appointment of psychopharmacological agents and psychological care.

УДК-618.1-084-08

**Тарановська О.О.**

**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДІВ ДОПОЛОГОВОЇ ПІДГОТОВКИ ШИЙКИ МАТКИ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

*Проведена порівняльна характеристика ефективності застосування різноманітних методів допологової підготовки шийки матки. Доведено, що інтрацервікальне введення пропедил-гелю (динопростону) має більшу швидкість реалізації ефекту, однак його застосування супроводжується більш високою частотою виникнення ускладнень впродовж пологів в порівнянні з використанням кольпосептину або осмотичною дилатацією шийки матки паличками ламінарії.*

Ключові слова: допологова підготовка шийки матки, динопростон, кольпосептин, ламінарії.

Раціональна підготовка шийки матки до пологів займає важливе місце у сучасному акушерстві, оскільки пологи при незрілій шийці матки супроводжуються більшою частотою виникнення слабкості пологової діяльності, невчасним вилиттям навколоплідних вод, високим відсотком оперативного завершення пологів, кровотечами, пологовим травматизмом, дистесом плоду та асфіксією новонародженого [6]. З іншого боку, з розширенням можливостей пренатальної діагностики, збільшенням кількості вагітних високого ризику через соматичні захворювання, важкі форми гестозу, ізоімунний конфлікт, перед акушерами постає питання про дострокове розродження [2,3, 8].

Для успішного початку та подальшого розвитку скорочувальної діяльності матки необхідна "зріла" шийка матки як складова родової домінанти [1]. Тому період біологічної підготовки вагітної до пологів є надзвичайно важливим. Він характеризується дозріванням епіфізарно-гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи плода, викидом синтезованого плодом кортикотропіну, перетворенням попередників кортизолу в кортизол в плаценті, синтезом естрогенів, усуненням «прогестеронового блоку» та підвищенням збудливості ендометрію. Дисбаланс нервово-ендокринних взаємовідносин внаслідок функціональної або органічної патології чи спадкової схильності потенціюється вагітністю, призводячи до розвитку плацентарної дисфункції, яка заважає розгорнути генетично детерміновану програму

допологової перебудови організму вагітної, і, в особливості, шийки матки наприкінці гестації.

У межах України з метою підготовки шийки матки до спонтанних та індукованих пологів використовують: 1) традиційну підготовку шийки матки глюкозо-вітаміно-естрогено-кальцієвим фоном з наступним родопідсиленням окситоцином [4]; 2) підготовку шийки матки гелями, які містять простагландин E<sub>2</sub>: препіділ-гель та простін E<sub>2</sub>, вагінальний гель (компанія "Pharmacia Upjohn"), цервіділ (фірма "Forest"), пропес (фірма "Ferring"), 3) використання осмотичних дилаторів, натуральних та синтетичних, таких, як ламіцел, гіпан, ділапан. На сучасному етапі застосування глюкозо-вітаміно-естрогено-кальцієвого фону є безперспективним, оскільки потребує тривалого застосування, має безліч системних побічних ефектів та низьку ефективність, що становить лише 50 % [5]. Натомість більш широкого застосування набуває місцеве введення естрогенів у вигляді вагінальних таблеток Кольпосептин (0,01 г промєстину – синтетичного 17 – естрадіолу дієфір-оксиду і 0,2 г хлорхинальдола)

Тож, хоча останнім часом все більше досліджень присвячено питанню підготовки шийки матки до пологів [7, 9], однак питання щодо найбільш раціонального методу підготовки шийки матки лишаються актуальними та дискусійними і вимагають подальшого вивчення. Саме з цих позицій ми виходили, виконуючи дане дослідження.

Метою нашої роботи було порівняльне ви-

\* Дане дослідження є фрагментом роботи, що входить до комплексної ініціативної теми "Особливості гомеостазу внутрішнього середовища організму жінок із гінекологічними захворюваннями і вагітних з акушерською та екстрагенітальною патологією, методів їх консервативного та оперативного лікування на стан репродуктивного здоров'я, перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, стан плода і новонародженого" (Недержреєстрації 0103U001314).

вчення ефективності сучасних методів допологової підготовки шийки матки, що мають в основі застосування осмотичних дилататорів, місцевого введення простагландинів та естрогенів.

#### Матеріали та методи дослідження

З метою виконання поставлених задач нами було проведено спостереження за 63 вагітними, що мали перші пологи при доношеній гестації. В залежності від проведеного методу підготовки шийки матки вони були розподілені на 3 групи.

I групу становили 30 жінок, яким підготовка шийки матки велася за допомогою вагінального введення Кольпосептину по 1 таблетці на добу. II групу склали 22 жінок, яким інтрацервікально вводили Препидил-гель (0,5 динопростону в 2,5 мл гелю – препарат простагландину E<sub>2</sub>). В III групі (13 вагітних) використовували осмотичні дилататори ("Набори паличок ламінарії "Юнона"). В цервікальний канал вводили від 3 до 8 (в середньому – 5) паличок ламінарій.

За віком, соціальним розподілом, спектром гінекологічної та екстрагенітальної патології групи були співставимі між собою. Оцінку «зрілості» шийки матки у жінок проводили за допомогою шкали Бішопа в модифікації Е.Т.Чернухи. Про ефективність підготовки шийки матки судили за динамікою дозрівання шийки матки, характером пологової діяльності, часом виникнення та тривалістю пологів.

#### Результати та їх обговорення

До проведення підготовки ступінь зрілості шийки матки за шкалою Бішопа становила 1,64 ± 0,03 бали в I групі, 1,68 ± 0,06 в II-й та 1,7 ± 0,06 балів в III групі. Після проведення підготовки шийки матки відповідним методом стан шийки матки був оцінений у 12,86 ± 0,02 бали, 11,5 ±

0,04 бали та 11,67 ± 0,03 бали відповідно по групах спостереження. Таким чином, ефективність використання кольпосептину була на 10% вищою при порівнянні з осмотичними дилататорами та простагландінами. При цьому час, що його потребував процес «дозрівання» шийки матки в групах порівняння досить значимо різнився. Так, в I групі він становив 8,6 ± 0,5 діб, що незрівнянно більше, ніж в інших. В II групі час дозрівання становив – 12,8 ± 0,6 годин, що майже в 2,5 рази менше, ніж в III групі – 31,1 ± 1,2 години (p < 0,05).

Дозрівання шийки матки до 10-12 балів протягом 6-8 годин після введення «Пропедил-гелю» відбулося у 4 вагітних (18,1%); 9-15 годин – у 7 вагітних (31,8%); 16-24 годин – у 7 вагітних (31,8%). Чотири пацієнтки (18,1%) потребували повторного введення гелю. Самостійна пологова діяльність розвинулася в усіх жінок групи: впродовж доби у 16 жінок (72%), на 2 добу – у 4 жінок (18,1%), на 3 добу – у 2 пацієнток (9%). Пологи через природні шляхи відбулися у 20 жінок (90,9%). 3 них у 4 жінок спостерігалось допологове вилиття навколоплідних вод (18,1%). Три роділлі (13,6%) потребували пологопоосилення окситоцином через розвиток слабкості пологової діяльності. Середня тривалість пологів становила 9,2 ± 1,2 години. У 1 жінки тактика консервативного ведення була змінена на користь кесаревого розтину в наслідок клінічно вузького тазу, ще 2 жінкам кесарів розтин був проведений в результаті прогресуючого дистресу плоду (загальний відсоток оперативного розродження у групі – 13,6%). У 1 жінки після кесаревого розтину та у 2 зі спонтанним перебігом пологів мала місце гіпотонічна кровотеча (13,6%). Розриви шийки матки I ступеню мали місце у 2 випадках (9%), II ступеня – у 1 випадку (4,5%)

Таблиця 1.

Порівняльна оцінка ускладнень в перебігу пологів при різних видах допологової підготовки шийки матки

| Ускладнення в пологах та післяпологовому періоді | I група<br>(n=30) | II група<br>(n=22) | III група<br>(n=13) |
|--|-------------------|--------------------|---------------------|
| Допологове вилиття навколоплідних вод            | 18,1%             | -                  | 7,6%                |
| Аномалії пологової діяльності                    | 13,6%             | -                  | 15                  |
| Індукція пологової діяльності                    | -                 | 24%                | 46,1%               |
| Гіпотонічної кровотечі                           | 13,6%             | -                  | 7,6%                |
| Розриви шийки матки                              | 13,6%             | 6,6%               | 15 %                |
| Кесарів розтин                                   | 3,3%              | 13,6%              | 7,6                 |
| Асфіксія новонародженого                         | 4,5%              |                    |                     |

У I групі час, який минув від початку підготовки шийки матки до виникнення пологової діяльності, в середньому становив 6,7 ± 0,6 діб. Однак, лише у 23 пацієнток (76%) відмічалось спонтанне виникнення пологової діяльності. Іншим жінкам (24%) проводилося родозбудження окситоцином після попередньо проведеної амніотомії.

Слід зазначити, що у 39% (9) жінок зі спонтанним розвитком перейм пологи розпочалися на 5-7 добу після початку проведення підготовки шийки матки, ще у 6 жінок (26%) пологи розпочалися на 7-10 день введення Кольпосептина. У

8 жінок (34%) пологова діяльність самостійно розвинулася лише протягом перших 3 діб після завершення підготовки. У жінок зі спонтанним розвитком пологової діяльності ускладнень в пологах не спостерігалось. У 1 жінки проведене після застосування Кольпосептину родозбудження окситоцином не дало ефекту, що спонукало до проведення кесаревого розтину. Загалом частота оперативного втручання в пологах жінок I групи становив 3,3%, що майже на третину менше ніж при застосуванні простагландинів (p < 0,05) та в 2 рази менша за таку в III групі (p < 0,05). Середня тривалість пологів становила 11,2 ± 0,6 годин. Відмічалася менша частота роз-

витку післяпологових ускладнень: випадків гіпотонічної кровотечі не мали місця, розриви шийки матки I ступеня відмічені у 2 жінок, що становило 6,6% ( $p < 0,05$ ).

У III групі, де застосовувалися осмотичні дилататори, спонтанна пологова діяльність виникла у 3 жінок (23%) в перші 20-30 годин після початку підготовки, у 3 (23 %) жінок - в 30-40 годин, ще у 1 (7,6%) жінки пологи почалися через 42 години. 6 жінок (46,1%) в результаті потребували індукції пологової діяльності, що проводилася внутрішньовенним введенням окситоцину після амніотомії. Серед жінок групи 1 жінка мала допологове вилиття навколоплідних вод (7,6%). Ще у 2 жінок (15%) в процесі пологів мали місце аномалії пологової діяльності, що потребували застосування родопосилення. У однієї з них з приводу прогресуючої слабкості пологової діяльності був проведений кесарський розтин (7,6%). В післяпологовому періоді гіпотонічна кровотеча становила 7,6% (1 випадок), що майже в двічі менше в порівнянні з I групою ( $p < 0,05$ ). Травматизм шийки матки у жінок III групи становив 15 % - 2 випадки розривів шийки матки I та II ступенів.

Всі діти у жінок, що підлягали спостереженню, народилися живими, з оцінкою за шкалою Апгар 7-9 балів. Лише одна дівчинка, народжена жінкою II групи шляхом кесарського розтину за показанням дистрес плода в пологах, мала асфіксію I ступеня.

### **Висновки**

Результати проведеного дослідження свідчать про ефективність усіх обраних для порівняння методів підготовки шийки матки. Вони зручні у застосуванні та в результаті сприяють скороченню часу «дозрівання» шийки матки, підвищують частоту спонтанного початку пологів, профілактикують виникнення ускладнень у перебізі пологів.

Однак, як показує порівняльна оцінка, дія препаратів є різною в багатьох аспектах. Препарати простагландинів мають більш швидку реалізацію ефекту і силу впливу, оскільки «об'єктом» їх місцевої дії є шийка матки, де ці клітинні гормони руйнують та розм'якшують колаген. В подальшому вони активують скорочення міометрію, що стимулює пологову діяльність.

Це має подвійне значення. З одного боку – позитивне, оскільки скорочує термін початку пологової діяльності, тривалість пологів, але з іншого боку негативний вплив простагландинової підготовки проявляється більш частим виникненням порушень скоротливої діяльності, дистресу плода, пологовим травматизмом, підвищенням частоти оперативного розродження.

Застосування промєструну або осмотичних дилататорів сприяє більш повільному дозріванню шийки матки. При їх застосуванні меншою є частота спонтанної пологової діяльності і частіше виникає необхідність індукції пологів.

Однак частота виникнення ускладнень в поло-

гах також є меншою. Особливо це стосується дистресу плода, порушень скорочувальної активності матки в пологах та післяпологовому періоді, допологового вилиття вод. Цих ускладнень не було зафіксовано в групі жінок, яким підготовка шийки матки проводилася за допомогою кольпосептину.

М'яка дія промєструну пояснюється тим, що повільне всмоктування естрогенів сприяє стимуляції адренорецепторів опосередковано, каскадно, з підвищенням синтезу в міометрії скорочувальних білків актоміозину та утворенням енергії АТФ.

Схожі результати отримані нами при спостереженні за перебігом пологів у жінок з застосуванням ламінарії. Однак, ми не вбачаємо суттєвих переваг застосування осмотичних дилататорів супроти інтравагінального введення кольпосептину.

Проведена оцінка свідчить про необхідність індивідуального зваженого підходу до вибору засобу допологової підготовки шийки матки з урахуванням насамперед показань до її проведення, очікуваного результату, особливостей перебігу вагітності у кожної конкретної жінки.

### **Перспектива подальших досліджень**

Аналіз позитивних та негативних аспектів застосування сучасних засобів підготовки шийки матки до пологів, що включають місцеве застосування естрогенів, простагландинів та осмотичних дилататорів, вказує на їх недосконалість і необхідність подальших досліджень для розробки нових зручних, безпечних та ефективних засобів антенатальної підготовки шийки матки.

### **Література**

1. Глаголева Е.А. Сравнительная эффективность современных средств для подготовки шейки матки к родам / Е.А.Глаголева, А.П.Никонов // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 2. – С. 26-29.
2. Жук С.І. Порівняльна характеристика різних методів розродження у жінок з гіпертензією / С.І.Жук, С.Б.Чечуга // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика.- 2002.- Вип.11, кн.3.-С.506-511.
3. Каминский В.В. Дородовая подготовка женщин с поздними гестозами / В.В.Каминский, С.И.Жук, С.Б.Чечуга // Врачебное дело.-1999.-№2.-С.109-110
4. Краснополский В.И. Новые методы профилактики и лечения острых неспецифических послеабортных и послеродовых эндометритов: практические рекомендации для врачей / В.И.раснополский, В.Е.Радзинский, И.И.Ткачева - Новосибирск, 1995.-120с.
5. Сидорова И.С. Эффективность родовозбуждения с помощью вагинального геля  $E_2$  / И.С.Сидорова, И.О.Макаров, А.Б. Эдогова // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2000. – № 2. – С. 33-35.
6. Сидорова И.С. Современные принципы ведения родов при слабости родовой деятельности / И.С.Сидорова, И.О. Макаров, Т.З.Овешникова. [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2000. - 5. - С.22-26.
7. Юзько О.М. Ефективність сучасних методів підготовки шийки матки до пологів/ О.М.Юзько, Ф.Т.Г.армазей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. –2004. – №5. – С. 62-66.
8. Ngai S. W. Labour characteristics and uterine activity: misoprostol compared with oxytocin in women at term with prelabour rupture of the membranes / S. W. Ngai // Br. J. Obstet. Gynaecol. - 2000. - №107:2. - P.222-227.
9. Wing A.D. Induction of labor with misoprostol for premature rupture of membranes beyond thirty-six week's gestation / A.D.Wing, R.H.Paul // American Journal of Obstetrics and Gynecology.-1998.- V.179, №1. - P.228-231.



Реферат

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ДОРОДОВОЙ ПОДГОТОВКИ ШЕЙКИ МАТКИ

Тарановская Е.А.

Ключевые слова: дородовая подготовка шейки, динопростон, кольпосептин, ламинарии.

Проведена сравнительная характеристика эффективности применения различных методов дородовой подготовки шейки матки. Доказано, что интрацервикальное введение пропедил-геля (динопростона) обладает большей скоростью реализации эффекта, однако его применение сопровождается высокой частотой возникновения осложнений в течении родов в сравнении с использованием кольпосептина или осмотической дилатацией шейки матки палочками ламинарий.

Summary

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF APPROACHES IN ANTENATAL CERVIX PREPARATION

Taranovskaya Ye.A.

Keywords: antenatal preparation, neck of uterus, dynoproston, Colposeptyn, laminaria.

There has been carried out the comparative characteristic referred to the effectiveness in applying of different approaches to antenatal uterus cervix preparation. It has been proved that intracervical introduction of Propedyl-gel (dynoproston) possesses greater rate in producing certain effects, however its complication may be accompanied with high-frequent labor complications in comparison with Colposeptyn or osmotic dilatation of cervix of uterus by the sticks of laminaria.

УДК: 616.72-002-092-008:616.13-004.6

**Ткаченко М.В.**

**ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА ЇЇ МІСЦЕ В ПАТОГЕНЕЗІ ОСТЕОАРТРОЗУ В ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ І АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*В статті представлені результати вивчення взаємозв'язку інсулінорезистентності як основного чинника метаболічного синдрому у хворих на остеоартроз. Встановлено, що у хворих з поєднаною патологією вірогідно підвищені показники прозапальних цитокінів, вміст лептину на фоні зниження адипонектину, що вплинуло на зростання індексу інсулінорезистентності. Для корекції виявлених зрушень розроблена комплексна терапія із застосуванням піоглітазону, який є агоністом PPAR-γ рецепторів, що сприяло зменшенню ІР, пригніченню синтезу прозапальних цитокінів, активних радикалів, а також активацією секреції адипонектину, який асоціюється з протизапальним ефектом, що в свою чергу позитивно вплинуло на перебіг остеоартрозу.*

Ключові слова: остеоартроз, метаболічний синдром, цитокіни, інсулінорезистентність, піоглітазон.

**Вступ**

До 55% в структурі суглобової патології доводиться на остеоартроз (ОА). На думку більшості дослідників остеоартроз - це група захворювань, різних по етіології, але схожих за біологічними, морфологічними, клінічними ознаками і результатом. Усі вони призводять до втрати гіалінового хряща і супутнього ураження інших компонентів суглоба - субхондральної кістки, синовіальної оболонки і периартикулярних тканин [4].

Проблема ОА у поєднанні з метаболічним синдромом (МС) знаходиться в центрі уваги сучасної медицини у зв'язку з ранньою інвалідизацією, підвищеним ризиком ускладнень порівняно із загальною популяцією. Ожиріння і надмірна маса тіла, які є складовими МС, значно підвищують ризик таких прогностично несприятливих захворювань, як цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, серцево-судинних захворювань, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, гіпертри-

гліцеридемія, артрит, бронхіальна астма і деякі форми раку [2, 5, 6]

На сьогодні не викликає сумніву той факт, що жирова тканина є дуже динамічним ендокринним органом. Адипоцити продукують різні біологічно активні молекули – адіпокіни, що відіграють важливу роль у регуляції енергетичного балансу, чутливості до інсуліну, імунологічної відповіді та стану кровоносних судин. До них відносять фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП-α), лептин, адипонектин, інгібітор активатора плазміногена-1 (ІАП-1), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ангіотензиноген, інсуліноподібний фактор росту – 1 (ІФР-1) [3, 7, 8].

Важливу роль у патогенезі синдрому ІР відіграє активація системи цитокінів, а дисбаланс деяких з них (підвищення ІЛ-6, ФНП-α та зниження ІЛ-10, ІЛ-4) вважають предикторами судинних ускладнень. Так, було доведено, що інсулінорезистентність (ІР), що лежить в основі

\* Стаття є частиною НДР «Розробка методів профілактики та лікування хвороб, які походять із метаболічного синдрому, препаратами, що стимулюють рецептори, активуючи проліферацію пероксисом (PPAR-γ) шляхом удосконалення критеріїв діагностики» (№ 0107U001555).

метаболічного синдрому (МС), здатна збільшувати продукцію глікозованих сполук і вільних радикалів, що провокують ендотеліальну дисфункцію. При цьому ушкодження, викликані вільними радикалами, чинять значний вплив на розвиток і атеросклерозу, і захворювань суглобів [1].

При цьому був виявлений взаємозв'язок між дисліпідемією і окислювальним стресом з ерозійними змінами в хрящі, асоціації МС з важчим ураженням суглобового хряща за даними артроскопії у пацієнтів на ОА, ускладненим вторинним синовітом [5, 6]. Ці факти підтверджують необхідність пошуку нових, ефективніших шляхів корекції метаболічного синдрому у пацієнтів ОА з ознаками МС та атеросклерозу.

#### **Мета дослідження**

Вивчення взаємозв'язку цитокінового профілю та інсулінорезистентності у хворих на ОА із супутнім МС та коронарним атеросклерозом і пошук ефективних методів лікування.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Проведено динамічне спостереження за метаболічною терапією 48 пацієнтів на ОА у поєднанні з МС і атерогенною гіперліпідемією (20 чоловіків і 28 жінок у віці  $57,14 \pm 8,02$  років). Хворі були розподілені на 2 групи: I група (26 пацієнтів) отримувала базисну терапію, яка включала нестероїдні протизапальні засоби, хондропротектори. II група (22 хворих), яким на фоні базисної терапії призначали піоглітазон в дозі 15 мг на добу. Тривалість спостереження складала 3 місяці.

Верифікація остеоартрозу проводилася згідно з діагностичними критеріями Американської колегії ревматологів (В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич, 2003). Проводячи клінічне обстеження визначали індекс WOMAC, ступінь больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою болю (ВАШ) та індекс Лекена.

Для характеристики маси тіла використовували індекс маси тіла (ІМТ), який розраховували за формулою:  $ІМТ (кг/м^2) = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$ . Тип розподілу жирової тканини визначали за показником окружності талії (ОТ).

Критеріями МС були: центральне (абдомінальне) ожиріння - об'єм талії більше 94 см для чоловіків і більше 80 см для жінок; рівні АТ в положенні пацієнта сидячи: діастолічне 90-120 мм рт. ст., систолічне вище 140-150 мм.рт.ст. і перерахованих нижче критеріїв: підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) більше 1,7 ммоль/л, зниження концентрації ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВП) менше 1,03 ммоль/л у чоловіків і менше 1,29 ммоль/л у жінок, підвищення рівня глюкози венозної плазми на-

тщесерце більше 5,6 ммоль/л, що відповідає критеріям International Diabetes Federation (IDF) 2005 р. для верифікації МС. Підвищення рівнів загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької густини встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2007). При підвищенні рівнів глюкози натще більше 5,6 ммоль/л діагностували гіперглікемію (IDF). Глюкозотолерантний тест проводили за методикою ВОЗ та National Diabetic Group (2005), при рівні глюкози 7,8-11,1 ммоль/л на 120-й хвилині тесту діагностували порушення толерантності до глюкози (ПТГ), більше 11,1 ммоль/л - ЦД. ІР визначали за допомогою індексу HOMA, який розраховували за моделлю HOMA 2 з використанням рівня С-пептиду за допомогою програми HOMA 2 Calculator версії 2.2.2., яка є високочутливим і достовірним сучасним методом визначення інсулінорезистентності. Рівень лептину, адіпонектину визначали імуноферментним методом з використанням набору реагентів Leptin (Sandwich) ELISA (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Згідно з інструкціями до методики, у практично здорових чоловіків рівень лептину становить 3,84 нг/мл, у жінок — 7,36 нг/мл.

Рівень цитокінів визначали за допомогою твердофазного методу імуноферментного аналізу із застосуванням пероксидази хрону як індикаторний фермент. ТОВ "Цитокін" (Санкт-Петербург)

Статистичну обробку отриманих даних проведено стандартними методами варіаційної статистики. Достовірність розбіжностей між показниками визначали за t-критерієм Стьюдента. Для вивчення взаємозв'язків показників проведено кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів кореляції Пірсона.

#### **Результати та їх обговорення**

У хворих на ОА у поєднанні з МС і коронарним атеросклерозом спостерігалось вірогідне зростання вмісту ФНО- $\alpha$  в 3,8 рази ( $123,1 \pm 11,6$  пг/мл проти  $32,4 \pm 5,1$  пг/мл;  $p < 0,001$ ), ІЛ-1 $\beta$  – в 3,1 рази ( $121,2 \pm 9,4$  пг/мл проти  $39,1 \pm 7,4$  пг/мл;  $p < 0,001$ ) порівняно з практично здоровими особами.

Цитокіни, зокрема ІЛ-1, стимулюють хондроцити, призводять до зростання синтезу металопротеаз, гальмуючи синтез інгібіторів ензимів, і блокують синтез основних елементів матриксу - колагену і протеогліканов. В результаті відбувається збільшення активності протеаз, що у поєднанні з пригніченням синтезу хрящового матриксу веде до дегенерації хряща і прогресування ОА [4].

Аналізуючи показники вмісту лептину, нами встановлено, що у хворих за поєднаної патології середня концентрація лептину в сироватці крові

складала  $10,51 \pm 1,34$  нг/мл, що в 2,4 рази перевищувало показники у практично здорових осіб. Протилежні зміни встановлені при дослідженні вмісту адипонектину, концентрація якого була в 1,6 рази меншою порівняно з практично здоровими ( $7,02 \pm 0,98$  нг/мл проти  $11,24 \pm 1,35$  нг/мл;  $p < 0,001$ ). Відповідно спостерігалось зростання вмісту С-пептиду в 2,1 рази ( $2,14 \pm 0,05$  нг/мл проти  $1,02 \pm 0,03$  нг/мл;  $p < 0,001$ ) та індексу HOMA2 в 1,7 рази ( $1,17 \pm 0,06$  IR проти  $0,69 \pm 0,07$  IR;  $p < 0,01$ ) порівняно з практично здоровими особами.

Кореляційним аналізом даних виявлено позитивний зв'язок між тривалістю ОА та МС ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ), і коронарним атеросклерозом ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ); між рівнем ФНП- $\alpha$  та ІМТ ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,02$ ), рівнем лептину ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,01$ ); між ІМТ та ВАШ ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,01$ ), індексом Лекена ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,05$ ), ОТ ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,05$ ), рівнем лептину ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,02$ ), що свідчать про тісний взаємозв'язок механізмів прогресування ОА та МС.

Аналіз результатів лікування виявив, що у хворих II групи вірогідно зменшився рівень ФНО- $\alpha$  в 2,4 рази ( $49,3 \pm 6,2$  пг/мл проти  $118,3 \pm 12,4$  пг/мл;  $p < 0,01$ ), ІЛ-1 $\beta$  – в 1,9 рази ( $61,2 \pm 8,3$  пг/мл проти  $116,4 \pm 10,2$  пг/мл;  $p < 0,05$ ), що свідчить про зменшення активності запального процесу. Слід зазначити, що у хворих I групи встановлена вірогідна позитивна динаміка показників цитокінового профілю, однак вони були вірогідно вищими, порівняно з хворими II групи.

За комплексної терапії у хворих II групи вірогідно зменшилась концентрація лептину у сироватці крові у 1,6 рази ( $5,88 \pm 0,96$  нг/мл проти  $9,38 \pm 1,25$  нг/мл;  $p < 0,01$ ) на фоні збільшення вмісту адипонектину в 1,4 рази  $8,84 \pm 1,78$  нг/мл проти  $6,32 \pm 1,18$  нг/мл;  $p < 0,02$ ). У хворих I групи відсутня позитивна динаміка показників, що сприяє прогресуванню МС та атерогенезу. Адипонектин на відміну від більшості інших адипокінів виявляє протективну дію. Він синтезується жировими клітинами і його функція полягає в зниженні глікемії і внутрішньоклітинного рівня тригліцеридів [10, 11]. Ці ефекти обумовлюють підвищення чутливості тканин до інсуліну, що сприяло зниженню показника HOMA2 в 1,3 рази ( $0,93 \pm 0,04$

IR проти  $1,21 \pm 0,09$  IR;  $p < 0,05$ ) порівняно з показниками до лікування, та свідчило про зменшення ІР. Позитивна динаміка біохімічних показників сприяла зменшенню активності ОА, що підтверджувалось вірогідним зменшенням показників ВАШ, Лекена та індексу WOMAC.

Встановлені позитивні зрушення обумовлені фармакологічними властивостями піоглітазону, який є агоністом PPAR- $\gamma$  рецепторів, що сприяє зменшенню ІР, пригніченню синтезу прозапальних цитокінів, активних радикалів, а також стимулює секрецію адипонектину, який асоціюється з протизапальним ефектом [9].

## Висновки

Комбінована терапія із включенням піоглітазону дозволяє пригнічувати ефекти інсулінорезистентності та покращувати якість життя хворих на ОА у поєднанні з МС і атеросклерозом.

## Література

1. Гитель Е.П. Роль интерлейкинов в патогенезе атеросклероза / Е.П. Гитель, Д.Е. Гусев, Е.Г. Пономарь // Клин. медицина – 2006. – №6. – С. 10-16.
2. Дзидзария М.И. Роль инсулинорезистентности в формировании метаболического синдрома и пути ее коррекции / М.И. Дзидзария // Русский медицинский журнал. – 2007. – №11. – С. 948 – 953.
3. Кобалава Ж.Д. Метаболический синдром: принципы лечения / Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, №7. – С. 451-458.
4. Коваленко В.Н. Остеоартроз / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич // Практическое руководство. – К.: Морион, 2003. – 448с.
5. Корочина, И. Э. Метаболический синдром и течение остеоартроза / И. Э. Корочина, Г.Г. Багирова // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, №10. – С. 13-20.
6. Кратнов А.Е. Связь первичного остеоартроза и метаболического синдрома / А.Е. Кратнов, К.В. Курылева, А.А. Кратнов // Клиническая медицина. – 2006. – №6. – С. 42-46.
7. Митченко Е.И. Метаболический синдром, сахарный диабет и сердечно – сосудистые заболевания / Е.И. Митченко // Украинський кардіологічний журнал. – 2007. – №5. – С. 74 – 80.
8. Alberti K.G. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – V. 366, №9491. – P. 1059 – 1062.
9. Erdmann E. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease / E. Erdmann, B. Charbonnel, R.G. Wilcox [et al.] // Diabetes Care. – 2007. – V. 30. – P. 2773-2778.
10. Eynatten von M. Adipocytokines as a novel target for the anti-inflammatory effect of atorvastatin in patients with type 2 diabetes / Eynatten von M., J.G. Schneider, S. Hadziselimovic [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – V. 28. – P. 754-755.
11. Kim S. Leptin concentration is more important marker to be closely related with insulin resistance than adiponectin / S. Kim, H. Kim, K. Nur [et al.] // Diabetologia. – 2004. – V. 47 (Suppl. 1). – P. 539.

## Реферат

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ЕЕ МЕСТО В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОАРТРОЗА В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Ткаченко М.В.

Ключевые слова: остеоартроз, метаболический синдром, цитокины, инсулинорезистентность, пиоглитазон.

В статье представлены результаты изучения взаимосвязи инсулинорезистентности как основного фактора метаболического синдрома у больных остеоартрозом. Установлено, что у больных с патологией достоверно повышены показатели провоспалительных цитокинов, содержание лептина на фоне снижения адипонектина, что повлияло на рост индекса инсулинорезистентности. Для коррекции выявленных сдвигов разработана комплексная терапия с применением пиоглитазона, который является агонистом PPAR- $\gamma$  рецепторов, которая способствовала уменьшению ІР, угнетению синтеза провос-

палительных цитокинов, активных радикалов, а также активации секреции адипонектина, который ассоциируется с противовоспалительным эффектом, что в свою очередь положительно повлияло на течение остеоартроза.

### Summary

INSULIN RESISTANCE AND ITS PLACE IN THE PATHOGENESIS OF OSTEOARTHRITIS COMBINED WITH METABOLIC SYNDROME AND ATHEROSCLEROSIS

Tkachenko M.V.

Key words: osteoarthritis, metabolic syndrome, cytokines, insulin resistance, pioglitazone

The paper presents the findings showing the role of insulin resistance as the main factor of metabolic syndrome in patients with osteoarthritis. It has been found out that patients with this pathology have reliably increased pro-inflammatory cytokines, leptene contents against the decrease in adiponectin, which has affected the growth of insulin resistance index. In order to correct these shift there has been developed the complex therapy with pioglitazone known as a PPAR- $\gamma$  receptor agonist, which contributed to the decrease in insulin resistance, inhibition of synthesis of pro-inflammatory cytokines, active radicals, and activation of the adiponectin secretion, associated with anti-inflammatory effect, that in turn has a positive impact the course of osteoarthritis.

УДК 616.127-005.8-002.1

**Черевко О.А.**

## **ЗНАЧЕННЯ РЕМОДЕЛЯЦІЙНИХ, ЗАПАЛЬНИХ ФАКТОРІВ В УСКЛАДНЕНОМУ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

З метою визначення ремоделювальних, запальних факторів в ускладненому перебігу гострого інфаркту міокарда дослідили 121 хворих на ГІМ в поєднанні з ІХ ІІІ стадії, 15 хворих на прогресуючу стенокардію напруження в поєднанні з ІХ ІІ-ІІІ стадії, 33 здорових осіб контрольної групи. За результатами клінічного, інструментально-лабораторного аналізу з'ясовано значення ремоделювальних, запальних факторів в ускладненому перебігу гострого інфаркту міокарда. Бівентрикулярний тип ремоделювання частіше спостерігали у хворих з ускладненим перебігом ГІМ – у 96,8% на відміну від неускладненого перебігу  $P=0,0493$  за ТМФ. Зміни рівня лейкоцитів, еозинофілів, ШОЕ відображають роль запалення у хворих на ІХС з супутнім псоріазом, та при наявності ускладнення – синдрому Дреслера. Визначено, що процеси асептичного, аутоімунного запалення та активність коагулянтно-антикоагулянтної системи взаємопов'язані, що найшло відображення в змінах АЧТЧ та часі рекальцифікації крові.

Ключові слова: ремоделювання серця, гострий інфаркт міокарда, атеросклероз.

### Вступ

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) залишається основною формою ішемічної хвороби серця, захворюваності, інвалідизації і смертності в найбільш творчий період життя, що спостерігається в усіх економічно розвинутих країнах світу [1, 4, 11, 12].

Відомо, що гіпертрофія правого шлуночка є одним із компонентів ремоделювання серця як детермінант бівентрикулярного ремоделювання [10, 15]. Гіпертрофію правого шлуночка пов'язують з гіпертрофією лівого шлуночка, що представляє собою високий ризик серцево-судинних захворювань [10, 13]. Через те доцільне з теоретичної і практичної точки зору з'ясувати значення ремоделювальних, запальних факторів в ускладненому перебігу гострого інфаркту міокарда.

Метою дослідження було з'ясувати значення ремоделювальних, запальних факторів в усклад-

неному перебігу гострого інфаркту міокарда.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були 121 хворий на ГІМ, середній вік яких склав  $70,32 \pm 6,71$ ;  $0,90$  ( $M \pm SEM; SD$ ) максимум – 83, мінімум – 41 рік. Кількість чоловіків, що взяли участь в обстеженні становила 75 (55,3%) та 45 (44,7%) жінок, середній вік відповідно  $68,71 \pm 1,16$ ;  $6,74$  ( $M \pm SEM; SD$ ) та  $72,82 \pm 1,28$ ;  $5,98$  років. 35 хворих були (28,9%) - до 60 років, 63 (52,1%) - похилого віку (60-74 роки) та 23 (19 %) – старечого (75 років і старше). У 71 (60,1 %) обстежених діагностовано гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST та глибоким зубцем Q або комплексом QS, у 50 (39,1 %) – гострий інфаркт міокарда без підйому сегменту ST. Повторний ГІМ мали 42 (34,7 %) хворих із 121. У 111 (91,7 %) була гіпертонічна хвороба ІІІ ст. 85 (70,2 %) хворих відмічали в анамнезі стенокардію.

Ускладнений перебіг ГІМ мали 93 (76,8%) із

\* Фрагмент ініціативної теми (державний реєстраційний №0106U003238) "Значення прозапальних, проаритмічних, дисметаболических факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця: діагностика, лікування".



121 осіб. Згідно критеріїв Європейського та Американського товариств кардіологів (ESC) (2007-2008) ускладнений ГІМ включав: ГСН за класифікацією Т. Killip — J. Kimbal (1969), групова шлуночкова та суправентрикулярна екстрасистолія, миготлива аритмія, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків, гостра аневіризма, затяжний та рецидивуючий перебіг інфаркту міокарда, синдромом Дреслера [14].

ГСН I класу за класифікацією Т. Killip — J. Kimbal (1969) була виявлена у 65 (53,7%) із 121 хворого на ГІМ, II класу — у 24 (19,8%), III класу — у 18 (14,8%), IV класу — у 14 (11,5%). Групова шлуночкова та суправентрикулярна екстрасистолія була у 17(14%) хворих, миготлива аритмія — 13 (10,7%) хворих, шлуночкова тахікардія -2 (1,65%), фібриляція шлуночків — 3 (2,47%), гостра аневіризма — 28 (23,4%), затяжний та рецидивуючий перебіг інфаркту міокарда - 17 (14%). У 10 (9%) хворих з 121 ГІМ ускладнився синдромом Дреслера, який включав перикардит, плеврит, пневмоніт, лихоманку, артрит, еозинофілію, лейкоцитоз, збільшення швидкості осідання еритроцитів.

10 хворих мали супутнє захворювання - псоріаз.

ГСН визначали за критеріями та класифікацією Українського наукового товариства кардіологів (2007): зокрема у 34 (28%) хворих спостерігалась ХСН I ст. за М.Д. Стражеском, В.Х. Василенком, II ФК за NYHA, у 82 (68 %) - IIA ст., III ФК за NYHA та у 5(4%) IIB ст. III ФК за NYHA.

Статистичний аналіз включав двохвибірковий t критерій Ст'юдента для 2-х незалежних вибірок варіабельностей з метою перевірки гіпотези за прийняття або виключення нульової гіпотези за рівність середніх (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., (1989-2004). Нормальність розподілу варіацій перевіряли за результатами однофакторних тестів Колмогорова-Смирнова та Shapiro-Wilks. Якщо варіабельності не мали нормального розподілу, то використовували непараметричні методи статистики, зокрема, Mann-Whitney U (MW). Для перевірки статистичної гіпотези за рівність генеральних середніх для 3-х і більше груп застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA - analysis of variance) - аналіз відхилень за лінійним характером залежності варіабельностей. При цьому враховували можливість, що за відхиленням гіпотези за рівність усіх 3-х і більше груп частина групових середніх може бути рівними проміж собою, а інші середні не рівні. Для винятку таких результатів додатково використовували методи множинних порівнянь груп за Tukey HSD, Bonferroni якщо відхилення були гомогенними за

тестом Levene, а в разі відсутності гомогенності - за критеріями Tamhane's T2, Games-Howell. Якщо варіабельності відхилялись від нормального розподілу, то використовували непараметричні еквіваленти ANOVA/MANOVA тестів, зокрема, Kruskal-Wallis аналіз рангів. Для дихотомічних варіабельностей використовували хі-квадрат. Для оцінки розходжень категоріальних варіабельностей використовували хі-квадрат тест, точний метод Фішера (ТМФ — за програмою Statistica for Windows Release 5.1, 1984-1998 by StatSoft, Inc.) [2, 5].

#### Результати та їх обговорення

Ускладнений перебіг ГІМ мали 93 (76,8%) із 121 осіб. Бівентрикулярний тип ремоделювання частіше спостерігали у хворих з ускладненим перебігом ГІМ — у 96,8% на відміну від неускладненого перебігу (табл.1).

Таблиця 1  
Залежність перебігу гострого інфаркту міокарда від типу ремоделювання серця

| Групи досліджених хворих                  | типи ремоделювання серця: |                        |
|---|---------------------------|------------------------|
|   | лівошлуночковий           | бівентрикулярний       |
| Хворі на ускладнений перебіг ГІМ (n=93)   | 3 (3,2%)                  | 90 (96,8%)<br>P=0,0493 |
| Хворі на неускладнений перебіг ГІМ (n=28) | 4 (14,3%)                 | 24 (85,7%);            |

Примітка. P- вірогідність різниці за ТМФ змін типу ремоделювання серця від перебігу гострого інфаркту міокарда.

Аналіз клініко-лабораторних даних хворих ГІМ в залежності від наявності або відсутності пізнього аутоімунного ускладнення — синдрому Дреслера, супутньої запальної патології, зокрема псоріаза дозволив визначити різницю в рівнях АЧТЧ, часі рекальцифікації крові, кількості еозинофілів крові.

Найбільший рівень еозинофілів спостерігали у хворих на ГІМ, ускладнений синдромом Дреслера, дещо менше у хворих з супутнім псоріазом. Рівень лейкоцитів перші 3дні був найбільшим у хворих на ГІМ, ускладнений синдромом Дреслера, в порівнянні з тими, у кого був наявний або відсутній супутній псоріаз. Найбільший рівень ШОЕ в першу добу спостерігалось у хворих на ГІМ, неускладнений синдромом Дреслера та супутнім псоріазом. Найбільший рівень часу рекальцифікації спостерігалось у хворих з псоріазом, а найменшим у хворих з синдромом Дреслера (табл.2).

Таблиця 2

Особливості показників системного гемостазу та динамічного рівня лейкоцитів у хворих на гострий інфаркт міокарда ускладнений синдромом Дреслера, на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з псоріазом ( $M \pm SEM$ ,  $SD$ ; 95%  $CI$ ;  $Med$ ;  $Q$ )

| Показники  | Досліджені хворі на гострий інфаркт міокарда:  |  |   |
|--|--|--|---|
|  | без супутнього псоріазу (n=101)  | ускладнений синдромом Дреслера (n=10)  | в поєднанні з псоріазом (n=10)  |
| 1  | 2  | 3  | 4   |
| Активованій частковий тромбопластиновий час, с     | 55,5 $\pm$ 3,93; 23,27; (47,60-63,59); 49,60; (43,30-58,60); непараметричний за Колмогоровим-Смирновим $P_{ks}=0,0001$ ; $P_{kw}$ (1-2-3)=0,013; $P_{mw}$ 1-2=0,006; | 41,80 $\pm$ 2,31; 6,13; (36,12-47,46); 40,60; (38,00-48,00); параметричний за Shapiro-Wilk $P_{sw}=0,9$ ; $P_{Anova}$ 1-2-3=0,055;                                       | 44,68 $\pm$ 2,32; 6,97; (39,32-50,04); 42,20; (38,00-52,00); параметричний за Shapiro-Wilks $P_{sw}=0,007$ ;                |
| Час рекальцифікації крові, с                       | 129,7 $\pm$ 2,20; 13,05; (125,22-134,19); 130,00; (120,00-140,00); параметричний за Колмогоровим-Смирновим $P_{ks}=0,011$ ; $P_{Anova}$ 1-2-3=0,023;                 | 117,57 $\pm$ 3,77; 9,98; (108,34-126,80); 115,00; (115-128,00); параметричний за Shapiro-Wilk $P_{sw}=0,6$ ;   | 137,22 $\pm$ 6,01; 18,04; (123,35-151,09); 135,00; (127,50-140,00); параметричний за Shapiro-Wilk $P_{sw}=0,4$ ;            |
| Лейкоцити 3-ої доби, $\times 10^9/\text{л}$        | 7,7 $\pm$ 0,12; 0,32; (7,4-8,0); 7,9; (7,5-8,0); параметричний за Колмогоровим-Смирновим $P_{ks}=0,0001$ ;   | 9,9 $\pm$ 0,27; 1,62; (9,3-10,5); 9,2; (8,9-10,7); непараметричний за Shapiro-Wilk $P_{sw}=0,06$ ; $P_{kw}$ (1-2-3)=0,010; $P_{mw}$ 1-2=0,018;                           | 7,5 $\pm$ 0,47; 1,43; (6,4-8,6); 7,8; (6,9-8,5); параметричний за Shapiro-Wilk $P_{sw}=0,08$                                |
| Швидкість осідання еритроцитів першої доби, мм/год | 31,74 $\pm$ 1,47; 8,7; (28,75-34,73); 32,00; (26,00-38,00); параметричний за Колмогоровим-Смирновим $P_{ks}=0,059$   | 28,57 $\pm$ 4,7; 12,47; (17,03-40,10); 28,00; (16,50-21,50); параметричний за Shapiro-Wilk $P_{sw}=0,4$  | 18,11 $\pm$ 1,93; 5,81; (13,63-22,58); 18,00; (28,00-44,00); параметричний за Shapiro-Wilk $P_{sw}=0,1$ ; $P_{st1-3}=0,011$ |
| Еозинофіли 1-ої доби, %                            | 2,62 $\pm$ 0,43; 2,74; (1,68-3,57); 2,00; (1,00-3,00); непараметричний за Колмогоровим-Смирновим $P_{ks}=0,0001$ ; $P_{mw}$ 1-2=0,0001                               | 9,00 $\pm$ 0,57; 1,52; (7,58-10,41); 9,00; (7,00-10,00); параметричний за Shapiro-Wilk $P_{sw}=0,3$ ; $P_{Anova}$ 1-2-3=0,0001; $P_{st1-2}=0,0001$ ; $P_{st2-3}=0,017$ ; | 5,55 $\pm$ 0,98; 2,96; (3,27-7,83); 6,00; (2,5-8,00); параметричний за Shapiro-Wilk $P_{sw}=0,2$ ; $P_{st1-3}=0,005$ ;      |

Примітки:  $M$  – середня,  $SEM$  – стандартна похибка;  $SD$  – стандартне відхилення, 95%  $CI$  – 95% довірчі інтервали для середньої;  $Med$  – медіана;  $Q$  – нижні та верхні квартилі,  $P_{mw}$  – різниця між групами за даними непараметричного еквіваленту до двохбіркового  $t$  тесту Ст'юдента – тест Манн-Уїтні (MW),  $P_{ks}$  – значимість за тестом Kolmogorov-Smirnov,  $P_{sw}$  – визначення типу розподілу варіабельності за тестом Shapiro-Wilks,  $P_{kw}$  1-2-3 різниця між групами за даними непараметричного дисперсійного аналізу за тестом Kruskal-Wallis (kw),  $P_{st}$  – значимість за двохбірковим  $t$  тестом Ст'юдента,  $P_{Anova}$  – різниця між групами хворих на ІХС за даними дисперсійного аналізу варіабельностей з лінійним характером розподілу (ANOVA).

Процеси асептичного, аутоімунного запалення та активність коагулянтно-антикоагулянтної системи взаємопов'язані [3,6,7,8], що найшло відображення в змінах АЧТЧ та часі рекальцифікації крові.

### Висновки

1. Ускладнений перебіг ГІМ характерний для хворих з бівентрикулярним типом ремоделювання.

2. Зміни рівня лейкоцитів, еозинофілів, ШОЕ відображають роль запалення у хворих на ІХС з супутнім псоріазом, в патогенезі якого приймають переважну участь хелперні лімфоцити 1-го типу, та при наявності ускладнення – синдрому Дреслера.

3. Діагностика особливостей ремоделювання серця і судин у хворих на гострий інфаркт міокарда є передумовою до формування програм лікування на тлі визначення індивідуальних механізмів патогенезу прогресування захворювання

### Перспективи подальших досліджень

Отримані результати мають свій подальший розвиток для діагностики прозапальних, аутоімунних механізмів серцево-судинних зрушень у хворих на гостру та хронічну ішемічну хворобу серця, як передумова до корекції лікування.

### Література

- Амосова К.М. Показники системного запалення та ендотеліальної функції у хворих на гострий інфаркт міокарда із зубцем Q похилого віку та їхні зміни на тлі лікування інгібітором АПФ спіраприлом у різних дозах / К.М. Амосова, В.В. Чоп'як, О.В. Рябцев, Н.О. Карел // Укр. терапевт. журнал. – 2005. – №3. – С.23-28.
- Бобров В.О. Адаптаційні ішемічні і реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, об-

- грунтування терапії/ В.О. Бобров, С.К. Кулішов – Полтава: Дівовіт, 2004. – 240 с.
- Карлов С.М. Эффективность тромболитической терапии в острый период инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста / С.М.Карлов, Г.И.Колиушко, Е.Л.Сиротников // Український терапевтичний журнал. – 2002. – №1. – С. 28-31.
- Драпкина О.М. Роль шаперонов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и кардиопротекции / О.М. Драпкина, Я.И. Ашихмин, В.Т. Ивашкин // Российские Медицинские Вести – 2008. – Т. XIII, №1. – С. 56-69.
- Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу в Україні: проблеми і резерви збереження здоров'я населення/ В.М. Коваленко, А.П. Дорогой // Серце і судини. – 2003. – № 2. – С. 4-10.
- Мухарлямов Н.М. Ультразвуковая диагностика в кардиологии / Н.М. Мухарлямов, Ю.Н. Беленков – М.: Медицина, 1981. – 158 с.
- Шиллер Н. Клиническая эхокардиография/ Н. Шиллер, М.А. Осипов – М.: Медицина, 1993. – 347 с.
- Ghayour-Mobarhan M. Heat shock protein antibody titers are reduced by statin therapy in dyslipidemic subjects: a pilot study/ M. Ghayour-Mobarhan, D.J. Lamb, N. Vaidya, C. Livingstone, T. Wang, G.A. Ferns // Angiology. – 2005. – № 56. – P.61-68.
- Kocsis J. Antibodies against the human heat shock protein hsp70 in patients with severe coronary artery disease/ J. Kocsis, A. Veres, A. Vataj [et al.] // Immunol. Invest. – 2002. – № 31. – P.219-231.
- Cuspidi C. Prevalence and clinical correlates of right ventricular hypertrophy in essential hypertension / Cuspidi C., Negri F., Giudici V. [et al.] // J. Hypert. – 2009 – V. 27, Issue 4. – P 854-860.
- Milani R.V. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training / R.V. Milani, C.J. Lavie, M.R.Mehra // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – №43. – P. 1056-1061.
- Puijvelde G.H.M. Induction of oral tolerance to HSP60 or an HSP60-peptide activates T-cell regulation and reduces atherosclerosis/ G.H.M. van Puijvelde, T. van Es, E.J.A. van Wanrooij [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – V.27, №12. – P. 2677 – 2683.
- Shin Y.O. Effect of cardiac rehabilitation and statin treatment on anti-HSP antibody titers in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention/ Shin Y.O., Bae J.S., Lee J.B. [et al.] // Int. Heart J. – 2006. – V.47, №5. – P. 671-682.
- Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis/ Q. Xu // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002. – №22. – P.1547-1559.
- Zhu J. Antibodies to human heat-shock protein 60 are associated with the presence and severity of coronary artery disease: evidence for an autoimmune component of atherogenesis/ J. Zhu, A.A. Quyyumi, D. Rott [et al.] // Circulation. – 2001. – №103. – P.1071-1075.

Реферат

ЗНАЧЕНИЕ РЕМОДЕЛЯЦИОННЫХ, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ОСЛОЖНЁННОМ ТЕЧЕНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Черевко О.А.

Ключевые слова: ремоделирование сердца, острый инфаркт миокарда, атеросклероз.

С целью определения ремоделяционных, воспалительных факторов в осложненном течении острого инфаркта миокарда исследовали 121 больных ОИМ в сочетании с ГХ III стадии, 15 больных прогрессирующей стенокардией напряжения в сочетании с ГБ II-III стадии, 33 здоровых лиц контрольной группы. По результатам клинического, инструментально-лабораторного анализа выяснено значение ремоделяционных, воспалительных факторов в осложненном течении острого инфаркта миокарда. Бивентрикулярный тип ремоделирования чаще наблюдали у больных с осложненным течением ОИМ - в 96,8% в отличие от неосложненного течения  $P = 0,0493$  за ТМФ. Изменения уровня лейкоцитов, эозинофилов, СОЭ отражают роль воспаления у больных ИБС с сопутствующим псориазом, и при наличии осложнения - синдрома Дреслера. Определено, что процессы асептического, аутоиммунного воспаления и активность коагулянтно-антикоагулянтной системы взаимосвязаны, что нашло отражение в изменениях АЧТВ и времени рекальцификации крови.

Summary

THE SIGNIFICANCE OF REMODELING AND INFLAMMATORY FACTORS IN COMPLICATED COURSE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Cherevko O. A

Key words: remodeling of the heart, acute myocardial infarction, atherosclerosis.

In order to determine remodeling and inflammatory factors in the complicated course of acute myocardial infarction (AMI) there have been studied 121 patients with AMI in combination with GC III stage, 15 patients with progressive exertional angina in combination with GB II-III phase, and 33 healthy individuals of the control group. According to the results of clinical, instrumental and laboratory inspections it has been found out the significance of remodeling and inflammatory factors in the complicated course of acute myocardial infarction. Biventricular type of the heart remodeling was more frequently observed in patients with complicated AMI (96,8%) in contrast to the uncomplicated course  $P = 0.0493$  for TMF. It has been determined that the aseptic processes, inflammatory processes and autoimmune activity of the coagulation-anticoagulant system are interrelated, as reflected by the changes in APTT and recalcification time of blood.

УДК : 152.3 : 615.225.2 : 617.7 – 007.681 – 08.

**Шепелюк Г. Г., Шепелюк Г. С.**

**ІНДИВІДУАЛЬНИЙ ПІДХІД У ПІДБОРІ МІСЦЕВИХ ГІПОТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ**

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця

*Топічні гіпотензивні препарати для лікування пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою слід підбирати індивідуально, контролюючи динаміку внутрішньоочного тиску за допомогою безконтактної гонометрії вже після їх першої інстиляції.*

Ключові слова: відкритокутова глаукома, місцева гіпотензивна терапія

Глаукома в сучасному розумінні – мультифакторіальна хронічна нейропатія зорового нерва, яка асоціюється з підвищенням внутрішньоочного тиску (ВОТ) вище толерантного і проявляється структурними змінами зорового нерву, які призводять до апоптозу його клітин, витончення шару нервових волокон сітківки, глаукоматозної атрофії і незворотної втрати зорових функцій.

Імовірність захворювання на глаукому прогресивно зростає з віком, і у зв'язку із демографічними процесами постаріння населення значення глаукоми невпинно зростає. За даними Вінницького обласного медико-статистичного інформаційно-аналітичного центру, поширеність захворюваності населення Вінницької області на глаукому зросла з 35,18 на 10 тис. населення у 2000 році до 58,62 на 10 тис. населення у 2007 році. В Україні за три останні роки в структурі первинної інвалідності по зору глаукома переми-

стилась з 4-го на 2-е місце і склала 17,2%.

Один з небагатьох факторів ризику як виникнення, так і прогресування глаукоми, на який ми можемо вплинути, є внутрішньоочний тиск. Останні рандомізовані клінічні дослідження довели, що зниження ВОТ достовірно попереджує або щонайменше уповільнює розвиток глаукоми у пацієнтів з офтальмогіпертензією, а у хворих на первинну відкритокутову глаукому дозволяє призупинити прогресування захворювання. Доступне на сьогодні лікування спрямоване на зниження ВОТ спершу за допомогою місцевих гіпотензивних засобів у якості монотерапії або у комбінації препаратів. Препаратами першої лінії є  $\beta$ -адреноблокатори і аналоги простагландинів F 2 $\alpha$ , другої – топічні інгібітори карбоангідрази і симпатоміметики, третьої – міотики антихолінергічної і холіноміметичної дії. У разі неефекти-

вності консервативного лікування показано лазерне і хірургічне втручання.

Сьогодні не існує чітко окресленої методики індивідуального підбору місцевої гіпотензивної терапії для пацієнтів з відкритокутовою глаукомою. У багатьох випадках підібрані місцеві гіпотензивні засоби (високовартісні) не компенсують підвищення ВОТ, про що свідчить прогресування глаукомного процесу. Тому вкрай необхідним є адекватний підбір терапії під час виявлення захворювання.

Метою нашої роботи є підвищення ефективності лікування відкритокутової глаукоми шляхом індивідуального підбору місцевих гіпотензивних препаратів.

#### **Матеріали і методи**

Було обстежено 20 чоловік (36 очей) віком від 47 до 77 років, 6 чоловіків і 14 жінок. Діагноз відкритокутової глаукоми встановлений на основі стандартних методів офтальмологічного обстеження (візометрія, офтальмоскопія, біомікроскопія, статична комп'ютерна периметрія, проєкційна периметрія, безконтактна тонометрія, оптична когерентна томографія). Критеріями діагнозу були: зміни поля зору (за даними комп'ютерної периметрії), асиметрія внутрішньочного тиску (ВОТ) (за даними тонометрії на тонометрі Торсон СТ-80), асиметрія екскавації диску зорового нерву (за даними прямої і непрямої офтальмоскопії та оптичної когерентної томографії).

На безконтактному тонометрі Торсон СТ-80 виконували три послідовних вимірювання ВОТ до початку лікування. Призначались місцеві гіпотензивні засоби першої лінії (β-адреноблокатор 0,5% тімолол, або аналог простагландину F2α траватан, або їх комбінації). Після інстиляції гіпотензивних крапель через одну і дві години, а також через добу тричі вимірювали ВОТ. Всі вимірювання виконував один дослідник. Проводили біомікроскопію і опитування хворих на предмет виявлення побічних реакцій.

#### **Результати та їх обговорення**

У 9 випадках була субкомпенсована початкова ПВКГ, у 8 - субкомпенсована ПВКГ II стадії. Меншу частку (всього 20 випадків) склали інші стадії ПВКГ з різним ступенем компенсації.

У 12 випадках (20 очей) призначали 0,5% тімолол, траватан – у 5 (10 очей), комбінацію препаратів – у 3 (6 очей).

Вихідний рівень ВОТ становив 23,45 мм.рт.ст. і 23,6 мм.рт.ст. перед пробою з 0,5% тімололом і траватаном відповідно. Після застосування 0,5% тімололу через годину ВОТ знизився в середньому на 3,75 мм.рт.ст., через дві години – на 6, через добу – на 0,7 від вихідного рівня. Після інстиляції траватану через годину ВОТ зріс в середньому на 3,4 мм.рт.ст., через дві години – на 5,5, а через добу знизився на 11,1 від вихідного рівня. У двох хворих не було досягнуто цільового ВОТ на максимально напруженому режимі місцевої гіпотензивної терапії, тому їм було реко-

мендовано хірургічне лікування.

У 3 пацієнтів (6 очей) не вдалося досягти цільового тиску за допомогою 0,5% тімололу, тому їм призначили комбінацію тімололу і траватану. На режимі закапування 0,5% тімололу двічі на добу середній ВОТ був 25,6 мм.рт.ст. Через годину після інстиляції траватану цей показник виріс на 2,4, через дві години – на 1,0, а через добу – знизився на 13,8 мм.рт.ст. від вихідного рівня.

#### **Висновки**

Підбір місцевих гіпотензивних препаратів при лікуванні відкритокутової глаукоми варто проводити індивідуально. Контроль досягнення толерантного ВОТ слід здійснювати за допомогою безконтактної тонометрії. А динаміку зорових функцій відслідковувати максимально об'єктивними методами, такими як комп'ютерна периметрія і спектральна оптична когерентна томографія, за однакових параметрів.

#### **Література**

1. Вэинреб И.И. Раннее выявление, диагностика и лечение глаукомы / И.И. Вэинреб, Д. С. Фридман, К. Л. Гирцин // Повое в офтальмологии. - 2006. - №1. - С. 50-53.
2. Жабоедов Г. Д. Современный алгоритм лечения глаукомы и место в нем комбинированных препаратов / Г. Д. Жабоедов, О. П. Витовская, И. В. Деряпа // Научный вестник Национального медицинского университета им. О.О.Богомольца. - 2008. - № 20. - С.63-67.
3. Конах В. Ретроспективный анализ местной гипотензивной терапии первичной открытоугольной глаукомы / В. И. Конах, В. И. Курилова, Л. Г. Пархоменко // Офтальмологический журнал. - 2006. - № 3 (1). - С.216-217.
4. Нестеров Л. П. Глаукома / Л. П. Нестеров. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. - 360 с.
5. Фламмер И. Глаукома / Фламмер И.; [пер. з 3-го англومовного видання М. Ковальська]. - Львів: Медицина світу, 2008. - 464 с.
6. Cantor L. B. Brimonidine in the treatment of glaucoma and ocular hypertension / L. B. Cantor // Therapeutics and Clinical Risk Management 2006. № 2 (4). P. 337-346.
7. Freeman M. Refining glaucoma referrals in secondary care / M. Freeman // Rye News. - 2008. - V.15, №3. - P. 51-52, 54-55.
8. Harasymowycz P. Latanoprost versus timolol gel-forming solution once daily in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension / P. Harasymowycz, C. M. L. 1 lutnik, M. Nicoletta [et al.] // Can. J. Ophthalmol. 2007. V.42. - P. 75-81.
9. Iligginbotham R. J. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy / B. J. Iligginbotham, R. Feldman, M. Sticks, [et al.] // Arch. Ophthalmol. 2002. V. 20. - P. 915-922.
10. O.Kass M. Л. Л randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma / M. Л. Kass, D. K. Fleuer, E. J. Iligginbotham [et al.] // Arch. Ophthalmol. - 2002. - V. 120. P. 701-713.
11. Lachaine. J. Prostaglandin analogues for ophthalmic use: a cost-effectiveness analysis / J. Lachaine, W. G. 1 lodge, I. Steffensen [et al.] // Can. J. Ophthalmol. -2008. V.43.-№1. P. 33-41.
12. Marchetti L. Clinical and economic impact of new trends in glaucoma treatment / Л. Marchetti, R. Magar, P. A. Nichol // Medscape General Medicine. 2001. №3.
13. Mechanisms of the glaucomas / [J. Tombran-link, C. J. Barnstable, M. B. Shields et al. ]. -1 lumana Press, 2008. - 747 p.
14. Quaranta L. effects of topical hypotensive drugs on eircadian IOP, blood pressure and calculated diastolic ocular perfusion pressure in patients with glaucoma / L. Quaranta, V. Gandolfo, R. Turano [et al.] // IOVS. - 2006. - V.47, №7 - P. 2971-2923.
15. Stewart W. C. β-blocker-induced complications and the patient with glaucoma / W. C. Stewart, P. M. Garrison // Arch. Ophthalmol. 1998. V. 158, № 10. - P. 221-226.
16. Stoutenbeek R. Glaucoma screening during regular optician visits: can the population at risk of developing glaucoma be reached? / R. Stoutenbeek, N. M. Jansonius // Br. J. Ophthalmol. - 2006. - V. 90. - P. 1242-1244.
17. Tingcy D. Intraocular pressure control and persistence on treatment in glaucoma and ocular hypertension / D. Tingcy, L. M. Bernard, I). T. Grima [et al.] // Can. J. Ophthalmol. - 2005. - V.40. - №2. - P. 161-169.

Реферат

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ПОДБОРЕ МЕСТНЫХ ГИПОТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Шпелюк Г.Г., Шпелюк Г. С.

Ключевые слова: открытоугольная глаукома, местная гипотензивная терапия

Местные гипотензивные препараты для лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой следует подбирать индивидуально, контролируя динамику внутриглазного давления с помощью бесконтактной тонометрии уже после их первой инстилляционной.

Summary

INDIVIDUAL APPROACH IN SELECTING LOCAL HYPOTENSIVE DRUGS IN THERAPY OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA  
Shepeluk H.H.

Key words: open-angle glaucoma, local hypotensive therapy.

Local hypotensive drugs for the therapy of primary open-angle glaucoma should be selected taking into account individual characteristics, and by controlling the dynamics of intraocular pressure by contactless tonometry even just their first installation.

УДК 616.381 – 002 – 089.168 – 08

**Шейко В.Д., Ситнік Д.А., Крижановський О.А. Белінський І.В.**

**ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИМ ПЕРИТОНІТОМ ТА ПОКАЗНИКИ ТЯЖКОСТІ ЇХ СТАНУ**

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

*Мета роботи – вивчення тяжкості стану хворих з післяопераційним перитонітом, розробка комплексного підходу до їх лікування. Проаналізовано результати лікування 143 хворих з післяопераційним перитонітом, які лікувалися в хірургічних стаціонарах лікарень м. Полтава з 1995 по 2008 рр. Вік хворих від 19 до 88 років. Проаналізовані основні причини виникнення післяопераційного перитоніту. Досліджена тактика лікування даної категорії хворих. Тяжкість стану хворих визначалася за шкалою АРАСНЕ II та Мангеймським індексом перитоніту. Проведений порівняльний аналіз ефективності різних способів санації черевної порожнини при програмованих втручаннях. Відеолaparоскопічні санації при чітких показаннях можуть бути ефективною альтернативою релaparотомії.*

Ключові слова: післяопераційний перитоніт, laparотомія, черевна порожнина.

**Вступ**

Однією з найбільш важливих проблем ургентної хірургії та інтенсивної терапії до теперішнього часу залишається лікування післяопераційного перитоніту (ПП). Летальність при цьому захворюванні не має тенденції до зниження та коливається, за даними останніх років, від 19 до 70% [1, 2, 3]. У зв'язку з цим важливою проблемою підвищення ефективності лікування ПП являється об'єктивізація та уніфікація лікувальної тактики у післяопераційному періоді [3, 7, 8]. Необхідною умовою для цього є можливість прогнозування та раннього виявлення основних процесів, які визначають тяжкість перебігу захворювання та безпосередньо впливають на його результат, що дозволить обґрунтовано виділяти групи ризику ускладненого перебігу захворювання та індивідуалізувати лікувально-діагностичну тактику [4, 6]. Розробка та впровадження цілеспрямованого клініко-лабораторного моніторингу в групах ризику, який забезпечує своєчасне виявлення виникаючих ускладнень, дозволить, в свою чергу, забезпечити проведення в післяопераційному періоді етіологічно направленого та патофізіологічно обумовленого

лікування ПП, спрямованого з позицій доказової медицини.

Мета дослідження – вивчення тяжкості стану хворих з ПП, розробка комплексного підходу до їх лікування.

**Матеріали та методи дослідження**

Проаналізовано результати лікування 143 хворих з ПП, які лікувалися в хірургічних стаціонарах 1-ої МКЛ, 2-ої МКЛ м. Полтава та ПОКЛ ім. М.В.Склясовського з 1995 по 2008 рр., у віці від 19 до 88 років. Чоловіків було 66 (46,2%), жінок 77 (53,8%). У строки до 12 годин з моменту захворювання госпіталізовано 34 хворих, до 24 годин – 81, пізніше ніж через 24 годин – 28. ПП виник після операцій з приводу гострої кишкової непрохідності у 34 (23,8%) хворих, на печінці та жовчних шляхах 34 (23,8%), з приводу операцій на шлунку та дванадцятипалій кишці 27 (19,1%), на товстій та прямій кишках 20 (14,3%), з приводу гострої гінекологічної патології 10 (7,1%), рецидивуючих перфорацій тонкої кишки 8 (5,6%), інші 10 (7,1%). Причиною ПП були: неспроможність швів кукси дванадцятипалої кишки – 5 (3,5%) хворих, підтікання жовчі в черевну порожнину

\* Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи "Порушення гомеостазу організму при хірургічній патології, прогнозування і корекція виявлених порушень, оптимізація діагностики і лікувальної тактики" № 105V007095.

– у 14 (9,8 %), множинні абсцеси черевної порожнини – у 21 (14,7%), піддіафрагмальні абсцеси – у 7 (4,9%), прогресуючий перитоніт – у 42 (29,4%), перфорації гострих виразок ШКТ – у 12 (8,4%), неспроможність швів міжкишкового анастомозу – у 24 (16,8%), повторний мезентеріальний тромбоз – у 18 (12,6%).

Тяжкість стану хворих з перитонітом оцінювали за шкалою АРАСНЕ II та Мангеймським індексом перитоніту. Тяжкість стану за шкалою АРАСНЕ II після госпіталізації до хірургічного стаціонару до 9 балів, у середньому ( $8,3 \pm 0,7$ ) було відзначено у 38 (26,6%) хворих, до 17 балів, у середньому ( $16,2 \pm 0,4$ ) бала – у 52 (36,4%), до 19 балів, у середньому ( $18,1 \pm 0,3$ ) бала – у 53 (37%). Мангеймський індекс перитоніту до 21 балів відзначений у 27 (18,9%) хворих, від 21 до 29 балів – у 94 (65,7%), більше ніж 29 балів – у 22 (15,4%) хворих з дифузним та розлитим перитонітом.

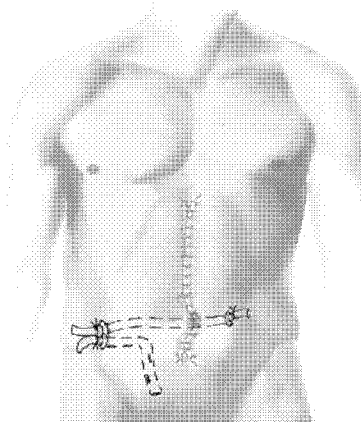
#### Результати дослідження

Усім пацієнтам було виконане традиційне оперативне втручання з відкритого лапаротомного доступу, по можливості – ліквідацією джерела перитоніту, санацією та дренажуванням черевної порожнини. Двічі санацію черевної порожнини виконували у 96 (67,1%) хворих, тричі – у 18 (12,6%), чотири рази – у 17 (11,9%), більше чотирьох – у 12 (8,4%). Показаннями до проведення програмованої релапаротомії були: розлитий каловий перитоніт, множинні абсцеси черевної порожнини, розлитий жовчний перитоніт, необхідність динамічного контролю після оперативного втручання з приводу мезентеріального тромбозу, прогресуючий перитоніт, рецидивуючі перфорації ШКТ.

У більшості спостережень за даними бактеріологічного дослідження вмісту черевної порожнини виявляли асоціації мікроорганізмів (*Enterobacter* spp., *S. faecalis*, *E. coli*, *S. aureus*); у пацієнтів з розлитим гнійним перитонітом, госпіталізованих пізніше ніж через 12 год від початку захворювання, виявляли переважно анаеробну мікрофлору (*B. fragilis*, *Peptostreptococcus*, *Proteus*). Показник тяжкості стану у таких хворих за шкалою АРАСНЕ II ( $18,6 \pm 0,2$ ) бала, Мангеймський індекс перитоніту – ( $25,2 \pm 0,5$ ) бала, що свідчить про виражені ознаки інтоксикації. Таким хворим для програмованих санацій черевної порожнини накладалася лапаростома за оригінальною методикою [5], та проводилися програмовані санації.

У 12 хворих (8,4%) для ранньої діагностики внутрішньочеревних ускладнень та проведення динамічних санацій черевної порожнини використовувалася відеолапароскопічна санація. За даними літератури застосування лапароскопічних санацій дозволяє в 95-100% своєчасно діагностувати ранні післяопераційні ускладнення та знизити летальність на 10-15% [1]. Серед недоліків цього методу можливо відмітити неможливість адекватної санації черевної порожнини при

високому ступені бактеріальної контамінації, погана візуалізація при паралітичній дилатації кишечника та неможливістю виконання назоінтестинальної інтубації.



Для динамічних санаційних лапароскопій черевної порожнини формували стабільний порт за власною методикою. Порт формується окремим проколом передньої черевної стінки під час лапаротомії по зовнішньому краю прямого м'язу живота на рівні пупка з протилежного боку від серединної лінії відносно зони, яка підлягає санації. Через прокол проводиться поліхлорвінілова (ПВХ) трубка діаметром 0,5 см, другий кінець якої виводиться через дренажний отвір у здуховинній ділянці назовні. Це забезпечує введення троакара через прямий м'яз живота, минаючи лапаротомну рану, що покращить герметизм порту при санації та загоєння ран черевної стінки, зменшить вірогідність нагноєння, евітерації та дозволить попередити розвиток післяопераційної вентральної грижі.

Перебіг захворювання був тяжким, екстраабдомінальні ускладнення виникли у 92 (64,3%) хворих.

Померло 54 (37,8%) хворих. Причиною смерті у хворих були розвиток інфекційно-токсичного шоку та прогресуючої поліорганної недостатності.

#### Висновки

1. Інтегральні шкали-системи бальної оцінки тяжкості розповсюдженого перитоніту у співвідношенні з наявними у хворих критеріями синдрому системної запальної відповіді та сепсису дозволяють прогнозувати перебіг захворювання та ймовірність розвитку ускладнень.

2. Лапароскопія являється універсальним, високоінформативним методом ранньої діагностики ПП. Відеолапароскопічні санації при чітких показаннях можуть бути альтернативою релапаротомії в тих клініках, які володіють даними методами лікування.

#### Література

1. Соболев, В.Е. Возможности лапароскопии в диагностике и лечении ранних послеоперационных внутрибрюшных осложнений / В.Е. Соболев. // Эндоскопическая хирургия. – 2007. – №4. – С.53-57.

2. Шаповальянц С.Г. Диагностика интраабдоминальных инфекционных осложнений после неотложных операций на органах брюшной полости / С.Г.Шаповальянц, А.А.Линденберг, М.Т.Таймаскина [и др.] // *Анналы хирургии*. – 2007. – №2. – С.71 – 77.
3. Хрипун А.И. Программированные релапаротомии в лечении острой окклюзии верхней брыжеечной артерии / Х.А.И.рипун, С.Н.Шурыгин, А.Б.Миронков [и др.] // *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. – 2009. – №12. – С. 34-39.
4. Перцов В.И. Программированная этапная санация брюшной полости в хирургии перитонита в сочетании с полиорганной недостаточностью / В.И.Перцов, А.И.Рылов, Н.С.Кравец [та інш.] // *Клінічна хірургія*. – 2004. – №11 – 12. – С.82-83.
5. Пат. № 38959 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб закриття черевної стінки при лапаростомії / Шейко В.Д., Ситнік Д.А.; заявник та патентовласник Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава. - № 11004; заявл. 09.09.2008; опубл. 26.01.2009. – Бюл. № 2.
6. Damianov D. Postoperative peritonitis / D.Damianov, A.Aleksandrova, D.Nedin // *Khirurgiia (Sofia)*. – 1996. – V.49, №2. – P.21-23.
7. Slutzki S. The laparoscopic second-look for ischemic bowel disease / S. Slutzki // *Surg Endosc.* – 1996. – №10. – P.729-731.
8. Hamzaoglu I. Can laparoscopy be performed safely early after laparotomy? / I.Hamzaoglu, K.Saribeyoglu [et al.]. // *Surg Aparosc Endosc Tech.* - 2000. - V.10, №6. – P.379-381.

### Реферат

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ ПЕРИТОНИТОМ И ПОКАЗАТЕЛИ ТЯЖЕСТИ ИХ СОСТОЯНИЯ

Шейко В.Д., Сытник Д.А., Крыжановский А.А., Белинский И.В.

Ключевые слова: послеоперационный перитонит, лапаротомия, брюшная полость.

Цель работы – изучение тяжести состояния больных с послеоперационным перитонитом, разработка комплексного подхода к их лечению. Проанализированы результаты лечения 143 больных с послеоперационным перитонитом, которые лечились в хирургических стационарах больниц г. Полтава с 1995 по 2008 гг. Возраст больных от 19 до 88 лет. Проанализированы основные причины возникновения послеоперационного перитонита. Исследована тактика лечения данной категории больных. Тяжесть состояния больных определялась по шкале APACHE II и Мангеймскому индексу перитонита. Проведен сравнительный анализ эффективности разных способов санации брюшной полости при программированных вмешательствах. Видеолапароскопические санации при четких показаниях могут быть эффективной альтернативой релапаротомии.

### Summary

TREATMENT OF PATIENTS WITH POSTOPERATIVE PERITONITIS AND FACTORS INDICATING SEVERITY OF THEIR CONDITION

Sheyko V.D., Sytnik D.A., Kryzhanovsky A.A., Belinsky I.V.

The work was aimed to study the severity of condition in patients with postoperative peritonitis, to develop the complex approach to their treatment. There have been evaluated the outcomes of the treatment of 143 patients with postoperative peritonitis who were treated at the surgical departments of the hospitals of Poltava from 1995 to 2008. Patients' age ranged from 19-88. The main causes of postoperative peritonitis has been much examined as well as the tactics of their treatment. The severity of the patients' condition was evaluated according to the APACHE II scale and Mannheim index of the peritonitis. Comparative analysis as for the effectiveness of the different methods in abdominal sanitation under planned surgical interventions has been carried out as well. Exactly indicated videolaparoscopic sanitation may be an effective alternative of relaparotomy.

УДК 616.61 – 002 : 616.34

**Ярмола Т.І., Пустовойт Г.Л., Ткаченко Л.А.**

## **СТАН МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЕЛОНЕФРИТ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*У вивченні сечової інфекції і сьогодні залишається актуальним питання етіопатогенезу. Відомо, що її збудниками у більшості випадків є представники кишкового біоценозу, який в свою чергу є достатньо чутливим індикатором фізіологічного стану макроорганізму. Метою роботи було вивчення стану мікрофлори кишечника у хворих на хронічний пієлонефрит. Встановлено, у хворих на хронічний пієлонефрит розвивається дисбіоз за рахунок дефіциту облигатних бактерій та контамінації кишечника умовно-патогенними мікроорганізмами. Доведена необхідність включення в алгоритм обстеження та лікування даної групи хворих, проведення бактеріологічного дослідження калу та відповідного лікування отриманих змін мікробіоценозу кишечника.*

Ключові слова: пієлонефрит, бактеріальна транслокація, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, дисбіоз.

Пієлонефрит - найчастіше захворювання нирок у всіх вікових групах [2,8]. Переважно хворіють жінки, хоча з віком відмічається тенденція до збільшення питомої ваги даного захворювання серед чоловіків, що обумовлюється більш частим порушенням уродинаміки за рахунок наявності інфравезикальної обструкції, а як результат більш частим інфікуванням сечовивідних шляхів [4].

У вивченні сечової інфекції і на сьогодні залишається актуальним питанням етіопатогенезу. Відомо, що її збудниками у більшості випадків є представники кишкового біоценозу – фізіологічне співвідношення мікрофлори в кишечнику, яке склалося у процесі еволюції і характеризує одну із сторін гомеостазу [8]. Біомаса кишкової мікрофлори включає від 400 до 500 видів різноманітних мікроорганізмів, сумарне число досягає  $1 \times 10^{14}$ , при цьому співвідношення анаеробів і аеробів складає 1000:1.

Нормальна мікрофлора є досить чутливим індикатором фізіологічного стану макроорганізму [1,3,9]. Під впливом ендогенних та екзогенних чинників (вік, сезонність, клімат, порушення харчового режиму, дія іонізуючого випромінювання, гострі і хронічні захворювання органів шлунково-кишкового тракту інфекційного і неінфекційного генезу, стрес, зловживання новоутворення, гіповітамінози, ферментопатії, харчова алергія, оперативні втручання на внутрішніх органах, безконтрольне застосування лікарських препаратів (антибіотики, сульфаніаміди, глюкокортикостероїди, цитостатики, нестероїдні протизапальні препарати), відбуваються якісні і кількісні зміни складу мікрофлори кишечника, порушуючи нормальний перебіг фізіологічних процесів, що в окремих випадках може призводити до тяжкої позакишкової патології [3].

Функції кишкової мікрофлори по відношенню до макроорганізму реалізуються як локально, так і на системному рівні [1,9]. Основні функції нормобіоценозу:

- колонізаційна резистентність організму (активація імунної системи, мікробний антагонізм);
- детоксикаційна (гідроліз продуктів метаболізму білків, ліпідів, вуглеводів);
- синтетична (синтез вітамінів групи В, К, нікотинової і аскорбінової кислот, холестерину, гормонів, антибіотичних і інших речовин);
- переварювальна (підсилення фізіологічної активності шлунково-кишкового тракту).

Взаємовідношення мікро- і макроорганізму носить складний характер, що реалізується на метаболічному, регуляторному і генетичному рівнях.

Більшість мікроорганізмів локалізовані в товстому кишечнику [4]. Для дисбіозу товстого кишечника характерно зменшення кількості лактобактерій, біфідобактерій та збільшення ешерихій, стрепто-, стафілококів, дріжджових грибів, клібсїєл, протей.

Мікрофлору травного тракту відносять до неспецифічних факторів захисту організму. В нормі бактерії товстої кишки приймають участь в підтриманні імунітету: стимулюють лімфоїдний апарат, синтез імуноглобулінів, інтерферона, підвищують активність лізоцима і зменшують проникність судинної стінки для токсичних продуктів патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, тобто обмежують транслокацію їх у внутрішні органи і кров [1,4,7].

Визначна роль в розвитку дисбіозу кишечника надається частим і особливо хронічним захворюванням органів шлунково-кишкового тракту, імунним порушенням, стресовим станам.

При змінах стану організму спрацьовує феномен бактеріальної транслокації, який полягає в тому, що бактеріальні клітини долають епітеліальний бар'єр і потрапляють в регіональні мезен-

\* Публікація пов'язана з виконанням науково-дослідної роботи на тему: «Дослідження молекулярно-генетичних аспектів патогенезу артеріальної гіпертензії для розробки нових методів діагностики та диференційованого лікування. Недержреєстрації 0103V0044857»



теральні лімфатичні вузли [5,7]. Подальша доля цих мікробів залежить від співвідношення інтенсивності процесу проникнення бактерій і імунної відповіді. Якщо макрофаги печінки не справляються з потрапившими бактеріями, то останні можуть з'явитися в системному кровообігу і сприяти виникненню запального процесу в різних органах, в тому числі і в нирках [5,6,7]. Тому, останнім часом в літературі все частіше ставиться питання відносно ролі бактеріальної транслокації в етіопатогенезі пієлонефриту.

**МЕТА.** Вивчити стан мікрофлори кишечника у хворих на хронічний пієлонефрит.

#### **Матеріали і методи**

Під нашим спостереженням знаходилось 58 хворих на хронічний пієлонефрит в стадії загострення, які лікувались в нефрологічному центрі Полтавської обласної клінічної лікарні. Вікові коливання - в межах 17 – 67 років. Співвідношення чоловіків та жінок відповідно 1:3. Тривалість захворювання хронічним пієлонефритом складала від 2 до 15 років.

Діагноз верифіковано клініко-лабораторними методами дослідження, доповненими за потребою (у кожному окремому випадку за наявності клінічних проявів захворювання) фіброгастродуоденоскопією, колоноскопією, ректороманоскопією за стандартними методиками. Бактеріологічне дослідження калу проводились за загально-визнаними в медичній мікробіології методами в стандартних умовах мікробіологічної лабораторії з використанням диференційно-діагностичних середовищ Ендо і Плоскирева. Ідентифікацію виділеної культури проводили за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, ферментативними та антигенними властивостями. Вираженість дисбіозу встановлювали у відповідності з класифікацією Г.Д. Зв'ягінцевої [4].

#### **Результати та їх обговорення**

Із 58 хворих виявлено в анамнезі перенесений гострий пієлонефрит у 18 (31,03%) хворих: у 9 (50,01%) хворих під час вагітності, у 2 (11,11%) на фоні ниркової коліки, у 1 (5,56%) хворого чітко пов'язаний з переохолодженням і у 6 (33,33%) хворих – причина гострого пієлонефриту не виявлена.

У 39 (67,24%) хворих були виявлені хронічні захворювання органів травного тракту. Всі хворі лікувались у гастроентеролога. Із них у 14 (35,90%) хворих діагностовано ентероколіт, у 10 (25,64%) – гастродуоденіт, у 5 (12,82%) – виразкову хворобу шлунку, у 6 (15,38%) – холецистопанкреатит, у 4 (10,26%) – синдром подразненого кишечника.

У 11 (18,96%) хворих, у яких до госпіталізації в нефрологічний центр не було виявлено захворювань органів шлунково-кишкового тракту, клінічно відмічались здуття живота, періодичне гурчання в животі, проноси або закрепи, періодич-

ний біль в епігастральній ділянці.

Методом бактеріологічного і клінічного дослідження виявлено дисбіоз у 39 хворих (67,24%). Ступінь дисбіозу корелював з тривалістю захворювання і частотою рецидивів. Чим довший перебіг захворювання і частіші рецидиви, тим ступінь дисбіозу більш виражений.

Дисбіоз I ступеня виявлено у 17 (43,59%) хворих, поєднане зниження кількості біфідобактерій (менше  $10^8$  КУО), лактофлори (менше  $10^6$  КУО) і загальної кількості нормальної кишкової палички відмічалось у 8 (47,06%) хворих, у 5 (29,41%) – ізольоване зниження біфідобактерій, у 1 (5,88%) – лактофлори. У 2 (11,76%) хворих зниження біфідобактерій поєднувалось із зниженням кількості нормальної *E.coli*, у 1 (5,88%) – зі зниженням лактофлори.

Дисбіоз II ступеня діагностували у 22 (56,41%) хворих, із них у 12 (54,55%) хворих відмічалось зниження як біфідобактерій так і лактофлори в поєднанні підвищеної кількості умовно-патогенної флори. У 3 (25,0%) хворих спостерігали підвищення кількості гемолізованої кишкової палички від 38 до 56%. Крім того, у 6 (27,27%) хворих була висіяна *Klebsiella pneumoniae* (більше  $10^5$  КУО), у 3 (13,64%) – *Enterobacter* (більше  $10^5$  КУО) в поєднанні з підвищеною кількістю грибів роду *Candida*.

Одночасно з порушенням мікробіоценозу кишечника у пацієнтів відзначено зниження фагоцитарної активності нейтрофілів (на 15,5 – 41,4%), киснезалежної бактерицидної здатності (на 38,7-41,4%), загальної кількості CD<sub>3</sub>-лімфоцитів (на 6,7-21,2%), імунорегуляторного індексу (на 14,2-15,7%).

Дисбіотичні зміни призводили до вірогідного зниження фагоцитарного індексу, кількості лімфоцитів, рівня сироваткових Ig M, Ig G.

Тобто, доведено, що зміни мікробіоценозу кишечника знаходились у тісному взаємозв'язку з порушеннями імунно-адаптивних реакцій організму.

При мікробіологічному дослідженні сечі та посіву на живильні середовища встановлено, що аеробні мікроорганізми виявляються у 44 (76,86%) хворих. Лактобактерії висівалися в 75,2% хворих у зменшеній кількості. Бактерії були висіяні лише в 24,6% хворих у зменшеній кількості.

Найчастіше висівалися патогенні ешерихії: у 15 (25,86%) хворих виділені ентеропатогенні ешерихії, у 9 (15,52%) – ешерихії з гемолітичними властивостями, *Enterococcus faecalis* – у 3 (5,17%), *Klebsiella* – у 4 (6,90%), *Staphylococcus aureus* – у 5 (8,62%), стрептококи – у 8 (13,79%), гриби роду *Albicans* – у 1 (1,72%) хворого. Біфідобактерії, які формують резистентність слизової оболонки, різко знижені у 53 (91,38%) випадках.

Таким чином, у хворих на хронічний пієлонеф-

рит відбулися зміни складу мікрофлори порожнини товстої кишки, що призвело до формування дисбіозу різного ступеня важкості та характеру.

На фоні зменшення кількості біфідо- та лактобактерій з'являються нефізіологічні аеробні умовно-патогенні мікроорганізми, що викликає інтоксикацію макроорганізму за рахунок продукції ними токсинів і зміни його імунного статусу. Розповсюдженню умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів сприяло зниження біфідо- і лактобактерій. При цьому колоноскопичним дослідженням було діагностовано ознаки обмеженого та дифузного коліту.

Крім того при бактеріологічному дослідженні сечі були виявлені умовно-патогенні бактерії, які у 80% співпадали з результатами дослідження мікрофлори порожнини товстого кишечника, що давало підстави вважати наявність можливості транслокації кишкової мікрофлори.

### **Висновки**

Таким чином, враховуючи проведені дослідження та отримані результати, можна зробити наступні висновки:

1. У хворих на хронічний пієлонефрит розвивається дисбіоз за рахунок дефіциту облигатних бактерій та контамінації кишечника умовно-патогенними мікроорганізмами.

2. В алгоритмі обстеження та лікування хворих на хронічний пієлонефрит обов'язковим повинно бути проведення бактеріологічного дослідження калу та лікування отриманих патологічних змін

мікробіоцинозу кишечника.

3. Попереднє захворювання органів шлунково-кишкового тракту, ймовірно, є фактором ризику для захворювання нирок.

### **Перспективи подальших досліджень**

В подальшому планується розробити ефективні методи профілактики і комплексного лікування хронічного пієлонефриту при його виникненні у пацієнтів з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

### **Література**

1. Белобородова Н.В. Проницаемость кишечного барьера / Н.В. Белобородова, А.В.Бирюков // Пат. физ. и экск. терапия. – 1992. – №3. – С. 52-55.
2. Возіанов О.Ф. Хронічний пієлонефрит / О.Ф.Возіанов, С.П.Пасечніков, В.Д. Байло // Журнал практичного лікаря. – 1998 - № 4. - С. 25-29.
3. Восьюдин Д.А. Дисбактеріоз і імунологічний процес / Д.А.Восьюдин, Т.Н.Розанова, М.С.Стенина // Журнал мікробіології. – 2005. - №2. – С. 89-92.
4. Гребельник М.Г. Епідеміологія та структура летальності від пієлонефритів / М.Г. Гребельник // Український радіологічний журнал. – 2000. - №1 – С. 25-29.
5. Звягинцева Т.Д. Дисбактеріоз толстой и тонкой кишки и его патогенетическое лечение / Т.Д. Звягинцева //Методическое пособие. Харьков. –2000. – 22 с.
6. Капшитар Ю.Г. Роль бактеріальної транслокації в патогенезі острого пієлонефриту / Ю.Г. Капшитар// XI конгрес СФУЛТУ. Тези доповідей. Полтава-Київ-Чикаго. – 2006. – С.364.
7. Люлько О.В. Роль колонізаційних механізмів у патогенезі сечової інфекції / О.В. Люлько, Р.М. Молчанов, С.О. Павлюк // Урологія. - №4. – 2001. – С. 16-22.
8. Пустовойт Г.Л. Ймовірна роль бактеріальної транслокації з кишечника у патогенезі хронічного пієлонефриту / Г.Л. Пустовойт // Проблеми екології та медицини. – Т.10, №1-2. – 2006. – С. 26-29.
9. Fünfstück R. Virulence properties of escherichia coli strains in patients with chronic pyelonephritis / R. Fünfstück, G. Stein, G. Wessel [et al.] // Infection - 2005.- V. 14, №3. - P. 145-150.
10. Goluszko P. Infection and Immunity / P. Goluszko, D. Niesel, B. Nowicki [et al.] // American Society for Microbiology – 2001.- V. 69, №7. - P. 4678-4680.

### **Реферат**

СОСТОЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ.

Ярмола Т.И., Пустовойт А.Л., Ткаченко Л.А.

Ключевые слова: пиелонефрит, бактериальная транслокация, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, дисбиоз.

В изучении мочевой инфекции и сегодня остается актуальным вопрос этиопатогенеза. Известно, что ее возбудителями в большинстве случаев являются представители кишечного биоценоза, который в свою очередь является достаточно чувствительным индикатором физиологического состояния макроорганизма. Целью работы было изучение состояния микрофлоры кишечника у больных хроническим пиелонефритом. Установлено, у больных хроническим пиелонефритом развивается дисбиоз за счет дефицита облигатных бактерий и контаминации кишечника условно-патогенными микроорганизмами. Доказана необходимость включения в алгоритме обследования и лечения данной группы больных проведения бактериологического исследования кала и соответствующего лечения полученных изменений микробиоциноза кишечника.

### **Summary**

INTESTINAL FLORA IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

Yarmola T.I., Pustovoyt A.L., Tkachenko L.A.

Key words: pyelonephritis, bacterial translocation, chronic diseases of the gastrointestinal tract, dysbiosis.

The problem of etiopathogenesis is still a topical issue in researching of urinary infections. It is known that its agents in the majority of cases are the representatives of intestinal biocenosis, which in turn is quite sensitive indicator of physiological state of the microorganisms. The aim of this work was to study intestinal flora in patients with chronic pyelonephritis. It has been established in the patients with chronic pyelonephritis dysbiosis usually develops due to lack of obligate bacterial contamination and intestinal opportunistic microorganisms. It has been proved the bacteriological feces analysis should be included into the algorithms of inspection and therapy of the patients.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.346.2-002-071

**Капустянський Д. В.**

### ЕЛЕКТРОННОМІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВИДАЛЕНИХ ЧЕРВОПОДІБНИХ ВІДРОСТКІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ АПЕНДИЦИТ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Проведені електронномікроскопічні дослідження червоподібних відростків, видалених під час оперативного лікування хворих з гострим апендицитом. Результати дослідження свідчать, що тяжкість запальних та деструктивних змін в червоподібних відростках залежить від клініко-морфологічної форми захворювання як на тканинному, так і на клітинному рівнях.*

Ключові слова: гострий апендицит, електронна мікроскопія, морфологія, діагностика.

#### Вступ

Гострий апендицит (ГА) – це одне з найбільш розповсюджених гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини. Так, захворюваність на ГА коливається в межах 4,5 – 5 на 1000 населення [9]. При цьому хворі з підозрою на цю патологію складають 20 – 50% всіх екстренногоспіталізованих в загальнохірургічні стаціонари [2], а кількість операцій апендектомії сягає 50% від операцій на органах черевної порожнини при «гострому животі» [6]. Діагностичні помилки при цьому захворюванні все ще складають 15 – 25% і вище. Летальність від цієї патології складає 0,1-0,4% [9].

В зв'язку з цим проблема діагностики і лікування ГА та оцінка їх ефективності є однією з актуальних і потребує подальшого її вивчення. Проводячи аналіз літератури, присвяченій вивченню ГА, не було знайдено даних, які б стосувалися змін в червоподібному відростку на клітинному та субклітинному рівні при даній патології [1, 2, 3, 4, 6, 7, 9], що і слугувало метою даного дослідження.

#### Матеріали і методи дослідження

З метою визначення інформативних маркерів діагностики ГА нами проаналізовано 437 історій хвороб пацієнтів, що перебували на лікуванні в 1 та 2 міських клінічних лікарнях міста Полтави з

діагнозом гострий апендицит. Серед них 155 (35,5%) чоловіків та 282 (64,5%) жінок. Діагностика ГА проводилась на підставі клінічних (скарги хворого, анамнез захворювання, об'єктивне обстеження) та лабораторних даних (загальний аналіз крові, аналіз сечі, біохімічні дослідження крові). Всі хворі прооперовані. Клінічний діагноз підтверджувався морфологічним при патогістологічному дослідженні отриманих червоподібних відростків в результаті оперативного лікування хворих.

Для досягнення поставленої мети провели електронномікроскопічне дослідження видалених червоподібних відростків у 5 хворих з гострим катаральним апендицитом та у 10 – з гострим деструктивним. Серед останніх 5 хворих з гострим флегмонозним та 5 – з гострим гангренозним апендицитом.

Матеріал фіксували в 2,5% розчині глутарового альдегіду протягом 4 діб при температурі 4<sup>0</sup>. Після відмивки в чотирьох порціях 0,1 М фосфатного буфера протягом 2 годин шматочки занурювали в розчин чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері з pH=7,4 на 2 години. Після фіксації тканинні блоки відмивали від фіксатора 0,1 М фосфатним буфером з наступним зневодженням в етиловому спирті зростаючої міцності (30°, 50°, 70°, 90°, 100°) по 30 хв. з триразовою зміною в кожній із порцій.

Дегідратацію продовжували в суміші спирт-

\* Науково-дослідна робота ВДНЗУ «УМСА»: "Хірургічні захворювання в сучасних умовах: особливості етіології, патогенезу, клінічного перебігу; удосконалення діагностичної та лікувальної тактики. Прогнозування ускладнень та оцінка ефективності лікування." (№ держреєстрації 0105V007074).

ацетон (3:1, 1:1, 1:3) і тричі в чистому ацетоні по 15 хв. В подальшому - через розведення ацетону з епоксидними смолами (3:1; 1:1, 1:3 по 30 хв.); після цього матеріал знаходився 1 год. в чистій смолі при температурі 35°C. Потім шматочки матеріалу розміщували в желатинові капсули і заливали смолою, з наступною полімеризацією протягом доби при температурах 35, 45, 60°C.

Ультратонкі зрізи готували на ультрамикротомі УМТП-7. Контрастування тканин проводилось спочатку в насиченому розчині уранілацетату, потім цитратом свинцю. Вивчення та фотографування об'єктів проводилось за допомогою електронного мікроскопу МБР-100Л (серійний номер 38-76, ТУ 25-07-871-70) при прискорюючій напрузі 50-75 кВт [1, 4, 8].

Патоморфологи, проводячи опис препаратів, користуються патологоанатомічною класифікацією гострого апендициту (А.І. Абрикосов, 1937).

В клінічній практиці використовуємо клінічну класифікацію ГА (В. І. Колесов, 1959) [5].

#### **Результати та їх обговорення**

Електронномікроскопічне дослідження стінки червоподібного відростка при катаральному апендициті встановило, що порушується цілісність епітеліального покриву, базальна мембрана дещо відстоїть від підслизового шару, набрякла. Залози знаходяться в стадії секреції, в просвіті відмічається скупчення в'язкого секрету у вигляді округлих гомогенних гранул.

Кровоносні судини гемомікроциркуляторного русла власної пластинки різко повнокровні, відмічається міграція лейкоцитів з формуванням скупчень.

Основна речовина сполучної тканини власної пластинки і підслизової основи набрякла і на електроннограмах має безструктурний вигляд. Волокна колагену потовщені.

У фолікулах визначались морфологічні прояви ексудативного запалення, що проявлялось просоченням рідкої частини плазми крові в оточуючу сполучну тканину.

Судини гемомікроциркуляторного русла були значно розширеними, просвіти на поперечних перерізах мали неправильну форму, формених елементів крові не містили. Базальна мембрана була потовщеною, мала нерівний хід. Цитоплазма ендотеліоцитів була витонченою, адлюмінальна плазмолема формувала поодинокі широкі вирости в просвіті посткапілярних венул.

Периваскулярно визначались переважно середні лімфоцити і макрофаги.

На периферії фолікулів і дифузно у власній пластинці слизової оболонки червоподібного відростка визначалась значна кількість середніх лімфоцитів і плазмобластів.

Процеси активної проліферації і диференціювання лімфоцитів супроводжуються їх частковою загибеллю шляхом апоптозу, що може бути морфологічним підтвердженням напруженості місцевого захисного бар'єру в стінці травного

каналу.

При вивченні електроннограм нами виявлені апоптичні зміни окремих лімфоцитів в складі інфільтратів, в складі яких переважали плазмобласти.

Підслизовий та м'язовий шари були просочені набряковою рідиною. М'язові волокна подекуди розшаровані ексудатом.

Кровоносні мікросудини судини м'язового шару, частіше венули, були різко повнокровні, місцями з елементами плазматичного просочування. Зовнішня адвентиціальна оболонка була щільна, рихло з'єднана з підлеглими шарами.

При вивченні структурних змін в стінці червоподібного відростка людини при деструктивних формах на електронномікроскопічному рівні нами встановлено, що епітеліальний шар зберігав свою цілісність за винятком ділянок, які безпосередньо розміщувались над вогнищевими змінами у власній пластинці слизової оболонки, в яких спостерігались некротичні зміни і десквамація епітеліоцитів. Базальна мембрана була потовщеною.

Залози мали витягнуту форму, кишкові епітеліоцити у базальних відділах залоз розташовувались у вигляді «стовпчиків», що свідчило про відносний функціональний спокій. Просвіт залоз був звужений, вільний від секрету. Інколи зустрічались відриви некротизованої тканини з лізованими клітинами, утворюючи тканинний детрит.

У власній пластинці слизової оболонки відмічалось вогнищеве скупчення великої кількості нейтрофільних лейкоцитів та макрофагів.

Запальні вогнища, які переважно складались з нейтрофільних і еозинофільних гранулоцитів, макрофагів та поодиноких лімфоцитів були відокремлені одне від одного прошарками сполучної тканини з переважанням волокнистого компоненту, з чіткими межами між ними, не з'єднувались між собою і не розповсюджувались вглиб стінки червоподібного відростка.

Подекуди відмічаються вогнища гомогенізації тканини, клітини знаходяться в стані вираженого некробіозу. В деяких з них відсутні ядра, в інших вони зморщені. Практично всі клітини знаходяться в стадії каріопікнозу та каріорексису.

На окремих електроннограмах на все поле зору зустрічались поліморфноядерні лейкоцити, які дифузно інфільтрували слизову пластинку і підслизову основу червоподібного відростка.

Окремі з них проходили стадію дегрануляції, іноді за рахунок порушення цілісності плазмолем. В таких випадках специфічні і неспецифічні гранули вільно розміщувались в гіпергідратованій аморфній речовині сполучної тканини.

Волокна колагену утворювали своєрідні «футляри» навколо гнійних осередків, які забезпечували відмежування останніх від оточуючих непошкоджених тканин.

З боку елементів гемомікроциркуляторного русла визначались явища ділятації і запустіння майже у всіх ланках, що пояснюється порушен-

ням перфузії крові з причини значного набряку сполучної тканини, в якій іноді визначались значні електроносвітлі ділянки на до 4-6 мкм в діаметрі.

Базальна мембрана капілярів була потовщеною, подекуди втрачала цілісність і формувала широкопетлисті складки. Цитоплазма ендотеліоцитів визначалась фрагментарно, що свідчило про вогнищеву десквамацію епітеліоцитів, що вистеляли гемомікросудини.

Підслизовий та м'язовий шари були просочені набряковою рідиною. М'язові волокна розшаровані ексудатом.

Кровоносні мікросудини судини м'язового шару були повнокровні, з явищами стазу. Зовнішня адвентиційна оболонка була щільна, рихло з'єднана з підлеглими шарами.

Таким чином ми з'ясували, що на клітинному та субклітинному рівнях існує зазначена вище морфологічна різниця при катаральній та деструктивних формах ГА, проте не має відмінностей між флегмонозною та гангренозною формою цього захворювання на даному морфологічному рівні вивчення.

### Реферат

ЕЛЕКТРОННОМИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ УДАЛЕННЫХ ЧЕРВЕОБРАЗНЫХ ОТРОСТКОВ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ АППЕНДИЦИТОМ

Капустянский Д. В.

Ключевые слова: острый аппендицит – электронная микроскопия – морфология – диагностика.

Проведены электронномикроскопические исследования червеобразных отростков, удаленных во время оперативного лечения больных с острым аппендицитом. Результаты исследования свидетельствуют, что тяжесть воспалительных и деструктивных изменений в червеобразных отростках зависит от клинко-морфологической формы заболевания как на тканевом, так и на клеточном уровне.

### Summary

ELECTRONIC MICROSCOPIC STUDY OF REMOVED VERMIFORM APPENDICES IN PATIENTS WITH ACUTE APPENDICITIS

Kapustianskiy D.V.

Keywords: acute appendicitis, electronic microscopic study, morphology, diagnosis.

There have been carried out electronic microscopic studies of vermiform appendixes removed during the surgeries of patients with acute appendicitis. The findings have demonstrated the severity of inflammatory and destructive changes in vermiform appendixes depends on the clinical and morphological forms of the disease manifested by both tissue and cellular levels.

### Висновок

Наведені дані свідчать, що патогістологічні дослідження є найбільш інформативним маркером тяжкості деструктивних змін в червоподібному відростку і залежать від клінічної форми гострого апендициту та проявляються не тільки на тканинному, а і на клітинному та субклітинному рівнях.

### Література

1. Афанасьев Ю. И. Гистология. / [Афанасьев Ю. И., Юрина Н. А., Котовский Е. Ф. и др.] ; под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. – [5-е изд., перераб и доп.]. – М.: Медицина, 2002. – 744 с.
2. Гринберг А. А. Диагностика трудных случаев острого аппендицита. / [Гринберг А. А. Михайлуков С. В., Тронин Р. Ю., Дроздов Г. Э.]. – М.: «Триада – Х», 2006. – 128 с.
3. Джумбаев Э.С. Острый катаральный аппендицит: нужна ли аппендэктомия? / Э.С. Джумбаев, О.А. Ахлиддинов – К.: Хирургия. – 2004. - №2 – С. 69 – 72.
4. Карупу В. Я. Электронная микроскопия / В. Я. Карупу. – К.: Вища школа, 1984. – 208 с.
5. Колесов В.И. Острый аппендицит. / В.И. Колесов – Л.: Медгиз, 1959. – 290 с.
6. Митасов И.Г. Острый аппендицит. / И.Г. Митасов, М.П. Бурх – Харьков: Фолио, 2001. – 52 с.
7. Ротков И.Л. Диагностические и тактические ошибки при остром аппендиците. / И.Л. Ротков – М.: Медицина, 1988. – 208 с.
8. Саркисова Д. С. Микроскопическая техника : руководство/ под. ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.
9. Томашук И.П. Острый аппендицит. / И.П. Томашук, И.И. Томашук – К.: Здоровье, 1998. – 96 с.

УДК 796.012.1:612.111

**Корж В.П.**

## **БІОФІЗИЧНІ ПАРАМЕТРИ МЕМБРАН ЕРИТРОЦИТІВ У СПОРТСМЕНІВ**

Харківський національний медичний університет

*За допомогою зондової флюоресцентної спектроскопії із використанням флюоресцентних зондів пірену і АНС оцінювали біофізичні параметри мембран еритроцитів у 23 спортсменів на різні періоди тренувально-змагальної діяльності. Для оцінки накопичення в мембранах іонів кальцію, відповідального за основні параметри функціонування мембранних структур, використовували флюоресцентний зонд хлортетрациклін. Вивчали активність  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФази. В мембранах еритроцитів спортсменів, в периферичній крові яких підвищено вміст морфологічно змінених форм еритроцитів, виявлено зміни біофізичних параметрів, активності  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФази та вмісту іонів кальцію.*

Ключові слова: спортсмени, адаптація, еритроцит, мембрана, флуоресцентне зондування, іони кальцію, активність  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФази

### **Вступ**

Сучасний спорт – це можливість здорової людини розвивати адаптаційні здібності організму в умовах екстремальної діяльності і, перш за все, при значних фізичних і психоемоційних навантаженнях. Процес адаптації супроводжується підвищенням функціональної активності біологічних структур та покращенням їхнього функціонування. За нераціонально побудованих тренувальних програмах, які не відповідають функціональним можливостям атлета, окремі функції можуть виснажуватися і функціонування організму протікає на перед – та патологічному рівнях. Такий стан дизадаптації призводить до виникнення станів перевтоми, перенапруження, перетренованості та значного зниження працездатності, а у подальшому до розвитку захворювань та травм [11]. Дослідження перед- та патологічних станів організму передбачає виявлення загального механізму, який лежить в основі зрушень цієї саморегулюючої системи [10]. Аналіз результатів сучасних досліджень показав, що одним із факторів структурно-функціональних порушень в організмі спортсменів, як наслідок надмірних фізичних навантажень є зміни, які відбуваються у мембранах клітин. Стан клітинної мембрани багато в чому визначає протікання фізіологічних та біохімічних процесів та розвиток пристосувальних механізмів на всіх організаційних рівнях організму: субклітинному, клітинному, тканинному системному тощо [2, 4, 12]. Мембрани всіх клітин організму мають доволі схожі структурні характеристики, тому цілком обґрунтованим є дослідження структурних пошкоджень мембран клітин крові як універсальних діагностичних маркерів [1, 3, 9].

Для виконання фізіологічних функцій за необхідне є рухливість структурних компонентів мембрани. Компоненти мембран пов'язані поміж собою не за рахунок ковалентних зв'язків, а гід-

рофобними та електростатичними силами, і тому мембрани є вельми гнучкими та здатні до активного обміну своїми елементами із оточуючим середовищем. Біофізичні параметри клітинної мембрани в першу чергу залежать від її ліпідної компоненти [4]. Ліпідний бішар мембран не є лише інертною основою щодо розміщення мембранних білків, а активний елемент складної системи чисельних молекул, що взаємодіють, та без чого не можливе не тільки здійснення бар'єрної функції мембран, але й нормальна діяльність мембранних рецепторів, іонних каналів та безлічі ферментів [15, 16]. Кооперативні структурні переходи, які виникають у мембранах, індукують конформаційні модифікації ліпідів та/або білків, й визначають в'язкість та текучість мембрани, а також трансмембранний транспорт і активність мембранозв'язаних ферментативних систем [4, 8]. Виділяють декілька процесів, що призводять до ушкоджень мембран: внутріклітинне накопичення іонів кальцію; дія фосфоліпаз і ліпаз; детергентна дія вищих жирних кислот; механічне (осмотичне) розтягування мембрани; адсорбція на мембрані поліелектролітів, у тому числі окремих білків й пептидів; перебіснення окислювання ліпідів. Наведені вище процеси практично рівною мірою сприяють деструкції мембранних утворень кліток та як правило є взаємозалежними. Так накопичення іонів кальцію в клітинах викликає дезорганізацію мембран як за рахунок прямої взаємодії кальцію з ліпідними молекулами, так і за рахунок підвищення активності кальцій-залежної фосфоліпази А2 [14]. Стрес-реакція має мобілізуючий ефект на організм шляхом підвищення концентрації іонів кальцію в мембранах [12], що призводить до збільшення мікров'язкості ліпідного матриксу мембран. Надлишок кальцію в умовах тривалої стрес-реакції призводить до дії, що пошкоджує клітинні структури, змінює дію гормонів і медіаторів. Стресові гормони безпосередньо, або

\* Обраний напрям досліджень виконувався у відповідності з темою науково-дослідної роботи кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології Дніпропетровської державної медичної академії: «Розробка та оптимізація методів лікарського контролю при фізичному вихованні, оздоровчому та спортивному тренуванні» (номер державної реєстрації 0100U000352)

опосередковано активують ліпази, фосфоліпази та збільшують перекисне окислення ліпідів, субстратом якого є ненасичені жирні кислоти. Підвищення ненасиченості жирнокислотного складу мембранних фосфоліпідів є загальною стратегією мембранної адаптації. Однак накопичення окиснених ненасичених жирних кислот може призводити до виникнення перекисних кластерів, між якими виникають канали іонної провідності, що призводить до збільшення проникливості та порушенням загальних властивостей мембран [8].

Мета роботи – вивчення змін біофізичних параметрів мембран еритроцитів при довготривалих фізичних навантаженнях у спортсменів на різних етапах їх тренувально-змагальної діяльності.

#### Об'єкт та методи досліджень

У обстеженні приймали участь 23 спортсмени у віці від 20 до 27 років, які тренуються на витривалість. Спортсменів було розподілено на 2 групи. Першу групу, склали 11 спортсменів із вмістом в крові еритроцитів нормоцитів. Другу групу склали 12 спортсменів у яких реєстрували суттєве зростання морфологічної неоднорідності пулу еритроцитів, на що свідчило вірогідне, у порівнянні з першою групою атлетів, зниження вмісту двовігнутих дискоцитів та збільшення кількості перехідних, передгемолітичних й дегенеративних форм еритроцитів

Дослідження проводилося на різні періоди тренувально-змагальної діяльності. Із отриманих зразків крові виділяли суспензію мембран еритроцитів [13]. Вміст білку у суспензії мембран визначали мікробіуретовим методом. Оцінку структурного стану мембран проводили за допомогою флуоресцентного зондування на спектрофлуориметрі «Shimadzu-RF510». Використовували негативно заряджений зонд АНС (1-анілінонафталін-8-сульфонат) та неполярний зонд пірен. Мікров'язкісні властивості глибинної структури ліпідної фази мембрани еритроциту та її гідрофобний об'єм оцінювали відповідно визначенню співвідношення інтенсивності флуоресценції ексимерної форми зонду пірену до номірної  $I_{470} / I_{370}$  при довжині хвилі збуджуючого світла  $\lambda_{\text{в}} = 285$  та  $340$  нм відповідно, а також  $I_{370} / I_{390}$  при  $\lambda_{\text{в}} = 340$  нм [5]. Відсоток індуктивно-резонансного переносу енергії із триптофанових

залишків до пірену, що дозволяє характеризувати білок-ліпідні взаємодії у мембрані, розраховували за методом Г.Є. Добрецова [6]. Вміст у мембранах іонів кальцію визначали за показниками флуоресценції комплексів Са-хлортетрациклін (ХТЦ). Інтенсивність флуоресценції АНС реєстрували при  $\lambda_{\text{зб}}=380$  нм та  $\lambda_{\text{фл}}=490$  нм. Активність  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФази у мембранах еритроцитів визначали відповідно зростання вмісту неорганічного фосфору Рі у інкубаційному середовищі [7].

Математичну та статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютера із використанням програмних пакетів Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) та Excel 2003 (Microsoft Corp., США). Відповідно до експериментальних установок, різниці між середніми арифметичними тестували за допомогою парного t-тесту. Р значення  $<0,05$  було прийняте як достовірне. Результати відображені як середнє арифметичне  $\pm$  середньоквадратичне відхилення.

#### Результати досліджень та їх обговорення

Серед спортсменів, другої групи, у яких в периферичній крові підвищувався вміст морфологічно змінених форм еритроцитів відзначали суб'єктивні прояви перевтоми та/або перетренованості, для них були характерними: відмова від тренувальних занять; скарги на погіршення загального стану (немотивована стомлюваність, головний біль, безсоння, роздратованість, тощо); як правило серед них спостерігали негативну динаміку фізичної працездатності (зниження абсолютних та відносних показників  $\text{PWC}_{170}$ , максимального споживання кисню). Виявлені порушення негативно впливали на тренувальну діяльність, процеси відновлення після фізичних навантажень, спортивну результативність, фізичну і психічну працездатність та стан здоров'я атлетів. Підвищення в крові трансформованих еритроцитів та зростання поліморфізму популяції червоних клітин є віддзеркаленням порушень структури та метаболізму еритроциту [9].

Було виявлено, що у спортсменів другої групи спостерігалися зміни параметрів флуоресценції зонду пірену, який дифундує у мембранах до вуглеводної ділянки мембрани та можливо до ділянки гліцеринових залишків (табл.1).

Таблиця 1  
Спектральні характеристики пірену, зв'язаного з мембранами еритроцитів у спортсменів, та активність в еритроцитах  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФази ( $M \pm m$ )

|   | Спортсмени        |                    |
|---|-------------------|--------------------|
|   | 1 група (N=11)    | 2 група (N=12)     |
| Параметри флуоресценції (у.о.):                                       |                   |                    |
| $I_{470}/I_{370}$ ( $\lambda_{\text{в}} = 285$ нм)                    | 0,354 $\pm$ 0,018 | 0,289 $\pm$ 0,017* |
| $I_{470}/I_{370}$ ( $\lambda_{\text{в}} = 340$ нм)                    | 0,438 $\pm$ 0,019 | 0,371 $\pm$ 0,018* |
| $I_{370}/I_{390}$ ( $\lambda_{\text{в}} = 340$ нм)                    | 0,942 $\pm$ 0,004 | 0,959 $\pm$ 0,007  |
| Величина міграції енергії з триптофану до пірену, R (%)               | 53,97 $\pm$ 1,64  | 51,98 $\pm$ 2,01   |
| Активність $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФази (мкМ Р / год · мг білку) | 0,067 $\pm$ 0,004 | 0,049 $\pm$ 0,004* |

Примітка: \* -  $P < 0,05$  співвідношення показників між групами спортсменів

Таблиця 2  
Спектральні характеристики АНС, зв'язаного з мембранами еритроцитів у спортсменів ( $M \pm m$ )

|                      | Спортсмени        |                    |
|----------------------|-------------------|--------------------|
|                      | 1 група (N=11)    | 2 група (N=12)     |
| флюоресценція (у.о): | 1,0 $\pm$ 0,03    | 0,96 $\pm$ 0,03    |
| КАНС (у.о):          | 0,054 $\pm$ 0,014 | 0,046 $\pm$ 0,009  |
| НАНС нМоль/мг. білку | 0,438 $\pm$ 0,019 | 0,371 $\pm$ 0,018* |

Таблиця 3  
Показники флюоресценції комплексів Са-ХТЦ в мембранах еритроцитів у спортсменів ( $M \pm m$ )

|                 | Спортсмени       |                   |
|-----------------|------------------|-------------------|
|                 | 1 група (N=11)   | 2 група (N=12)    |
| НФ, у.о.:       | 11,38 $\pm$ 0,54 | 12,52 $\pm$ 0,36* |
| ПФ, у.о.:       | 15,09 $\pm$ 1,03 | 16,88 $\pm$ 1,24  |
| ШДПФ, у.о./хв.. | 0,119 $\pm$ 0,02 | 0,171 $\pm$ 0,03* |

Примітка: НФ – початкова флюоресценція, ПФ – пік флюоресценції, ШДПФ – швидкість досягнення піку флюоресценції

Серед атлетів відзначалося зниження в мембранах еритроцитів показника  $I_{470}/I_{370}$  при довжині хвилі збуджуючого світла  $\lambda_B = 285$  нм на 19 % ( $p < 0,05$ ) у співвідношенні до показників спортсменів першої групи. Надане може бути обумовлене зменшенням у мембранах еритроцитів гідрофобного об'єму зони білок-ліпідних контактів та підвищенням мікророзчинності [5].

Щодо зниження гідрофобного об'єму прилеглої до інтегральних білків ліпідної фази мембрани та посилення дисоціації білкового компоненту мембран свідчило збільшення відсотку індуктивно-резонансного транспорту енергії із молекули триптофану до молекули пірену. Підвищення міграції енергії відбиває залучення до змін білкового компоненту, що поряд із процесами дисоціації або перебудови у молекулах білків може бути пов'язане із зануренням останніх до ліпідного шару [6]. Надані зміни можуть бути однією із причин збільшення полярності оточення пірену. Структурними особливостями ліпідного матриксу у значній мірі визначається активність транспортних АТФаз, які розташовані у глибині ліпідного шару мембран. У спортсменів, які увійшли до другої групи, було встановлено зниження показників активності мембраноасоційованого, іонотранспортного ензиму  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФази на 27 % ( $p < 0,05$ ) у співвідношенні до показників першої групи спортсменів, що свідчило на користь змін білкових компонентів мембран еритроцитів.

У спортсменів спостерігалися зміни показників  $I_{470}/I_{370}$  при довжині хвилі збуджуючого світла  $\lambda_B = 340$  нм. В першій групі атлетів вони складали  $0,438 \pm 0,019$ , а в другій  $0,371 \pm 0,018$ . Надані зміни свідчили щодо підвищення у спортсменів другої групи в'язкості ліпідного бішару еритроцитів в цілому.

Таким чином зміни параметрів флюоресценції пірену свідчили на користь ушкоджень у спортсменів другої групи структурно-функціонального стану глибинного шару мембран еритроцитів.

Збільшення показників  $I_{370}/I_{390}$  при довжині хвилі збуджуючого світла  $\lambda_B = 340$  нм були незначними та свідчили про зростання у спортсменів другої групи полярності оточення молекул пірену у глибині ліпідного бішару мембрани і зниження компактності (розрихлення) упаковки фосфоліпідів за рахунок накопичення у мембрані значної

кількості полярних сполук води, зростання активності реакцій перекисного окислення ліпідів та оголення полярних груп білкових молекул у результаті дисоціації олігомерних ансамблів.

Відомо, що при взаємодії із біологічною мембраною негативно заряджена молекула АНС локалізується переважно на поверхневих ділянках мембрани у зонах контакту білок – ліпід [5]. Встановлено, що у спортсменів другої групи інтенсивність флюоресценції мембранозв'язаного АНС була нижчою, ніж у атлетів першої групи (табл. 2). Одночасно знижувалася константа зв'язування АНС ( $K_{АНС}$ ) і підвищувалася кількість місць зв'язування зонда з мембранами клітинок ( $N_{АНС}$ ). Таким чином у спортсменів другої групи збільшувалася і мікророзчинність поверхневих шарів мембрани еритроцитів.

Встановлено, що у групах спортсменів, яких було обстежено, в мембранах еритроцитів вірогідно розрізнялися показники флюоресценції комплексів Са-ХТЦ (підвищувалися початкова флюоресценція на 10 % і пік флюоресценції на 12 %), що свідчило про міжгрупову різницю вмісту в мембранах іонів кальцію, що є відповідальними за основні параметри клітинного реагування (табл. 3). Більш високі показники піку флюоресценції мембранних комплексів Са-ХТЦ та швидкості досягнення піку флюоресценції комплексів Са-ХТЦ (збільшувалася на 43 %) у спортсменів другої групи були вищі, що свідчило про збільшення проникності мембран для іонів кальцію і підвищення їх вмісту в мембранах еритроцитів у даних атлетів.

### Висновки

1. У спортсменів з дизадаптаційними проявами змінюється структурно-функціональний стан поверхневих та глибинних шарів мембран еритроцитів. За рахунок накопичення у мембрані значної кількості полярних сполук води спостерігаються зміни компактності (розрихлення) упаковки фосфоліпідів. Зміни свідчили щодо підвищення в'язкості ліпідного бішару еритроцитів в цілому.
2. Встановлено зменшення гідрофобного об'єму прилеглої до інтегральних білків ліпідної фази мембрани еритроцитів та ушкодження білкового компоненту мембран, яке поряд з процесами дисоціації або перебудови



ви у молекулах білків може бути пов'язане із зануренням останніх до ліпідного шару мембрани. Спостерігалось зниження активності вбудованих до мембран ферментативних ансамблів.

3. Порушення функціональної активності ферментів, що відповідають за міжклітинний транспорт іонів, призводить до збільшення проникності мембран для іонів кальцію, підвищенню їх вмісту в мембранах, що має негативні наслідки щодо структурної цілісності клітин.
4. Своєчасне виявлення розвитку та корекція змін стану мембрани еритроцитів вкрай потрібне за ходом тренувально-змагальної діяльності спортсменів, оскільки є суттєвим резервом щодо оптимізації спортивної працездатності та стану здоров'я атлетів.

### Література

1. Абдулкадыров К.М. Клиническая гематология: Справочник (Спутник врача). / К.М. Абдулкадыров - СПб.: Питер, 2006. - 448 с.
2. Болдырев А.А. Биомембранология.: Учебное пособие. / А.А. Болдырев, Е.И. Князькин, В.А. Илюха. - Петрозаводск: Изд-во Кар. НЦ РАН, 2006. - 226 с.
3. Васильева Е.М. Биохимические особенности эритроцитов: влияние патологии (обзор литературы) / Е.М. Васильева // Биомедицинская химия. - 2005. - Т. 51, Вып.2. - С.118 - 126.
4. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологического процесса / Ю.А. Владимиров

- ров // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1989. - № 4. - С.7-19.
5. Владимиров Ю.А. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран / Ю.А. Владимиров, Г.Е. Добрецов - М.: Наука, 1980. - 320 с.
6. Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеидов / Добрецов Г.Е. - М.: Наука, 1989. - 277 с.
7. Казеннов А.М. Исследование активности  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы в эритроцитах млекопитающих / А.М. Казеннов, М.Н. Маслова, А.Д. Шалабодов // Биохимия. - 1984. - № 7. - С. 1089-1094.
8. Липиды и рак. Очерки липидологии онкологического процесса / М.Г. Акимов [и др.], под ред. В.В. Безуглова и С.С. Коновалова. - СПб.: Прайм-Еврознак, 2009. - 352 с.
9. Новицкий В.В. Физиология и патофизиология эритроцита / В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева, Е.А. Степоява. - Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. - 202 с.
10. Перхуров А.М. Интегральные показатели функциональной подготовленности спортсменов в донозологическом аспекте / А.М. Перхуров // Журнал РАСМИРБИ. - 2007. - №1(21). - С. 35 - 41.
11. Пешкова О.В. Типы синдрома перетренированности у спортсменов игровых видов спорта / О.В. Пешкова // Медицинские перспективы. - 2009. - Том XIV, № 3. - С. 91 - 97.
12. Пшенникова М.Г. Феномен стресса: эмоциональный стресс и его роль в патологии / М.Г. Пшенникова // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 2000. - № 3. - С. 20-26.
13. Dodge J.T. Erythrocytes membranes isolation / J.T.Dodge, C.Mitchell, D.J. Hanahan // Arch. Biochem. Biophys. - 1963. - V.100. - P. 119-130.
14. Shaloske R.H. The phospholipase  $\text{A}_2$  superfamily and its group numbering system // R.H. Shaloske, E.A. Dennis // Biochim. Biophys. Acta. - 2006. - V. 1761. - P.1246 - 1259.
15. Vance D. Biochemistry of lipids, lipoproteins, and membranes / D. Vance, J. Vance. - N.Y.: Elsevier Pub.Co., 2008. - 576 p.
16. Yamaji-Hasegawa A. Asymmetric distribution of phospholipids in biomembranes / A.Yamaji-Hasegawa, M. Tsujimoto // Biol. Pharm. Bull. - 2006. - V. 29. - P. 1547 - 1553.

### Реферат

БИОФИЗИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У СПОРТСМЕНОВ

Корж В.П.

Ключевые слова: спортсмены, адаптация, эритроцит, мембрана, флуоресцентное зондирование, ионы кальция, активность  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы

С помощью зондовой флуоресцентной спектроскопии с использованием флуоресцентных зондов пирена и АНС оценивали биофизические параметры мембран эритроцитов у 23 спортсменов на разные сроки тренировочно-соревновательной деятельности. Для оценки накопления в мембранах ионов кальция, ответственного за основные параметры функционирования мембранных структур, использовали флуоресцентный зонд хлортетрациклин. Изучали активность  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы. У спортсменов, в периферической крови которых повышено содержание морфологически измененных красных клеток крови, выявлены изменения биофизических параметров, активности  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы и содержания ионов кальция в мембранах эритроцитов.

### Summary

BIOPHYSICAL PARAMETERS OF ERYTHROCYTE MEMBRANES FOR ATHLETES

Korzh V.P.

Keywords: athletes, adaptation, erythrocyte, membrane, fluorescent probing, calcium ions,  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase activity

By means of the probe fluorescent spectroscopy of erythrocyte membranes with the use of fluorescent probes piren and ANS we have estimated biophysical properties of erythrocyte membranes in 23 athletes.

To evaluate of the calcium ions accumulation in the erythrocyte membranes responsible for the major parameters of membrane structure functionion we have used the probe chlortetracycline fluorescent spectroscopy. We have also studied the activity of  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase. It has been found out the athletes show the change in biophysical parameters and the increase in the number of calcium ions in the erythrocyte membranes in the peripheral blood as well as the alterations in the  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase activity.

УДК 611.69-018:612.6

**Ніколенко Д.Е.**

## **ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАРЕНХІМИ ПРОТОКІВ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ЖІНКИ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Мета дослідження – з'ясування імуногістохімічних особливостей паренхіми протоків молочної залози у спокої. Матеріал – аутопсійна тканина молочної залози. Методи: гістологічні, гістохімічні та імуногістохімічні (p63, bcl-2, α-sma). Виявлені особливості експресії даних маркерів в різних відділах протокової системи молочної залози: експресія p63 та α-sma міоепітелієм в усіх відділах протоків. Bcl-2 експресується резервним епітелієм.*

Ключові слова: молочна залоза, протокова система, імуногістохімія епітелію.

### **Вступ**

За даними літератури [1,9] і уточненими нашими дослідженнями паренхіматозний компонент молочної залози (МЗ) у спокої жінок репродуктивного віку складається із системи протоків. Вони наступні: вивідні протоки, молочні синуси, міжчасточкові протоки, внутрішньочасточкові протоки, що закінчуються в нелактуючій МЗ сліпими трубочками – молочними ходами ( термінальний відділ) [1,6] .

Відома чутливість нелактуючої молочної залози до статевих гормонів оваріально-менструального циклу (естроген, прогестерон), яка супроводжується проліферативною активністю саме термінальних відділів протоків без ознак зовнішньої секреції МЗ [ 5,6,15,16 ]. Причому дисбаланс гормонального впливу порушує встановлений мітотичний режим клітин, здатних до проліферації [ 9,14]. Останнє, як відомо, при проліферативній нестабільності , веде до підвищення ризику неопластичної трансформації паренхіматозних і стромальних клітинних елементів МЗ, що є актуальним в медицині [ 8,9 ].

Мета дослідження – вивчити імуногістохімічні особливості паренхіми відділів протокової системи молочної залози жінки репродуктивного віку .

### **Матеріал і методи**

Вивчався аутопсійний матеріал з патологоанатомічного бюро (м.Полтава) молочної залози жінок віком до 40 років. Вирізані смужки тканини МЗ в напрямку від внутрішньої поверхні ареоли залози на глибину 5 см, розрізали на шматочки (30). Матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну; після проводки в спиртах, закладали в парафін по загальноприйнятій методиці. Гістологічні зрізи товщиною 5-7 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином, комбінованим гістохімічним способом Бергман+ШИК – реакція+ альціановий синій [10] . Імуногістохімічне дослідження проведене в сертифікованій імуногістохімічній лабораторії ПАБюро (м.Дніпропетровськ), дофарбування ядер клітин

виконували гематоксиліном Майєра. Імуногістохімічні реакції проводили з використанням моноклональних антитіл: p63, bcl-2, α-sma (Dako Cyto-mation) [ 12,13,18].

Вибір маркерів мотивовано ядерною індикацією недиференційованих епітеліальних клітин дорослого організму з підтримкою цього стану – експресія про-онкогену p63; виявлення клітин із скорочувальною функцією – сироватка до скорочувального білка – гладком'язового актину -α-sma, котрий входить до складу міофібрил, локалізованих в цитоплазмі м'язових клітин; білок bcl-2, запобігає загибелі клітини шляхом апоптозу, локалізований в мембранах мітохондрій ( блокує вихід цитохрому С з останніх для запуску каспаз-зумовленого механізму апоптозу) [ 2,3,4,11,13,17,18] .

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Розглянутий нами [ 7 ] синусовий відділ протокової частини паренхіми МЗ мікроскопічно верифікований як протокова частина з найбільшим, округлої форми, просвітом після вузького вивідного протоку. Синус вистелений дворядним епітелієм . У просвіті виявляється залишок еозинофільного секрету з контурами апікальної частини поверхневих клітин синуса. Ядра останніх мають світло-базофільне забарвлення , містять переважно еухроматин та ядерця. В цитоплазмі даного епітелію забарвлюються ШИК,- та альціанопозитивні включення , що демонструє ,на нашу думку, функцію резорбції вуглеводно-білкового секрету залози.

Імуногістохімічні маркери антиапоптотичної активності епітелія – bcl-2 , а також p-63 не проявили своєї експресії, залишаючи оптично пустою цитоплазму даного епітелію в гістологічних препаратах дофарбованих гематоксиліном Майєра.

На відміну від поверхневого епітелію синуса, базальнорозташовані клітинні елементи, мають ядра з переважанням крупнобрильчастого гетерохроматину насичено базофільного виду. Останній відомий в літературі як транскрипційно-неактивний [9] . Оглядове забарвлення не ви-

\* Робота є фрагментом комплексної НДР академії « Вивчення закономірностей структурної організації внутрішніх органів в нормі і при патології. № держреєстра 0106U003236

явило певних тінкторіальних особливостей цитоплазми, залишаючи її оптично пустою. Гістохімічно базальний епітелій синусу мав однаково альціанпозитивні як ядро, так і цитоплазму. Імуногістохімічна реакція з ядерним маркером p63 не виявила експресії останнього в ядрах базальних клітин, вочевидь, через недиференційований їх стан, що співпадало з відсутністю гістохімічних та морфологічних ознак активного функціонування клітин. Маркер антиапоптотичного білка bcl-2 виявив інтенсивну цитоплазматичну експресію останнього в цитоплазмі епітелію синусу. Таким чином, приналежність даного епітелію до резервного типу підтвердилась у вигляді ухилення останнього від апоптозу [ 19].

Нарешті клітинні елементи вуглуваті форми, з дрібними ядрами, розташовані на базальній мембрані синусу, мають темно забарвлене базозофільне ядро, гістохімічно- Бергман-позитивне. Дані клітини не мають гістохімічних ознак ні синтетичної, ні секреторної активності. Імуногістохімічна реакція з маркером p63 виявила інтенсивну, темно-коричневого кольору, експресію його ядрами даних клітин, демонструючи різко позитивну реакцію. Звертає на себе увагу тісне розташування даних клітин як з вищенаведеним епітелієм, так і з базальною мембраною синусу. З останньою ці клітини немовби повторюють її звивисту ходу, але місцями і занурюючись між епітелієм. Дані зовнішні особливості морфології цих клітин та їх просторова орієнтація демонструє тісний взаємозв'язок з паренхімою МЗ і базальною мембраною синусу. Реакція з bcl-2 не виявила експресії останнього у зовнішніх клітинах, прилеглих до базальної мембрани. Ідентифікування даних клітин з виявленням морфологічної приналежності стало можливим з імуногістохімічною реакцією  $\alpha$ -sma – маркером гладком'язевого актину. Була виявлена інтенсивна його експресія в цитоплазмі даних клітин. Тобто наявність гладком'язевого актину, відсутність ознак секреторної активності ( білково-вуглеводних компонентів), стало підставою для ідентифікації так званого міоепітелію , про який точиться дискусія щодо походження останнього. Слід зазначити, що в літературі даний тип клітин із скорочувальною функцією згадується лише в альвеолярних структурах лактуючої МЗ [ 1,6 ]. Підтвердженням скорочувальної функції міоепітелію синусу є паралельно позитивна експресія  $\alpha$ -sma в стінці артеріол строми.

Міжчасточковий протоковий відділ МЗ на гістохімічних препаратах ідентифікований нами за звивистим зірчастоподібним просвітом, що утворюється завдяки злиттю в нього часточкових протоків (ходів). Оточуюча паренхіму сполучна тканина має вигляд зрілої структури колагенових волокон, але більш ніжна та рихла за рахунок жирової клітковини, фіброblastів, клітин капілярного типу. Паренхіма даного молочного протоку представлена багаторядним призматичним епі-

телієм, який має світле забарвлення, ШИК-позитивне ядро, що займає центральну частину цитоплазми і орієнтоване перпендикулярно по відношенню до базальної мембрани. Цитоплазма клітин має світлі альціан-позитивні включення, а в апікальній частині клітина має дрібноворсинчасту поверхню. Ядра даного епітелію не проявляли імуногістохімічної реакції ні з p63, ні з bcl-2 , що свідчить про високий ступінь диференціювання цього епітелію. В умовах лактації МЗ цей епітелій за даними літератури [ 1,6,7 ] виконує сольову резорбційну функцію. Епітелій вуглуваті форми, розташований на базальній мембрані протоки, має насиченобазозофільний вигляд ядра та оптично пусту цитоплазму. При комбінованому гістохімічному забарвленні цитоплазма набуває ШИК-позитивного виду, що вказує на наявність вуглеводного компоненту у складі останньої.

Проведене імуногістохімічне дослідження експресії маркера p63 виявило насичене забарвлення ядер вище названих клітин в темнокоричневий колір, чітко контрастуючи їх овальну форму та спрямування в цитоплазмі більшим діаметром вздовж базальної мембрани протоки. Причому , щільність розташування клітин з такими ядрами значно менша , ніж в синусах молочної залози, до того ж проглядається тенденція до періодичності клітин.

Більш ясну уяву про ступінь диференціювання даних клітин внесла імуногістохімічна реакція з сироваткою до гладком'язевого актину -  $\alpha$ -sma. Виявлена виражено-позитивна експресія маркера в цитоплазмі вище описаних клітин, підтвержуючи наявність скорочувального білка – актина. Останній ідентифікувався у вигляді тонких темно-коричнево забарвлених ниткоподібних структур. Інші клітинні елементи цього типу містили у цитоплазмі цілі конгломерати маркера білка (висока експресія маркера  $\alpha$ -sma ). Дані тінкторіальні особливості цитоплазми, на наш погляд, демонструють різний ступінь конденсації міофіламентів, як прояв здатності до скорочувальної функції даного епітелію.

Разом із цим в стінці протоків, що ближче до молочних ходів, виявлені видовжені «щифтикоподібні» клітини. Ядро останніх орієнтовано перпендикулярно до підлеглої базальної мембрани. Воно має базозофільний вигляд за рахунок конденсованого гетерохроматину. Цитоплазма даних клітин у вигляді вузького обідка, має еозінофільне забарвлення. Останні були з негативною експресією щодо маркера p63. Однак експресія антиапоптотичного маркера bcl-2 була помірно виражена в цитоплазмі, що вказувало на захист «щифтикоподібних» клітин від елімінації шляхом апоптозу і підтримку існування популяції останніх. Даний тип епітелію, на нашу думку, є резервним і знаходиться у спокої.

Нарешті проведене дослідження внутрішньо-

часточкового відділу молочного ходу, оточеного рихловолокнистою сполучною тканиною з тонкостінними судинами типу капілярів і клітинними елементами плазмоцитарного виду. Гістологічно даний відділ описаний нами раніше як генеративна зона МЗ [ 7 ], в дистальній частині характеризувався вираженою багаторядністю розташування епітелію. Епітелій базальних відділів мав базофільні гіперхромні ядра округлої та овальної форми, оточені вузьким обідком еозинофільної цитоплазми. Ядра мали косий напрямок довгої вісі відносно базальної мембрани. Ближче до центральної вісі молочного ходу розміщувались клітини із світлозбарвленими базофільними ядрами, котрі мали одне або два гіпертрофованих ядерця та крайове розташування конденсованого хроматину. Навколишня цитоплазма набула світло-еозинофільного вигляду.

Нарешті, у внутрішній центральній частині молочного ходу, на гістологічних зрізах, визначались порожнини, в яких, без зв'язку із загальною клітинною популяцією, вільно розміщувались клітини-тіні з пікнотичним ядром базофільного та еозинофільного кольору.

Імуногістохімічна реакція даного відділу молочного ходу з маркером до р63 мала виражену внутрішньоядерну експресію в клітинах, розташованих на базальній мембрані. При цьому виявлено чітке контурування багаторядності ядер клітин відносно останньої. Це демонструє високу проліферативну активність базального епітелію і ознаку низького ступеню диференціювання. Вочевидь, це пов'язано з гормональною стимуляцією даної зони залози, при оваріоменструальному циклі жінки.

Негативну експресію щодо р63 мали клітини, розташовані ближче до просвіту протоки, але останні губили зв'язок із загальною клітинною популяцією та підлягали елімінації. Експресія  $\alpha$ -ста була вираженою не лише в цитоплазмі клітин, розташованих на базальній мембрані молочного ходу, а й в центральних відділах протоки між іншими клітинами. Причому чітко контурувалась відростата структура цитоплазми даних клітин, та оточення ними клітин зі зниклою експресією р63 ближче до центральної вісі просвіту протоки.

Нарешті, термінальні відділи молочних ходів, що мали найменший діаметр без просвіту, локалізувались серед пухкої сполучної тканини та жирової клітковини. Імуногістохімічна реакція з маркером р63, як і в попередніх відділах протоків, була позитивною лише в ядрах багатівідростчатих клітин з позитивною експресією маркера до гладком'язового актину в цитоплазмі. Причому останні розташовувались поміж клітинами з

дрібними насичено-базофільними ядрами, оточеними вузькою смужкою цитоплазми, що не мала вираженої гістохімічної специфічності. Маркер до bcl-2 мав активне експресування в останній.

### Висновки

1. Епітелій, що експресуючий  $\alpha$ -ста, містить гладком'язовий актин (міоепітелій), присутній як в синусовому відділі паренхіми молочної залози, так і в молочних протоках та ходах.
2. Імуногістохімічною особливістю міоепітелію є і внутрішньоядерна експресія р63.
3. Епітелій «резервного» типу молочної залози, що виявляється в молочних ходах, протоках, синусі залози виявляє експресію антиапоптотичного маркера bcl-2, запобігаючого елімінації останнього.

### Література

1. Алешин В.В. Женская половая система / В кн. Гистология/ Под ред. В.Г. Елисеева, Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. -[3-е изд. ] -М.: Медицина, 1983.-С.579
2. Барышников А.Ю. Иммунопатологические проблемы апоптоза / А.Ю. Барышников, Ю.В. Шишкин.-М.: Эдиторал УРСС, 2002.-320с
3. Боженко В.К. Оценка показателей клеточного цикла и апоптоза при раке молочной железы /В.К. Боженко, Е.А. Кудинова, Н.В. Мельникова [ и др. ]// Клинико-лабораторная диагностика. -2001.- №9.-С.32-33
4. Ермилова В.Д. Современные подходы в морфологической диагностике и прогнозировании рака молочной железы /В.Д. Ермилова, С.В. Петров //3-я Всероссийская школа-семинар по иммуногистохимической диагностике опухолей. - 2000.- Казань.
5. Зотов А.С. Мастопатия и рак молочной железы /А.С. Зотов, Е.О. Белик.-М.: МЕДпресс-информ, 2005.-с.7-11
6. Коколина В.Ф. Развитие молочной железы в процессе созревания репродуктивной системы /В.Ф. Коколина, М.А. Фомина // Рос.вестник акушера-гинеколога.-2006.-Т.6№3.-С.26-32
7. Ніколенко Д.Е. Морфологія молочної залози жінки репродуктивного віку / Д.Е. Ніколенко // Актуальні проблеми сучасної медицини. -Полтава, 2007.-Т.8.,Вип.4(24),ч.2.- С. 275-278.
8. Ніколенко Д.Е. Кариометрические особенности внутривидового рака молочной железы / Д.Е.Ніколенко // Современные проблемы экспериментальной и клинической онкологии:VIII конференция молодых онкологов с международным участием. Материалы конференции. К., 2007.-С.57
9. Пальцев М.А. Патологическая анатомия и молекулярная диагностика /М.А. Пальцев, Е.С. Северин, А.А. Иванов // Архив патологии, 2006, №4 - С.3-7
10. Пирс М. Гистохимия/ Пирс М. - М.: Медицина,1962.-962 с.
11. Серов С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С.В. Серов, Н.Т. Райхлин [ 2-е изд. ] Казань, 2000 – 288 с.
12. Терещенко В.П. Окремі рекомендації щодо покращення морфологічної діагностики з позицій доказової медицини / В.П.Терещенко, Л.В.Дерхтарьова, С.Г. Чичка [ та інш. ] // Світ медицини та біології.-Полтава, 2008.-№3.-С.88-91
13. Чумаков П.М. Функция гена p53: выбор между жизнью и смертью / П.М. Чумаков // Биохимия.-2000.-№65.-С. 34-47
14. Щелкунов С.И. Основные принципы клеточной дифференцировки / С.И. Щелкунов - М.,1977.-С.254
15. Mina J.Bissell, A. Rizki and J.Saira Mian Tissue architecture: the ultimate regulator of breast epithelial function / Mina J.Bissell // Current opinion in Cell Biology – 2003. - №15.- P.753-762
16. Shacklenon M. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell / M. Shacklenon // Nature.-200.-P.84-88.
17. Smit J.H. Mammary epithelial stem cells / J.H.Smit, J.Chepko//Res.in Techn.-2001.-V.52, №2. - P.190-203.
18. Yang A. P63 and p73: p53 mimics, menaces and more/ A.Yang, Mc Keon F.//Nat.Rev.Mol.Cell.Biol.- 2000.- V.1. - P 199-207
19. Willis S.N. Life in the balance: how BH 3-only proteins induce apoptosis / S.N.Willis, J.M.Adams - Curr Opin Cell Biol. – 2005. - V 17, №617. - P 97-102.

Реферат

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРЕНХИМЫ ПРОТОКОВ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЖЕНЩИНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Николенко Д.Е.

Ключевые слова: молочная железа, протоковая система, иммуногистохимия эпителия.

Цель исследования – определение иммуногистохимических особенностей паренхимы протоков молочной железы в покое. Материал: аутопсийная ткань молочной железы. Методы исследования: гистологические, гистохимические, иммуногистохимические (p63, bcl-2, α-sma). Выявлены особенности экспрессии данных маркеров в разных отделах протоковой системы молочной железы: экспрессия p63 и α-sma миоэпителием всех отделов протоков желез. bcl-2 экспрессируется резервным эпителием.

Summary

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE MAMMARY GLAND PARENCHYMAL DUCTS IN CHILDBEARING AGED WOMAN

Nikolenko D.Ye.

Keywords: mammary gland, ducts system, epithelial immunohistochemistry.

The purpose of the research is to define immunohistochemical characteristics of the ducts epithelium of mammary gland in rest. Materials: mammary gland's autopsy tissues. Methods: histological, histochemical, immunohistochemical (p63, bcl-2, α-sma). There have been found out the peculiarities of the markers' expression in the different parts of mammary glands.

УДК: 616 – 006.5/6 + 618.146 – 006 ] – 079.4 – 091.8

**Плitenь О.Н., Марковский В.Д., Яковцова А.Ф.**

**ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА ПРОЛИФЕРАЦИИ Ki-67 В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

Харьковский национальный медицинский университет

*Исследование экспрессии белка пролиферации Ki-67, показателя пролиферативного потенциала клеток, обнаруживает прямую зависимость между показателями его уровня активности и степенью клеточной и тканевой атипии многослойного плоского эпителия шейки матки. Обнаруженные показатели могут служить патоморфологическими критериями в дифференциальной диагностике эпителиальных дисплазий шейки матки, интраэпителиальной карциномы и инвазивного рака.*

Ключевые слова: шейка матки, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения, интраэпителиальная карцинома, рак, белок пролиферации Ki-67.

Рак шейки матки (ШМ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей женских половых органов и продолжает занимать одно из первых мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения. На величину показателя летальности от рака влияет выявление больных с запущенными формами данного заболевания. А своевременное выявление предраковых заболеваний и начальных стадий рака ШМ являются необходимым условием для их успешного лечения [2, 5].

В настоящее время большое значение приобретает анализ экспрессии иммуногистохимических (ИГХ) маркеров для выявления и интерпретации диспластичных клеток. Одним из таких маркеров гиперпролиферативного состояния, связанного с неопластической трансформацией, является белок Ki-67 (универсальный маркер для оценки клеточного цикла) [6 - 8, 10, 12].

Целью данного исследования явилось изучение экспрессии белка Ki-67 в неизменном мно-

гослойном плоском эпителии (НМПЭ) ШМ, в очагах дисплазий различной степени тяжести, в интраэпителиальной карциноме (CIS) и инвазивном раке (invCa).

**Материал и методы исследования**

Материалом для исследования послужили 120 образцов ткани ШМ с различной патологией эктоцервикса. Для диагностики поражений ШМ использовали критерии Гистологической классификации опухолей женской половой системы [3], в которой диспластические изменения различных степеней тяжести и преинвазивная карцинома объединены под названием плоскоклеточные интраэпителиальные поражения, подразделяющиеся на степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN): слабую (CIN I), умеренную (CIN II) и тяжелую (CIN III). Последняя включает в себя и рак in situ (преинвазивная карцинома, CIS). Плоскоклеточные карциномы подразделяют на ороговевающий и неороговевающий рак.

В препаратах, обработанных ИГХ методом и

\* Данная публикация является фрагментом комплексной научно-исследовательской работы ХНМУ «Разработка и внедрение эффективных методов и средств профилактики, диагностики и лечения важнейших заболеваний и травм» (0101U001900)

дополнительно окрашенных гематоксилином Майера [4], изучали интенсивность реакции с белком Ki-67 и удельный вес (УВ) клеток с положительной реакцией. Как положительную считали реакцию, проявлявшуюся коричневой окраской ядер клеток эпителиального пласта. Оценка ИГХ реакции основывалась на интенсивности окрашивания и распределении иммуноположительных клеток согласно рекомендациям других авторов по шкале : «-» – экспрессия отсутствует, «+» – слабая экспрессия, «++» – умеренная экспрессия, «+++» – интенсивное окрашивание [1, 9]. Интенсивность окрашивания также оценивали методом цитофотометрии путем определения оптической плотности (ОП).

#### Результаты и их обсуждение

В результате проведенного ИГХ исследования обнаружено, что в НМПЭ ШМ положительная реакция Ki-67 выявлялась только в отдельных ядрах клеток базального и парабазального слоя, интенсивность реакции была низкой или умеренной.

При CIN I клетки с положительной реакцией располагались преимущественно в парабазальном слое. В некоторых случаях встречались одиночные клетки с более слабо окрашенными ядрами в среднем и поверхностном слоях эпителия.

При CIN II клетки с положительной ядерной реакцией к Ki-67 занимали от 1/3 до 2/3 толщи эпителиального пласта ШМ. Для данной степени CIN характерным было увеличение числа Ki-67-положительных ядер в различных пластах эпителия, при этом основная масса клеток, содер-

жащих ИГХ метку, локализовалась в центральных отделах эпителиального пласта. В большинстве случаев интенсивность реакции была умеренной и высокой. Встречались отдельные случаи, в которых были низкими показатели интенсивности реакции и удельного веса клеток с положительной ИГХ реакцией Ki-67.

При CIN III диспластически измененные клетки с ядрами, положительно реагирующими на Ki-67, выявлялись во всех, преимущественно наружных, слоях эпителия, интенсивность реакции была умеренной и высокой. В некоторых случаях клетки базального слоя были Ki-67-отрицательными.

В случаях с CIS клетки с положительной ядерной реакцией к Ki-67 преимущественно высокой интенсивности выявлялись во всех слоях эпителиального пласта ШМ. В зонах, подозрительных на наличие микроинвазии, почти все ядра клеток были Ki-67-положительными с высокой интенсивностью реакции.

Локализация и интенсивность ИГХ реакции к Ki-67 при invCa варьирует в зависимости от степени дифференцировки. Так, в неороговевающем раке положительная ядерная реакция к Ki-67 выявлялась в большинстве клеток без определенной закономерности, тогда как в ороговевающем раке, в центральных отделах орогования Ki-67-положительные клетки чередовались с Ki-67-отрицательными.

Показатели УВ клеток с положительной ИГХ реакцией Ki-67 и ОП белка Ki-67 в ядре представлены на рис. 1 и рис. 2 соответственно.

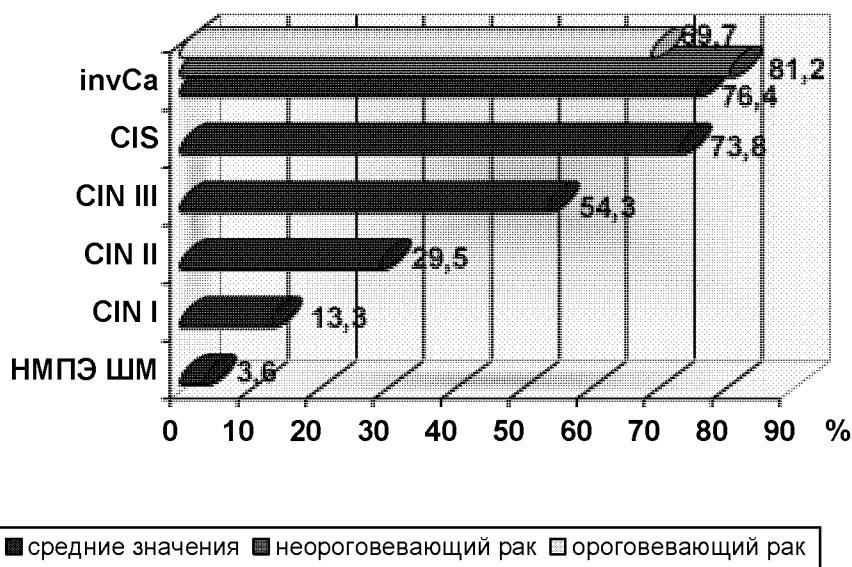


Рис. 1. Степень экспрессии Ki-67 в неизмененном многослойном эпителии и при различных стадиях канцерогенеза шейки матки (удельный вес клеток с положительной реакцией к Ki-67).

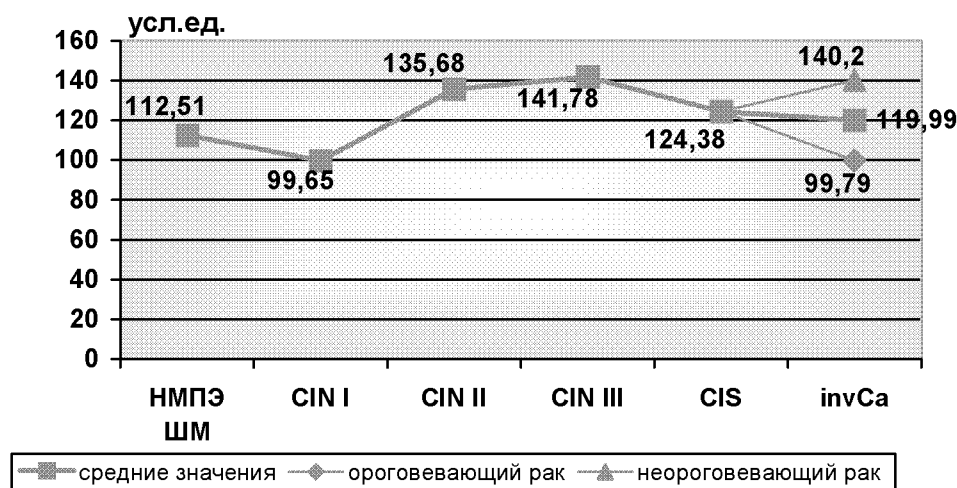


Рис. 2. Оптическая плотность Ki-67 в ядрах епітеліоцитів неізміненого многослойного епітелію і при різних стадіях канцерогенезу шийки матки.

Таким образом, в нашем исследовании при изучении показателей пролиферативного потенциала по уровню экспрессии Ki-67 было установлено стабильное повышение среднего значения УВ клеток с положительной реакцией к данному белку при увеличении степени поражения эпителия ШМ. Особенно существенной и статистически достоверной ( $p \leq 0,05$ ) была разница между НМПЭ ШМ и CIN I, CIN I и CIN II и между CIN II и CIN III. В то же время уровень этого показателя в группах CIN III, CIS и invCa не имел достоверных отличий. Наше исследование показало, что более высокие значения УВ клеток с положительной реакцией к Ki-67 среди invCa имеет неороговевающий рак, то есть опухоль с более низкой степенью дифференцировки (рис. 1).

Анализ интенсивности реакции с Ki-67 (рис. 2) показал: средняя ОП в CIN I оказалась ниже, чем в НМПЭ ШМ, что обусловлено, вероятно, тем, что в расчет принимались клетки с более слабо окрашенными ядрами в среднем и поверхностном слоях эпителия, наряду с более интенсивно окрашенными ядрами клеток базального и парабазального слоев. По мере утяжеления степени дисплазии показатель средней ОП увеличивается, достигая максимума при CIN III, однако различие в значениях между CIN II и CIN III статистически недостоверно. При CIS и invCa по сравнению с предшествующими группами отмечено снижение среднего значения данного показателя, объясняемое, скорее всего, не снижением экспрессии белка Ki-67, а его распределением в увеличенном в объеме ядре. При этом разница значений средней ОП между CIS и invCa статистически недостоверна, хотя, если принимать в расчет отдельные показатели неороговевающих и ороговевающих раков, то в этих случаях разница достоверна.

При анализе распределения Ki-67-положительных клеток нами выявлено стойкое

увеличение количества клеток в среднем и поверхностном отделах эпителия ШМ при прогрессии дисплазии от легкой до тяжелой степени, что, вероятно, является отображением степени нарушения процессов как пролиферации эпителиальных клеток, так и дифференцировки, что обусловлено нарушением регуляции клеточного цикла. Подобное мнение относительно повышения экспрессии Ki-67 при прогрессии диспластических поражений высказывали ряд авторов [11, 13], хотя в исследованиях этих авторов разница между экспрессией CIN II и CIN III была статистически незначительной [6, 8], что противоречит нашим результатам и данным подобного исследования, проведенным в Днепропетровской государственной медицинской академии Дороховой Е.В. [1].

#### Выводы

Нашим исследованием установлено, что умеренная экспрессия Ki-67 является специфическим индикатором CIN, тогда как высокая экспрессия является специфичным тестом для выявления CIS и invCa. Использование ИГХ исследования экспрессии Ki-67 в качестве подтверждающего теста позволяет подтвердить наличие диспластических процессов, выявить поражения ШМ с высоким риском дальнейшей прогрессии и может служить скрининговым показателем опухолей с «агрессивным поведением».

#### Литература

1. Дорохова О.В. Діагностичне та прогностичне значення експресії маркерів при диспластичних та непластичних процесах шийки матки (імуноморфологічні аспекти): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук.: спец. 14.03.02. «Патологічна анатомія» / О.В. Дорохова. – Дніпропетровськ, 2007. – 20с.
2. Королев В.С. Особенности заболеваемости и смертности женщин трудоспособного возраста от рака шейки матки / В.С. Королев, В.Я. Горбунов, Н.Н. Слюсарь // Здоровоохранение Российской Федерации. – 1999. – №1. – С. 29-31.
3. Международная гистологическая классификация опухолей. Гистологическая классификация опухолей женского полового тракта. – Женева, 1994.
4. Петров С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С.В. Петров, Н.Т. Райхлин. – Казань, 2004. – 288 с.

5. Фролова И.И. Иммуногистохимические исследования дискератоза и неопластических изменений экзоцервикса при гинекологической патологии / И.И. Фролова, Г.М. Местергази, В.Е. Радзинский [и др.] // Архив патологии. – 2002. – №6. – С. 23-26.
6. Al-Saleh W. Assessment of Ki-67 antigen immunostaining in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix: Correlation with the histological grade and human papillomavirus type / W. Al-Saleh, P. Delvenne, R. Greimers [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 1995. – V.104. – P. 154-160.
7. Agoff S.N. p16<sup>INK4a</sup> expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types / S.N. Agoff, P. Lin, J. Morihara [et al.] // Mod. Pathol. – 2003. – V.16. – P. 665-673.
8. Brown D.C. Ki-67 protein: the immaculate deception? / D.C. Brown, K.C. Gatter // Histopathology. – 2002. – V.40. – P.2-11.
9. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry / Dabbs D.J. – Churchill Livingstone, 2006. – 828 p.
10. Dunton C.J. Ki-67 antigen staining as an adjunct to identifying cervical intraepithelial neoplasia / C.J. Dunton, K.H. Van Hoven, A.J. Kovatich [et al.] // Gynecol. Oncol. – 1997. – V.64. – P. 451-455.
11. Panjkovic M. Ki-67 expression in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix / M. Panjkovic, T. Ivkovic-Kapic // Arch. Oncol. – 2006. – V.14. – P. 23-25.
12. Sahebali S. Ki-67 immunocytochemistry in liquid based cervical cytology: useful as an adjunctive tool? / S. Sahebali, C.E. Depuydt, K. Segers [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2003. – V.56. – P. 681-686.
13. Volgareva G.. Protein p16 as a marker of dysplastic and neoplastic alterations in cervical epithelial cells / G. Volgareva, L. Zavalishina, Y. Andreeva [et al.] // BMC Cancer. – 2004. – V.4, №1. – P. 51-58.

### Реферат

ЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ БІЛКА ПРОЛІФЕРАЦІЇ КІ-67 В ДИФЕРЕНЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ПЛОСКОКЛІТИННИХ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНИХ УРАЖЕНЬ І РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

Плітень О.М., Марковський В.Д., Яковцова А.Ф.

Ключові слова: шийка матки, плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження, інтраепітеліальна карцинома, рак, білок проліферації Кі-67.

Дослідження експресії білка проліферації Кі-67, показника проліферативного потенціалу клітин, виявляє пряму залежність між показниками його рівня активності та ступенем клітинної та тканинної атиpii багат шарового плоского епітелію шийки матки. Виявлені показники можуть служити патоморфологічними критеріями в диференціальній діагностиці епітеліальних дисплазій шийки матки, інтраепітеліальної карциноми та інвазивного раку.

### Summary

SIGNIFICANCE OF EXPRESSION OF KI-67 PROTEIN IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PAVEMENT INTRAEPITHELIAL LESIONS AND CANCER OF CERVIX UTERI

Pliten O.N., Markovskiy V.D., Yakovtsova A.F.

Key words: cervix uteri, squamous intraepithelial lesions, intraepithelial carcinoma, cancer, Ki-67 protein of proliferation.

The research of expression of protein Ki-67 as an index of proliferative potential of cells has revealed the direct dependence between indicators of its activity and degree of cellular and tissue atypism of multilayered pavement epithelium of the uterine cervix. These indices can serve as pathomorphological criteria for differential diagnostics of epithelial dysplasia of cervix uteri, intraepithelial carcinoma and invasive cancer.

УДК 616.32-007.272

**Слонецький Б.І., Шушкевич Ю.М., Максименко М.В**

**Лобанов С.М., Вербицький І.В.**

### ОКРЕМІ АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИКИ РЕПЕРFUЗІЙНИХ УШКОДЖЕНЬ ТОНКОЇ КИШКИ

Національна медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика,  
Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги

Експериментальна робота ґрунтується на результатах дослідження проведеного на 34 піддослідних тваринах (білі щури) у яких моделювали гостру артеріальну тотальну оклюзійну судинну недостатність кишечника та вивчали особливості розвитку реперфузійних змін, а також окремі напрямки їх корекції та особливості перебігу патологічного процесу.

Ключові слова: артеріальна оклюзія, гостра судина недостатність, реперфузія.

### Вступ

Розвиток новітніх технологій та сучасні досягнення фармацевтичної галузі все більше спонукають до пошуку неординарних підходів та рішень у поглибленні існуючих фрагментів складних процесів перебігу різноманітних захворювань, а також у встановленні в сучасних умовах окремих природних аналогій чи досить значних понять. Це торкається і проблеми гострих судинних уражень кишечника, адже лише глибокий аналіз експериментальних клінічних здобутків у пізнанні патологічного процесу сприяє вдосконаленню існуючих та розробці нових методів оперативних втручань [1,4,6].

Однією з складних проблем і надалі залишається оцінка реперфузійних змін за умови гост-

рої артеріальної оклюзійної недостатності кишечника, а також вдосконалення шляхів профілактики деструктивних змін [2,3,7]. Саме це і стало підставою до проведення даного експериментального дослідження.

Мета роботи, яка є фрагментом комплексної науково-дослідної тематики кафедри медицини невідкладних станів Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України (№ 0104V000257), полягає у дослідженні реперфузійних змін при розвитку гострої артеріальної тотальної оклюзійної судинної недостатності кишечника, а також у вивченні окремих напрямків їх корекції.



# Матеріали та методи дослідження

Експеримент виконано на 34 білих щурах, які утримувались у віварії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України відповідно до загальноприйнятих норм. Експериментальне дослідження проводили під наркозом. Виводили тварин із експерименту шляхом поглиблення наркозу, згідно етичних стандартів та діючих рекомендацій.

В залежності від характеру проведення експерименту піддослідних тварин розділили на дві групи. В обох групах тривалість тотальної ішемії кишечника, згідно розробленої моделі була 90 хвилинною. Оцінку особливостей розвитку реперфузійних змін тонкої кишки в обох групах проводили через 30, 60, 120, 240 хвилин. У піддослідних тварин другої групи, на відміну від контрольної, також проводили інфузійну терапію але в умовах змодельованої 2 годинної гіпотонії.

Для узагальнення кількісної оцінки ступеня альтеративних морфологічних змін у слизовій оболонці тонкої кишки були застосовані критерії запропоновані Chiu C.J. і співавторами [8]. Крім того, за допомогою окулярномікрометрії вимірювали висоту слизового шару, а також підраховували кількість крипт по окружності зрізу тонкої кишки.

В експерименті застосовували лабораторні, морфометричні та статистичні методи дослідження.

# Результати досліджень та їх обговорення

Поглиблений аналіз негативних тенденцій

щодо ушкоджень при гострій артеріальній тотальній оклюзії кишечника свідчить про відсутність швидкої та ефективної зворотності патологічного процесу внаслідок усунення оклюзійного фактору на відміну від інших органів та структур за умови подібності етіопатогенетичного чинника. Разом з тим, саме за експериментальних умов, на відміну від клінічних, є можливість встановити основні біологічні складові розвитку та профілактики поглиблення деструкції, і нерідко незворотності нозологічних захворювань з виключенням впливу супутньої патології.

Саме тому у відповідності до мети та враховуючи попередні результати [5] було проаналізовано особливості морфологічних ушкоджень тонкої кишки в умовах різних термінів ішемії. Однак для коректності проведення експериментальних досліджень гостру тотальну артеріальну 90 хвилину ішемію кишечника викликали наступним чином : у піддослідній тварини паравертибральним та заочеревиним доступом розсікаються тканини до обох основних артеріальних судин кишечника, охоплюють їх лігатурною петлею довгий кінець якої виводиться на задню поверхню тулуба, а через 5 діб проводиться затягування лігатурних петель.

Отримані результати (табл. 1) динаміки змін, які відбуваються у тонкій кишці засвідчили, що у контрольній групі піддослідних тварин після усунення оклюзуючого фактору в залежності від терміну реперфузії спостерігаються різного характеру тенденції.

Таблиця 1.  
Морфометричні ушкодження тонкої кишки в умовах реперфузії

| Термін уражень (хвилини) |     | Морфометричні критерії |                             |                           |                          |
|--------------------------|-----|------------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|
|                          |     | Кількість крипт        | Висота слизового шару (мкм) | Збереженість епітелію (%) | Бали за шкалою C.J. Chiu |
| Контроль                 |     | 157±5,1                | 527±19,3                    | 100                       | 0                        |
| Ішемія (90 хв.)          |     | 135±3,2                | 435±14,7*                   | 97±1,14                   | I                        |
| Реперфузія (хв.)         | 30  | 129±2,19*              | 452±8,14*                   | 93±1,04                   | I-II                     |
|                          | 60  | 121±2,74*              | 486±15,28                   | 89±2,1                    | II                       |
|                          | 120 | 101±3,57*              | 440±10,46*                  | 81±1,62                   | III                      |
|                          | 180 | 98±2,94*               | 429±11,62*                  | 78±2,09                   | IV                       |

Примітка. \* Показник достовірності відносно контролю склав  $p < 0,05$ .

При відновленні артеріального кровотоку кишечника через 30 хвилин було виявлено незначну негативну динаміку у зменшенні кількості крипт до 129±2,19 та у зростанні висоти слизового шару у порівнянні з ішемією з 435±14,7 мкм до 452±8,14 мкм. У подальшому протягом трьох годин спостереження було виявлено що агресивність перебігу реперфузії особливо проявляється протягом перших 2 годин про що засвідчили співставлення результатів отриманих через 120 хвилин (кількість крипт 101±3,57, висота слизового шару 440±10,46 мкм) та через 180 хвилин (кількість крипт 98±2,94, висота слизового шару 429±11,62 мкм).

Ці результати стали підставою до оцінки ефек-

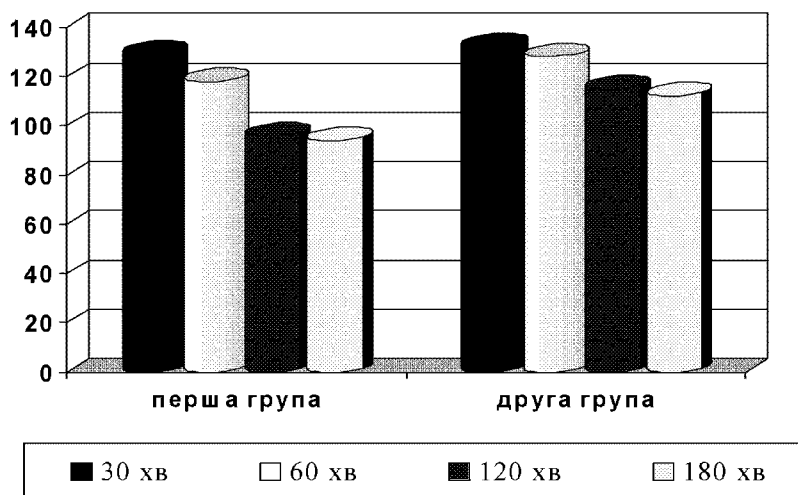
тивності внутрішньовенної інфузійної терапії, яка на відміну від контрольної групи, проводилась з корегованою протягом 2 годин гіпотонією.

Проведений аналіз досліджень (діаграма 1) виявив, що у піддослідних тварин другої групи даний підхід сприяв стабілізації патологічного процесу про що свідчить вірогідне ( $p < 0,05$ ) збереження кількості крипт через 120 хвилин - 118±1,36, тоді як в контрольній групі їх спостерігали у кількості 101±3,57. Однак і за цих умов було встановлено, що не дивлячись на позитивні тенденції факт негативного впливу реперфузії також спостерігали протягом перших 2 го Дослідження висоти слизового шару (діаграма 2) тонкої кишки у другій групі виявило суттєву різницю у регі-

онарній первинній реакції особливо протягом перших 60 хвилин на що вказує її зростання до  $486 \pm 15,28$  мкм у піддослідних тварин контрольної групи,

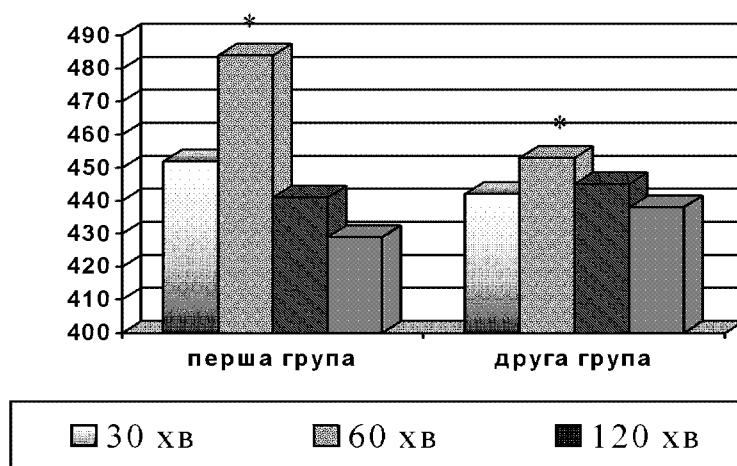
тоді як у другій групі це становило лише  $486 \pm 12,24$  мкм

Діаграма 1 Кількість крипт слизової оболонки тонкої кишки у піддослідних тварин в умовах реперфузії.



Примітка: \* показник достовірності відносно першої групи склав  $p < 0,05$ .

Діаграма 2 Висота слизового шару (мкм) тонкої кишки у піддослідних тварин в умовах ішемії та реперфузії.



Примітка: \* показник достовірності відносно першої групи склав  $p < 0,05$ .

Щодо ефективності протягом 2 годин корегованої гіпотонії у піддослідних тварин другої групи засвідчили і результати збереження епітелію та його оцінки за шкалою Chiu C.J. і співавторами [8]. Згідно якої має місце його збереження яке чітко відстежується вже навіть через 60 хвилин і складає лише I бал, а через 120 хвилин лише II бали, тоді як у контрольній групі ця тенденція відповідно склала для 60 хвилин II бали, а для 120 хвилин III бали.

### Висновки

Таким чином, отримані результати свідчать, що усунення оклюзуючого фактора при гострих судинних оклюзійних ураженнях кишечника зде-

більшого супроводжується агресивністю реперфузії протягом перших двох годин, а одним з напрямків профілактики прогресуючої деструкції кишечника може бути корегована патогенетично обґрунтована гіпотонія хоча б протягом перших двох годин після відновлення артеріального кровотоку кишечника.

### Література

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения) / Биленко М.В. – М., 1989. – 368 с.
2. Давыдов Ю.А. Ишемическая болезнь кишечника / Давыдов Ю.А. – Ярославль, 1994. – 250 с.
3. Козаченко А.В. Нарушение мезентериального кровообращения как проблема неотложной хирургии / Козаченко А.В. // Медицина неотложных состояний. – 2007. - № 4 (11). – С. 57 – 60.

4. Луканов В.В. Трудности диагностики острых сосудистых заболеваний брюшной полости / В.В. Луканов, И.Г. Фомина, З.О. Георгадзе, О.В. Кавешникова // Клинич. медицина. - 2005. - Т. 83. - № 5. - С. 61-65.
5. Слонетский Б. И. Шляхи профілактики реперфузійних уражень тонкої кишки при гострому порушенні мезентеріального кровообігу / Б.І.Слонетський, М.В.Максименко, С.П.Трофіменко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2007. - № 1 – 2. - С. 160 – 162
6. Acosta S. Acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery: a prospective study in a well defined population / S.Acosta, M.Bjorck // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2008. - V.26, № 2. - P. 179 – 183.
7. Chang J.B. Mesenteric ischaemia: acute and chronic / J.B.Chang, T.A.Stein // Ann. Vasc. Surg. - 2008. - V. 17. - P. 323 – 328.
8. Chiu C.J., McArdle A.H., Brown R.S. et all. Intestinal mucosal lesions in low-flow states. A morphological, hemodynamic and metabolic reappraisal // Arch. Surg.- 1970. - V.101. - P.478-483.

### Реферат

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ РЕПЕРфуЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ТОНКОЙ КИШКИ

Слонетский Б.И., Шушкевич Ю.Н., Максименко М.В Лобанов С.Н., Вербицкий И.В.

Ключевые слова: артериальная окклюзия, острая сосудистая недостаточность, реперфузия.

Експериментальна робота ґрунтується на результатах дослідження виконаного на 34 підопитних тварин (білі миші) в яких моделювали гостру артеріальну тотальну оклюзійну судинну недостаточність кишечника і вивчали особливості розвитку реперфузійних змін, а також деякі напрямки їх корекції і особливості протікання патологічного процесу.

### Summary

SOME ASPECTS IN PREVENTION OF REPERFUSION DAMAGES OF SMALL INTESTINE.

Slonetsky B.I., Shushkevich Y.N., Maksimenko M.V., Lobanov S.N., Verbitskiy I.V.

Key words: arterial occlusion, acute vascular insufficiency, reperfusion.

Experimental work rests on the results of research carried on 34 test animals (white rats) subjected to acute arterial total occlusive vascular insufficiency of the small intestine and focuses on the characteristics of the development of reperfusion changes as well as some approaches in their correction and the distinct features of the pathological course.

## **ГУМАНІТАРНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ ТА ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ**

УДК 378.147:378.4:61:53:577

*Доценко В.І., Ткаченко Ю.П., Тронь Н.В.*

### **РОЗРОБКА ТА ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ ЕЛЕКТРОННОГО ТЕСТУВАННЯ ПРИ ВИКЛАДАННІ МЕДИЧНОЇ ТА БІОЛОГІЧНОЇ ФІЗИКИ**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*У статті розглянуто питання розробки та впровадження системи електронного тестування при викладанні медичної та біологічної фізики. Зроблений висновок, що електронне тестування є одним із перспективних напрямів вдосконалення вищої освіти.*

Ключові слова: електронне тестування, медична фізика, біологічна фізика.

Утворення глобального інформаційного простору є найбільш характерною рисою розвитку сучасного суспільства. Невід'ємною і важливою частиною пов'язаних з цим процесів є інформатизація освіти. Використання нових інформаційних технологій в процесі навчання є одним з основних шляхів підвищення якості вищої освіти, що відкриває можливості для оновлення змісту навчання і методів викладання, а також для розширення доступу до вищої освіти.

Сучасні інформаційні технології відкривають доступ студентам до нетрадиційних джерел інформації (Інтернет), підвищують ефективність самостійної роботи (різноманітні тестові системи), дозволяють реалізувати принципово нові форми і методи навчання (дистанційне навчання, екстернат та ін.). [5, 6, 7].

Використання нових інформаційних технологій дозволяє посилити інтелектуальні можливості студентів, створюючи умови для активізації їх пізнавальної діяльності. В той же час слід зазначити, що впровадження в навчальний процес інформаційних технологій вимагає проведення величезної роботи по професійному зростанню викладачів, оновленню змісту освітніх програм, їх структури, адаптованих до нових технологій навчання, виховання і розвитку особистості студентів. [1, 3].

Головним показником якості освітнього процесу є компетентісний рівень студента, який можливо визначити за допомогою різних методів контролю. Одним з перспективних напрямів вдосконалення вищої освіти на базі використання су-

часних інформаційних технологій є створення і застосування електронних тестів[4]. Їх застосування дозволяє зробити ефективнішим контроль студентів на усіх видах занять, дати можливість проводити студентам самоконтроль. Особливу значущість ця методика оцінки рівня знань отримала у зв'язку з впровадженням бально-рейтингової системи оцінки учбових знань студентів (Болонський процес) і розвитком системи дистанційного навчання. [2, 11].

Застосування сучасних методів контролю пояснюється необхідністю і потребою сучасної системи освіти, оскільки вживаний більшістю традиційний усний або письмовий контроль знань студентів не відповідає сучасним вимогам навчального процесу. Проблеми технічного характеру, що виникають при впровадженні в навчальний процес електронних тестів, пов'язані з процесом створення тестових матеріалів в електронній формі і їх застосуванням.

Електронне тестування як метод контролю має цілий ряд переваг перед іншими способами визначення рівня знань студентів. [8-10]. Воно дозволяє: по-перше, за порівняно короткий час перевірити більший (в порівнянні з іншими формами контролю) об'єм матеріалу за одне заняття; по-друге, ставить студентів в рівні умови, оскільки вони працюють з однаковим за об'ємом і змістом навчальним матеріалом; по-третє, виключає суб'єктивність в оцінці якості засвоєння знань; по-четверте дає можливість викладачеві оперативно здійснювати моніторинг процесу засвоєння навчального матеріалу практично на будь-якому

етапі навчання; по-п'яте, перевірити знання студентів практично з усіх основних питань дисципліни; по-шосте, здійснювати запуск теста на будь-якому персональному комп'ютері, причому створення і використання електронних тестів не вимагає від викладача і студента глибоких знань програмування.

У зв'язку з цим на кафедрі біофізики розроблена система електронного тестування, головні риси якої представлені в цій статті.

Створення системи комп'ютерного тестування включає організацію і вирішення наступних завдань:

1. Розробка процедури тестування як виду учбової діяльності.

2. Наявність єдиного програмного забезпечення (програми конструктора тестових завдань, бази тестів і програми процедури тестової перевірки і аналізу результатів):

- конструктор тестових завдань (програма введення нового завдання в базу тестів);
- програма формування теста (програма відбору тестових завдань з бази тестів по дисципліні, наприклад, по рівню складності);
- програма тестування (локальна і мережева; програма, що забезпечує пред'явлення певної кількості тестових завдань студентові на моніторі за певний період часу або роздрук теста на бланку);
- протокол тестування для студента (документ-роздрук оцінки, з можливим пред'явленням завдань з неправильними відповідями);
- аналіз і статистику результатів тестування для викладача.

3. Створення, поповнення і вдосконалення бази тестів по відповідній дисципліні.

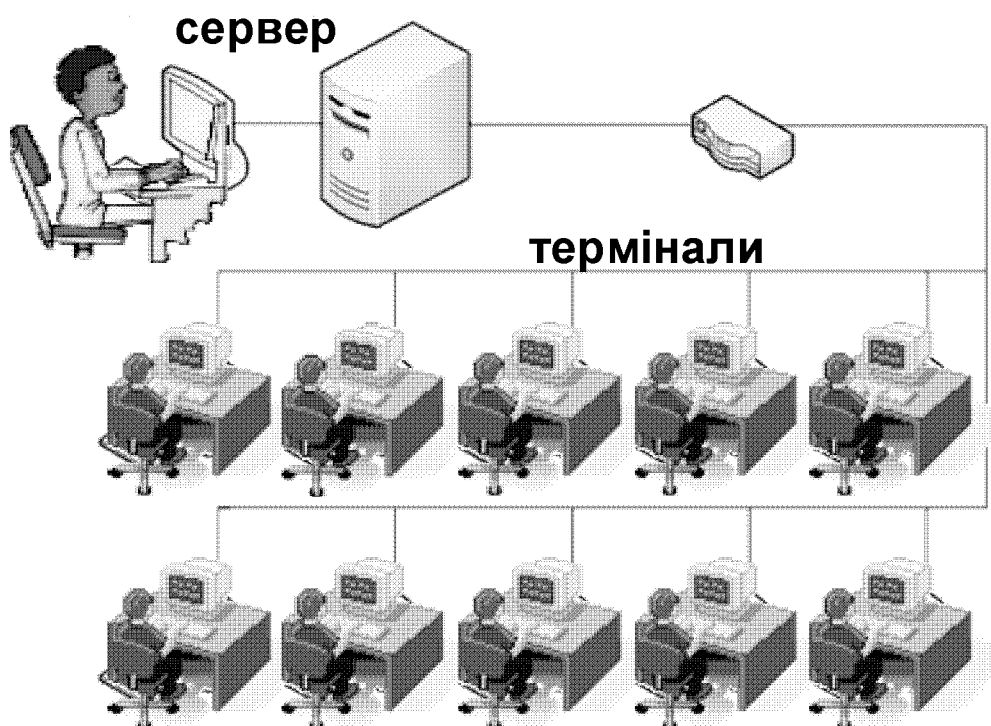
Щодо зазначеного вище комплекту програм, то слід відмітити, що зараз в системі Інтернет існує декілька таких програм, які безкоштовно або за досить невеликі кошти можливо отримати у власне користування. Крім того, маючи елементарні програмні навички, такі програми досить просто розробити самотужки.

Ми використовували готовий комплект програм, який адаптували до наших конкретних потреб. Ця програма дозволяє працювати з вісьмома типами завдань: одиничний вибір з декількох варіантів відповідей, множинний вибір з декількох варіантів відповідей, встановлення порядку послідовності, встановлення відповідності, вказівка істинності або помилковості тверджень, ручне введення числа, ручне введення тексту, вибір місця на зображенні. При конструюванні

тестів можна використовувати будь-яку кількість будь-яких типів завдань. Програма підтримує декілька режимів: навчальний, штрафний і вільний. У навчальному режимі тестованому виводяться повідомлення про його помилки, може бути показане пояснення до завдання. У штрафному режимі за невірні відповіді у тестованого віднімаються бали і можна пропустити завдання (бали не додаються і не віднімаються). У вільному режимі тестований може відповідати на питання в будь-якій послідовності, переходити (повертатися) до будь-якого питання. При правильному відборі контрольного матеріалу зміст теста може бути використаний не лише для контролю, але і для навчання. Використання тестових завдань в автоматизованих контрольно-навчальних програмах дозволяє випробовуваному самостійно виявляти пропуски в структурі своїх знань і вживати заходів для їх ліквідації. У таких випадках можна говорити про значний навчальний потенціал тестових завдань, використання якого стане одним з ефективних напрямів практичної реалізації принципу єдності і взаємозв'язку навчання і контролю. При включенні навчального режиму студент отримує інформацію про свої помилки і вірні відповіді, або навіть пояснення зроблених помилок, у яких після кожної відповіді виводиться відповідне повідомлення, у разі помилки доповнене правильною відповіддю. Крім того окрім тестуючої частини можливе введення в програму теоретичного матеріалу, що містить в наявному вигляді відповіді на усі питання. Слід зазначити, що такий варіант тестування значно складніший при його розробці.

На малюнку 1 представлена конфігурація комп'ютерного класу для електронного тестування, яка містить сервер викладача і термінали для студентів.

Така конфігурація дозволяє організувати як локальне так і мережеве тестування. За наявності комп'ютерної мережі можна організувати централізований збір і обробку результатів тестування. Результати виконання завдань виводяться студенту на його комп'ютер і одночасно відправляються викладачу на сервер у спеціальний модуль журналу тестової програми, а викладач може оцінити або проаналізувати їх в будь-який слушний для нього час. Так само можна організувати роздачу тестів студентам через мережу, тоді відпадає необхідність кожного разу копіювати файли тестів на усі комп'ютери, тобто усі тестові завдання зберігаються виключно на сервері, що важливо з точки зору збереження таємниці тестових завдань.

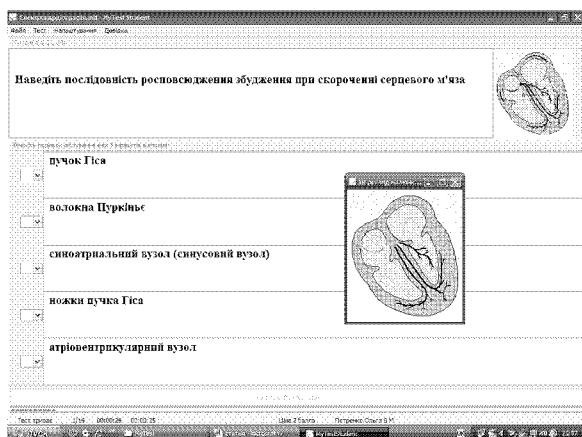


Мал. 1 Конфігурація класу для електронного тестування.

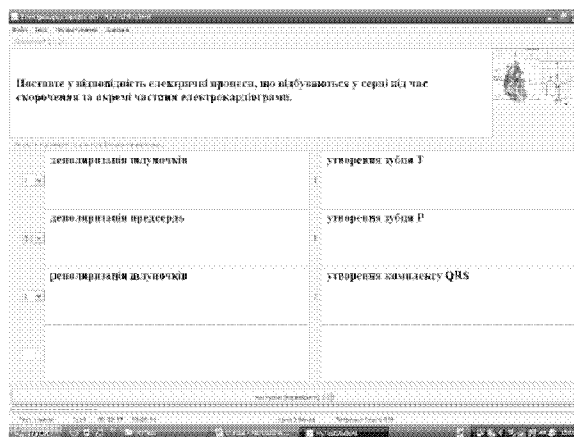
Нижче наведені декілька прикладів із створених нами тестових завдань по темах «Фізичні основи електрокардіографії» та «Геометрична та хвильова оптика», які наочно демонструють різноманітні можливості запропонованої системи електронного тестування. На малюнку 2 представлені скріншоти окремих тестів, що відповідають деяким із наведених вище типів завдань: малюнок 2а – встановлення порядку послідовності, малюнок 2б - встановлення відповідності, малюнок 2в - множинний вибір з декількох варіантів відповідей, малюнок 2г - одиночний вибір з декількох варіантів відповідей, ма-

люнок 2д - вибір місця на зображенні.

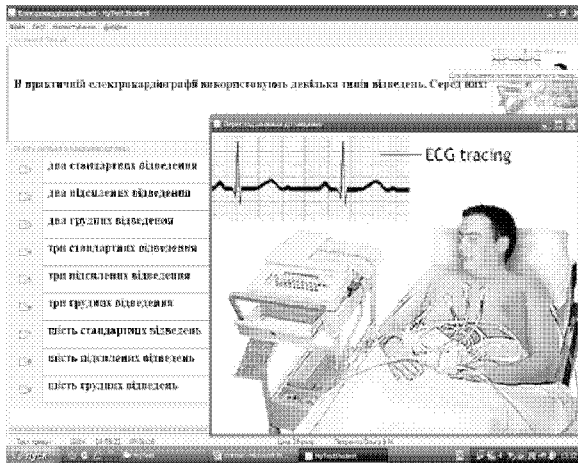
На малюнку 3 показаний скріншот заключного кадру тестового завдання, а саме представлення результату тестування, як воно виводиться на монітор студента. Видно, що студент отримує не тільки оцінку своїх знань, а і відсоток правильних відповідей, а також відсоток набраних балів із максимально можливої кількості. Ці відсотки можуть не співпадати тому, що кожне конкретне тестове завдання може давати в загальну кількість балів різну величину, тобто валідність конкретного завдання залежить від міри його складності



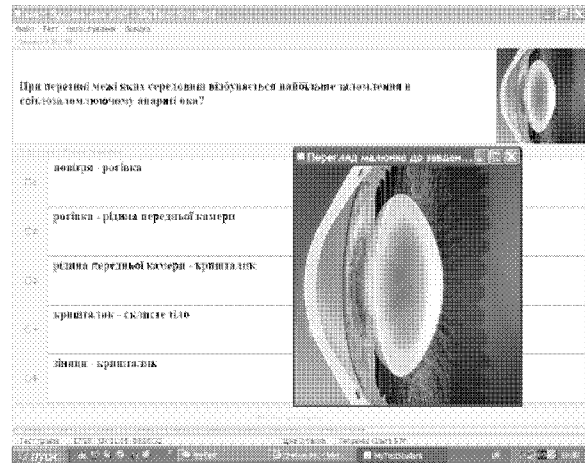
Мал. 2а



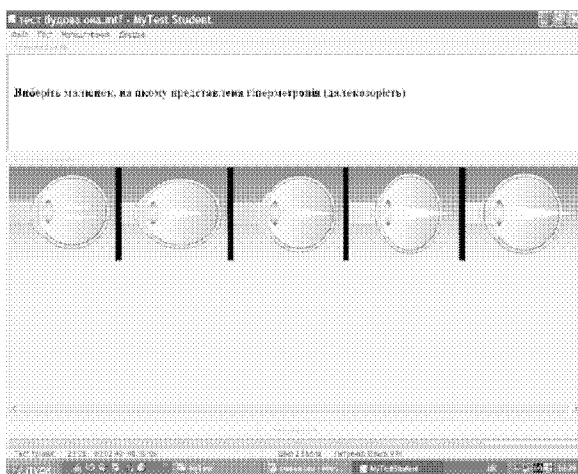
Мал. 2б



Мал. 2в



Мал. 2г



Мал. 2д

Малюнок 2а – приклад тесту на встановлення порядку послідовності

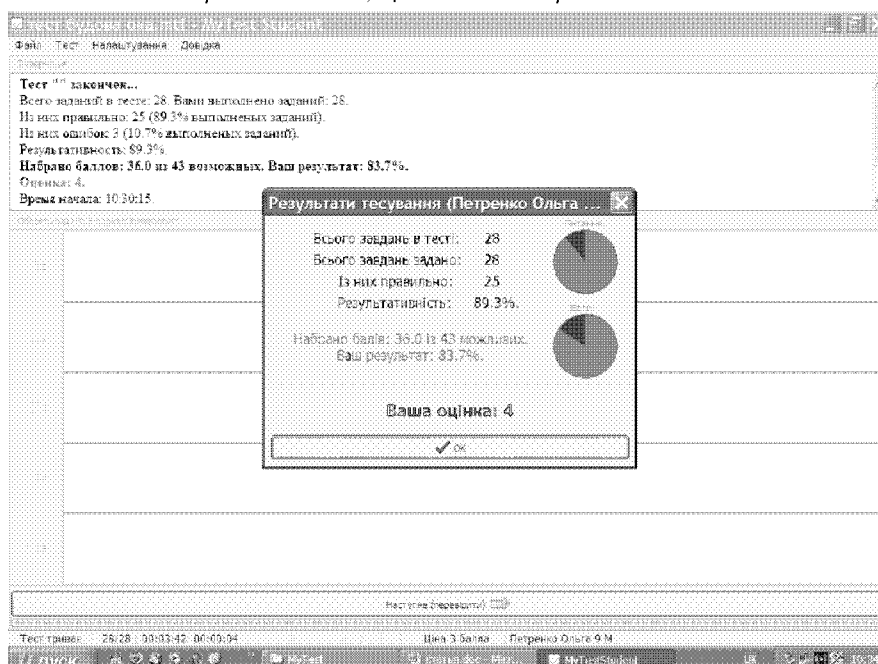
Малюнок 2б – приклад тесту на встановлення відповідності

Малюнок 2в – приклад тесту на множинний вибір з декількох варіантів відповідей

Малюнок 2г – приклад тесту на одиночний вибір з декількох варіантів відповідей.

Малюнок 2д – приклад тесту на вибір місця на зображенні.

Мал. 2 Приклади тестів, що відповідають різним типам завдань



Малюнок 3 - представлення результатів тестування

У тесті має бути більше завдань середньої складності і дещо менше відверто легких або важких завдань. Якщо тест дуже важкий, то студенти частіше вимушені здогадуватися яка відповідь правильна. Але чим частіше вони удаються до здогадки, тим більше розподіл результатів тесту наближається до випадкового. Тому придатність тесту для оцінки усієї кількості студентів буде тим нижча, чим складніший тест. У легкому тесті учні здогадуються рідко, їх відповіді стійкі, але майже немає відмінностей між випробовуваними. Якщо десять чоловік в групі отримують "відмінно", така оцінка не дозволяє розрізняти, хто з цих десяти краще, а хто дещо гірше знає предмет. Розрізняючи здатність тим вища, чим менше однакових оцінок. Шкала теста має бути чутливою до індивідуальних відмінностей. В зв'язку з цим в програмі створення тестів передбачена можливість варіації загальної оцінки від 100 бальної системи до 5 бальної. Так, наприклад, для проведення підсумкового модульного контролю дуже зручно встановити максимальну оцінку виходячи з 80 балів.

Таким чином застосування електронного тестування є достатньо ефективним на всіх етапах підготовки студентів, оскільки воно може використовуватися для діагностики початкового рівня компетенції студентів, проміжної або підсумкової атестації, визначення рівня залишкових знань, виявлення і відсівання слабо підготовлених студентів, відбору найбільш підготовлених. Крім того це ефективно і для оцінки діяльності викладача, тому що результати тестування є найважливішим показником якості навчання студентів. Разом з цим робота студентів з комп'ютерними тестами сприяє кращому освоєнню комп'ютера як інструменту учбової діяльності, привчає до самостійної роботи і самоконтролю.

Все це без сумніву дозволяє вважати електронне тестування одним з перспективних напрямів вдосконалення вищої освіти, розвиток якого ра-

зом із іншими електронними технологіями дозволить підняти інформатизацію освіти на більш високий щабель, оскільки формування компетентностей вимагає створення певних учбових ситуацій, які можуть бути реалізовані в спеціальних навчальних середовищах, що дозволяють викладачу моделювати і здійснювати ефективний контроль за діяльністю студента.

### **Література**

1. Артемчук Л.М. Впровадження комп'ютерного тестування у навчальний процес медичних ВУЗів. / Л.М.Артемчук, І.Є.Булах, І.С.Алексійчук. //Тезиси міжнародної конф. "Современные проблемы дидактика высшей школы". - Донецьк, 1997. - С.89-90.
2. Докучаева В.В. Теоретико-методологічні засади проектування інноваційних педагогічних систем : дис... д-ра пед. наук: 13.00.01 / Луганський національний педагогічний ун-т ім. Тараса Шевченка. — Луганськ, 2007. — 481 с.
3. Захарова И.Г. Информационные технологии в образовании. Учеб. пособие для студ. высш. пед. учеб. заведений. — М.: Издательский центр "Академия", 2003. — 225 с.
4. Кадемія М. Ю. Формування професійних знань учнів профтехучилищ засобами мережних комунікацій : автореф. дис... канд. пед. наук: 13.00.04 / Інститут педагогіки і психології професійної освіти АПН України. — К., 2004. — 20 с.
5. Кручинина Г.А. Новые информационные технологии в учебном процессе. Мультимедийные обучающие программы: Дидакт. материалы к прак.занятиям и творческой работе студентов / ННГУ им. Н.И. Лобачевского; Кафедра педагогики и управления образоват. системами.-Н.Новгород, 2000. — 48 с.
6. Неприков А.А. Применение электронных средств контроля знаний в дистанционном обучении и анализ ограничений в их использовании // Современные проблемы информатизации. IV Международная электронная науч. конф. — Воронеж : ИПЦ ВГПУ, 1999. — С. 5-6.
7. Передерій В.Г. Методологічні принципи реформування підготовки медичних та фармацевтичних кадрів в Україні у контексті Болонського процесу / В.Г.Передерій, Белан С.М., І.Є.Булах, Гулько С.М. [та ін. ] : навчальна програма. - К., 2004.- 10 с.
8. Собко Р.М. Форми навчання з використанням ЕОМ та їх зв'язок з інтеграцією знань учнів / Р.М.Собко // Наукові записки Національного пед. ун-ту ім.М.П.Драгоманова. — 1999. — Ч.1.— С. 152 - 158.
9. Собко Р.М. Формування комп'ютерної культури: інтегративний підхід / Р.М.Собко // Педагогіка і психологія професійної освіти. — 1999. — №1. — С. 159 - 162.
10. Швед О.М. Вплив комунікативних особливостей студентів на ефективність навчання у вищому навчальному закладі: Дис... канд. психол. наук: 19.00.07 / Прикарпатський ун-т ім. Василя Стефаника. — Івано-Франківськ, 2004. — 279арк. — Бібліогр.: арк. 209-232.
11. Magee J.H. Validation of medical modeling & simulation training devices and systems.Stud Health Technol Inform. — 2003.- №94. — P.96-98.

### **Реферат**

РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ СИСТЕМЫ ЭЛЕКТРОННОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПРИ ПРЕПОДАВАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ

Доценко В.И., Ткаченко Ю.П., Тронь Н.В.

Ключевые слова: электронное тестирование, медицинская физика, биологическая физика.

В статье рассмотрен вопрос разработки и внедрения системы электронного тестирования при преподавании медицинской и биологической физики. Сделан вывод, что электронное тестирование есть одним из перспективных направлений усовершенствования высшего образования.

### **Summary**

THE DEVELOPMENT AND INTRODUCTION OF ELECTRONIC TESTING SYSTEM IN TRAINING COURSE ON MEDICAL AND BIOLOGICAL PHYSICS

Dotsenko V.I., Tkatchenko Yu.P., Tron N.V.

Key words: electronic testing, medical physics, biophysics.

The paper throws light upon the problems dealing with the development and introduction of electric testing system in the training course on medical physics, biophysics. It has been concluded the electronic testing seems to be very promising approach in improving control techniques.



УДК [616.1/4:614.25]–084

**Ждан В.М., Шилкіна Л.М., Борисова З.О.,  
Штомпель В.Ю., Бабаніна М.Ю., Волченко Г.В.**

### **АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ В ПРОГРАМАХ ПІДГОТОВКИ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ**

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м.Полтава

*В статті висвітлено основні напрямки підвищення результативності превентивної роботи закладів охорони здоров'я. Підкреслено важливе значення навчання сімейних лікарів аспектам профілактичної медицини для ефективного впровадження їх у практику.*

Ключові слова: профілактична медицина, сімейний лікар, фактори ризику, здоровий спосіб життя.

Рівень розвитку профілактичної медицини, активне впровадження превентивних програм в практику в значній мірі визначають стан здоров'я населення. Втілювати в життя профілактичні заходи мають, перш за все, сімейні лікарі, оскільки тісно і постійно спілкуються зі своїми пацієнтами.

В сучасних навчальних програмах підготовки лікаря загальної практики особливе значення надається формуванню навичок діагностики та модифікації факторів ризику найбільш поширених хронічних неінфекційних захворювань (ХНІЗ) та консультування пацієнтів з питань здорового способу життя. Обізнаність лікарів первинної ланки в аспектах превентивної медицини має призвести до зниження розповсюдженості основних хронічних хвороб. Головними чинниками захворюваності і смертності у світі за даними ВООЗ визначають: паління тютюну, високий артеріальний тиск, зловживання алкоголем, високий рівень холестерину, ожиріння, недостатнє споживання фруктів і овочів, гіподинамію, вживання наркотиків, небезпечний секс, дефіцит заліза. Такі чинники лежать в основі виникнення багатьох хронічних хвороб: серцево-судинних, хронічних неспецифічних захворювань легень, онкологічних, цукрового діабету, ВІЛ/СНІДу та ін. Це свідчить про існування спільності етіопатогенетичних ланок різних захворювань, контроль за якими має надзвичайно важливе профілактичне значення. Ефективність багатофакторної профілактики в значній мірі залежить від самого пацієнта. Адже тільки він добровільно може змінити свій спосіб життя і модифікувати дієтичні звички, паління, вживання алкоголю, малорухомий спосіб життя. Але є і такі чинники, що мають спадковий характер і вважаються незворотними, та і їх можна змінити шляхом медикаментозного втручання (наприклад, спадкова холестеринемія). Тому дуже важливе значення для одержання позитивних результатів профілактики у пацієнтів має допомога компетентного лікаря-консультанта. Лікар повинен виявляти певні ризики для здоров'я, які можуть спричинити захворювання, і своєчасно застосовувати ефективні заходи щодо корегування будь-якого відхилення від здорової поведінки і доброго здоров'я.

Досягнути основної мети профілактики можливо лише об'єднаними зусиллями. Вони повинні включати і політику суспільного здоров'я, законодавство та організаційні заходи в таких важливих галузях, як боротьба з палінням, алкоголізмом, впровадженням здорового харчування, безпека на робочих місцях, освітня робота з на-

селенням, спрямована на заохочення людей підтримувати й зміцнювати здоров'я внаслідок заміни шкідливих звичок на такі, що сприяють здоров'ю.

Профілактичні стратегії можуть бути спрямованими на все населення в цілому або на групи людей з високим ризиком певного захворювання. Стратегія високого ризику, як правило, домінує у медичних підходах до профілактики. Проте, щоб бути ефективною, вона має відстежувати статус ризику всього населення. Профілактична робота сімейного лікаря повинна включати наступні напрямки:

- оцінка індивідуального ризику, тобто визначення тих звичок та моделей поведінки, які складають або визначають персональний ризик для здоров'я, а також оцінка імовірності наслідків для здоров'я дії цих факторів. Це може включати, наприклад, опитування щодо сімейної схильності пацієнта до захворювання; реєстрацію шкідливих звичок; вимірювання росту і маси тіла, артеріального тиску, рівня холестерину. Враховуючи багатофакторну етіологію ХНІЗ, при оцінці здоров'я слід брати до уваги всі взаємопов'язані ризики;

- оцінка ризику повинна супроводжуватися практичними порадами про те, як контролювати взаємопов'язані ризики. Так, під час вимірювання зросту і маси тіла пацієнт потребує поради стосовно харчування (споживання калорій) і фізичної активності (витрачання калорій); при вимірюванні артеріального тиску він повинен одержати поради щодо факторів, які впливають на його підвищення (вживання алкоголю і солі, ожиріння, недостатня фізична активність). Поради мають бути індивідуальними;

- пропагування здорового способу життя і надання допомоги пацієнтам у зміні моделі поведінки щодо харчування, вживання алкоголю, фізичної активності, паління та інших звичок є провідним завданням. Навички проведення бесід надто важливі при контактах з людьми, які мають згубні звички;

- раннє виявлення асимптоматичних станів за допомогою відповідних тестів (наприклад, вимірювання артеріального тиску, мануальне ректальне обстеження тощо), а також пропаганда профілактичних обстежень і переконання пацієнтів в необхідності участі в організованих скринінгах;

- своєчасне адекватне лікування або направлення пацієнтів до спеціаліста.

Слід пам'ятати, що працівники охорони здоров'я, здійснюючи профілактичні заходи серед

здорових осіб (чи серед тих, хто вважає себе здоровими), несуть етичну відповідальність за максимальну ефективність профілактики і мінімальну можливість зворотнього ефекту, що завдає шкоди. Так, не можна пропонувати будь-які заходи без наявності остаточних доказів їхньої ефективності щодо зниження захворюваності і смертності або поліпшення якості життя. Працівники охорони здоров'я повинні дати право пацієнту бути цілком інформованим про можливу обмеженість тестів і небезпеку процедур, а також право приймати рішення стосовно погодження чи відмови від заходів, що пропонуються. Під час будь-якої бесіди поради мають бути такими, щоб пацієнти не вважали їх диктаторськими, а відчували, що вони повністю відповідають їхнім особливостям.

Більшість ХНІЗ можна попередити, знаючи і коригуючи фактори, які самі по собі не спричиняють захворювань, але окремо або в комбінації збільшують імовірність ризику їх виникнення.

#### **Реферат**

АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ В ПРОГРАММАХ ПОДГОТОВКИ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

Ждан В.Н., Шилкина Л.Н., Борисова З.А., Штомпель В.Ю., Бабанина М.Ю., Волченко Г.В.

Ключевые слова: профилактическая медицина, семейный врач, факторы риска, здоровый способ жизни.

В статье освещены основные направления повышения результативности превентивной работы заведений охраны здоровья. Подчеркнуто важное значение обучения семейных врачей аспектам профилактической медицины для эффективного внедрения их в практику.

#### **Summary**

ASPECTS OF PREVENTIVE MEDICINE IN FAMILY DOCTOR POST-GRADUATE CURRICULA

Zhdan V.M., Shylkina L.N., Borisova Z.A., Shtompel V.Yu., Babanina M.Yu., Voltchenko G.V.

Key words: preventive medicine, family doctor, risk factor, health life style.

The paper focuses on main approaches in increasing the effectiveness of preventive health care by the medical institutions. There has been emphasized on the future family doctors should be trained well to introduce preventive health care into their medical practice.

Одними лікувальними заходами неможливо змінити тривожну ситуацію в країні щодо захворюваності і смертності від ХНІЗ. Тільки проведення широких профілактичних втручань, зниження рівня ризику цих захворювань серед населення, загальні заходи зміцнення здоров'я можуть переломити її. Для цього необхідна спільна робота немедичних і медичних структур, перебудова медичної освіти з урахуванням навчання принципам профілактики і здорового способу життя.

#### **Література**

1. Ждан В.М. Морально-етичні проблеми проведення клінічних досліджень / В.М.Ждан, Л.М.Шилкіна, В.Ю.Штомпель // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2008. – Т.8, № 4. – С.181-182.
2. Лисенко Г. Профілактичні програми в практиці сімейного лікаря / Г.Лисенко, Л.Хіміон // Ліки України. – 2005. – № 1. – С.5-8.
3. Сімейна медицина: психологічні аспекти діагностики, профілактики, лікування хворих / [І.С.Вітенко, О.С.Чабан, О.О.Бусло]; за ред. І.С.Вітенка. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 186 с.
4. Сіренко Ю.М. Ефективність профілактичних заходів для попередження розвитку серцево-судинних захворювань / Ю.М.Сіренко // Сімейна медицина. – 2006. – № 1. – С.50-52.

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616.24 - 002.5 : [616.98:578.828ВІЛ]

**Бондаренко В.Г., Рева О.А**

### **ПРОБЛЕМИ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ В ПОЄДНАННІ З ВІЛ/СНІД**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*В статті наводяться дані літератури щодо епідеміології, особливостей перебігу та проблеми сьогодення ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу.*

Ключові слова: туберкульоз, ВІЛ-інфекція, ВІЛ-асоційований туберкульоз, опортуністичні інфекції.

Туберкульоз – широко розповсюджене у всьому світі хронічне інфекційне захворювання, збудником якого є мікобактерія туберкульозу (відкрита Робертом Кохом у 1882 році). Захворювання проявляється широким клінічним поліморфізмом з переважним ураженням легень (90 – 92%), але можуть вражатися й інші органи (нирки, лімфатичні вузли, кістки, суглоби та інші).

Джерелом інфекції є бациловиділяючі хворі, хворі тварини, птахи. Хворий з відкритою формою туберкульозу за добу може виділяти у навколишнє середовище до 7 – 8 млн. МБТ, що надто небезпечно для оточуючих людей.

Шлях інфікування переважно аерогенний – через дихальні шляхи (95%), аліментарний – через шлунково-кишковий тракт, при вживанні інфікованих МБТ продуктів, таких, як, наприклад молоко; контактний – збудник проникає через пошкоджену шкіру чи слизову оболонку.

Вроджений туберкульоз зустрічається досить рідко – переважно при генералізованих формах туберкульозу матері.

Згідно із результатами сучасних генетичних досліджень вважається, що існує генетична сприйнятливості до захворювання. Але інформація щодо генетичних основ схильності до туберкульозу, як і до інших інфекційних захворювань досить розрізнена.

Для передбачення можливості виникнення активного туберкульозу існує проста математична

формула:  $\frac{A * B * T}{C}$ , де: А – масивність інфекції;

В – вірулентність; Т – тривалість контакту з хворим на відкрити форму туберкульозу (випадкова зустріч, спілкування, постійне проживання);

С – макроорганізм:

а) зовнішні фактори, такі як переохолодження, перегрівання, неякісне харчування, екологічні фактори, спосіб життя

(особи без постійного місця проживання, особи з пенітенціарних установ); внутрішні фактори - супутні захворювання (ВІЛ-інфекція, СНІД, цукровий діабет, наркоманія, алкоголізм, виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки, психічні захворювання);

б) стан імунної системи макроорганізму.

З моменту відкриття Р.Кохом збудника туберкульозу минуло понад 100 років, ми багато знаємо про захворювання, але ж зараз маємо епідемію туберкульозу в численних країнах світу.

За даними ВООЗ щодня у світі туберкульоз вражає до 10 млн. людей, з них – до 3 млн. осіб помирає. У світі кожні 10 хвилин помирає 1 людина. Смертність від туберкульозу перевищує смертність від усіх інфекційних і паразитарних захворювань разом.

На сьогодні туберкульоз є однією з актуальних проблем охорони здоров'я України, де з 1995 року офіційно оголошена епідемія з приводу даної патології.

За захворюваністю Україна знаходиться на 7-му місці в Європейському регіоні ВООЗ після Казахстану, Республіки Молдови, Румунії, Киргизії, Грузії, Російської Федерації. За останні 11 років (1997 – 2007) захворюваність на туберкульоз в Україні збільшилась на 62,5% (з 49,1 на 100 тис. нас. у 1997 до 79,8 на 100 тис. нас. у 2007), смертність же зросла на 32,2 % (з 17,1 на 100 тис. нас. – у 1997 до 22,6 на 100 тис. нас. у 2007).

Швидке розповсюдження туберкульозу в першу чергу залежить від епідемії поширення ВІЛ-інфекції та СНІДу. Друга причина – високий рівень хіміорезистентних форм (первинної – 30% та вторинної – 75 %). Третя причина високого рівня захворюваності на туберкульоз пов'язана із соціально-економічним становищем у країні, зниженням рівня життя населення, недостатнє фінансуванням протитуберкульозних закладів,

несвоєчасним виявленням туберкульозу, недостатньою організацією виявлення туберкульозу серед вразливих груп населення («груп ризику»).

Та особливою проблемою є туберкульоз у поєднанні з ВІЛ/СНІД. Туберкульоз у хворих на СНІД є найчастішою опортуністичною коінфекцією і складає 50 – 60% випадків від загального числа усіх випадків СНІД-індикаторних, при якій госпітальна смертність досягає 55 – 90%. Також досить часто зустрічаються випадки, коли на фоні туберкульозного процесу у пацієнтів приєднується ВІЛ-інфекція.

Нажаль, Україна сьогодні належить до держав, у яких ВІЛ-інфекція стрімко поширюється. За своєю епідемією ВІЛ-інфекція належить до інфекційних хвороб з парентеральним механізмом передачі, опосередкованим статевим та вертикальним шляхами. Для дітей найбільш актуальний вертикальний шлях передачі збудника від матері до дитини. Інфекція може передаватися від матері до дитини до народження (антенатально), під час пологів (інтранатально) та після народження (постнатально).

Перші випадки цього захворювання на території країни були зареєстровані у 1987 році. У 1988 році в Україні виявлено 55 ВІЛ-інфікованих осіб (із них – 35 іноземні громадяни), а через 10 років їх кількість переважала 8 тисяч, де іноземці становили менше 3%.

У 1995 році відбулося значне поширення ВІЛ-інфекції серед ін'єкційних наркоманів. У 1999 році зросла кількість осіб, інфікованих статевим шляхом, що призвело до збільшення кількості ВІЛ-інфікованих жінок та народжених ними ВІЛ-інфікованих дітей. 2007 рік відзначився зростанням рівня ВІЛ-інфікованих на 30 % (38,0 на 100 тис. населення – 17 669), захворюваності на СНІД – 9,8 на 100 тис населення (4573) та смертності від СНІДу – 5,4 на 100 тис. населення (2507).

Збільшилася поширеність СНІДу і серед дітей: з 1,77 на 100 тис. населення у 2006 році до 1,91 у 2007 році. За 12 місяців 2007 року в Україні було зареєстровано 2573 ВІЛ-інфікованих дітей, із них 129 хворих на СНІД.

ВІЛ-інфекція – найпотужніший фактор, який збільшує ризик захворювання на туберкульоз. Дана інфекція, вірогідно, підвищує сприйнятливості людини до туберкульозної інфекції.

ВІЛ-інфекція не тільки регулює епідемію туберкульозу, а й змінює клінічний перебіг останнього й нерідко фаталізує його розв'язку. Закономірність переважного поєднання туберкульозу та ВІЛ-інфекції обумовлена особливостями механізмів патогенезу обох захворювань: ВІЛ уражає Т-лімфоцити, особливо популяцію Т-хелперів (CD4), які відіграють ключову роль у протитуберкульозному імунітеті. Зниження їх кількості призводить до зменшення кількості опсонізуючих антитіл, інтерферону-І, інтерлейкіна-2, які продукують CD4-лімфоцити, що несприятливо впливає на реакцію інших ефекторних клітин. При цьому ВІЛ також впливає на альвеолярні макрофаги, моноцити, полінуклеари, знижуючи їх

здатність до міграції в легені. ВІЛ-інфекція суттєво впливає на стан імунореактивності, викликаючи зміни співвідношення в системі клітинного імунітету, порушуючи диференціацію макрофагів та формування специфічної гранульоми. Якщо на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції морфологія туберкульозного запалення суттєво не змінюється, на стадіях СНІДу специфічна гранульома, як правило не формується. В свою чергу, туберкульоз також чинить негативну дію на перебіг ВІЛ-інфекції, так *M. tuberculosis* збільшує швидкість реплікації ВІЛ, як безпосередньо, так і за рахунок збільшення продукції цитокінів.

Особи, які одночасно інфіковані МБТ та ВІЛ, являють групу ризику для виникнення активного туберкульозу. Протягом окремо взятого року для людини, яка живе з ВІЛ-інфекцією, вірогідність захворіти туберкульозом у 50 разів вища, ніж у ВІЛ-негативної особи. Більше того, при відсутності лікування – 90% ВІЛ-інфікованих людей гинуть протягом декількох місяців після зараження туберкульозом. У таких хворих ВІЛ-інфекція може бути причиною реактивації туберкульозу до 15 % (ендогенна реінфекція). Крім того, ВІЛ-інфекція сприяє поширенню мультирезистентного і полірезистентного туберкульозу.

Зростання кількості випадків захворювання на туберкульоз серед ВІЛ-інфікованих збільшує розповсюдження туберкульозу серед населення в цілому.

Епідеміологічна ситуація в Україні щодо ВІЛ-асоційованого туберкульозу з кожним роком продовжує погіршуватися. Якщо в 2000 р. за офіційними даними захворюваність на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз складала 0,2 на 100 тис. населення (103 особи), то у 2007 році зросла до 3,0 на 100 тис. населення (2345 осіб), тобто захворюваність зросла у 25 разів. Померло хворих на туберкульоз зумовлений СНІДом у 2004 році 945 осіб (2,0 на 100 тис. населення), у 2007 році – 1827 осіб (3,9 на 100 тис. населення). Станом на 01.01.08 перебуває під наглядом 4588 хворих на ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз.

По мірі прогресування ВІЛ-інфекції зменшується функціональна активність CD4-лімфоцитів, втрачається здатність імунної системи протистояти проникненню в організм МБТ, затримувати їх ріст, розмноження і розповсюдження. Тому частіше розвиваються інфільтративні, дисеміновані форми туберкульозу, а при тяжких формах СНІДу (III – IV стадії) в більшості випадків діагностуються позалегеневі форми (менінгіт, менінгоенцефаліт, міліарний туберкульоз, туберкульоз внутрішньогрудних та периферичних лімфатичних вузлів).

Клінічна форма туберкульозу залежить від ступеню імуносупресії. Так на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції, клініка туберкульозу мало чим відрізняється від клініки «ВІЛ-негативного» пацієнта. Частіше діагностується легеневий туберкульоз: рентгенологічно – типові зміни для туберкульозу легень, нерідко з деструкціями, в мокротинні - як правило, знаходять кислотостійкі бактерії. На пі-

зніх стадіях СНІДу клініка нагадує первинний туберкульоз з вираженими інфільтративними та дисемінованими змінами на рентгенограмі без утворення порожнин деструкції; мікобактерії знаходять лише в 20 – 30% випадків. Крім того, на пізніх стадіях СНІДу має місце прогресування розвитку опортуністичних інфекцій (кандидозне ураження стравоходу, пневмоцистна пневмонія, токсоплазмоз ЦНС, менінгеальний криптококкоз та ін.). Всі ці інфекції можуть призвести до летального кінця. В такому випадку туберкульоз є опосередкованою причиною смерті.

Однією з причин несвочасної діагностики туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД є атипичний перебіг першого, особливо на тлі вираженої імуносупресії, а отже, захворювання розпочинається з генералізованих проявів (міліарний туберкульоз, менінгіт та ін.).

Тому проблема поєднаного туберкульозу з ВІЛ/СНІД потребує не тільки медичних рішень і дій, а й соціальних та юридичних на державному та міжнародному рівнях.

Питання боротьби з туберкульозом в Україні має бути одним з пріоритетів державної політики у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку країни. З цього приводу прийнятий Верховною Радою і підписаний Президентом України 08.02.07 Закон України «Про затвердження Загальнодержавної програми протидії захворюванню на туберкульоз у 2007 – 2011 роках».

Важливими компонентами є програми по боротьбі з туберкульозом системи охорони здоров'я, які можуть внести суттєвий вклад в зміцнення системи в цілому. Але соціально-економічна криза призвела до погіршення показників діяльності системи охорони здоров'я та неадекватним зустрічним діям в спробах вирішення проблем, що виникли, у зв'язку з чим спостерігається ріст багатьох захворювань, де туберкульоз не є виключенням. Високоцентралізовані вертикальні програми по боротьбі з ВІЛ-асоційованим туберкульозом складно інтегрувати із загальними медико-санітарними службами по причині недостатнього фінансування, нераціонального розподілення ресурсів.

### Література

1. Астровко А.П. Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Республике Беларусь / А.П. Астровко.

### Реферат

ПРОБЛЕМЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ВИЧ/СПИД

Бондаренко В.Г., Рева Е.А.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, оппортунистические инфекции.

В статье приведены данные литературы об эпидемиологии, особенностях течения и современных проблемах ВИЧ/СПИД-ассоциированного туберкулеза.

### Summary

VITAL ISSUE OF AIDS/HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS

Bondarenko V.G., Reva O.A.

Key words: tuberculosis, AID-infection, HIV-associated tuberculosis, opportunistic infections.

The review focuses on the literature data on epidemiology, clinical characteristics of the course of AIDS/HIV-associated tuberculosis.

2. Вастанян Ф.Е. Туберкулез ассоциированный с ВИЧ-инфекцией в странах мира / Ф.Е.Вастанян, К.Г.Шеховский // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – №4 – С.42 – 44.
3. Калинин А.В. Прик-тест при диагностике туберкулеза у ВИЧ-инфицированных/ А.В.Калинин // XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сборник трудов. - М., 2009. – С. 326– 327.
4. Ковалевська Л.А. Сучасний стан проблеми поєднання ВІЛ-інфекції і туберкульозу / Л.А. Ковалевська, Костішин О.Ф. // Одеський медичний журнал. – 2005. – №3 – С.60 – 63.
5. Марциновська В. А. Епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, в Україні /В.А. Марциновська // Український медичний часопис. К.– 2006. - №5. – С. 109 – 113.
6. Петренко В.І Стан проблеми організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-асоційований туберкульоз в Україні / В.І. Петренко, О.Г. Єщенко, О.В.Стополянський, О.М.Павленко [та ін.]. // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – №3 (додаток). – С. 12 – 15.
7. Процюк Р.Г. Особливості перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД / Р.Г. Процюк // Вісник наукових досліджень. – 2005. – №3. – С. 32 – 34.
8. Процюк Р.Г. Сучасні проблеми поєднання туберкульозу та ВІЛ/СНІДу / Р.Г.Процюк // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – №3. – С. 8.
9. Прохорницький В.Г. ВІЛ-інфекція:проблеми та перспективи боротьби з нею / В.Г. Прохорницький, С.Г. Вороненко // Научно-практический журнал «Медицинский всевіт». – 2003. V.3. – №1. – С. 27 – 30.
10. Самарін Д.В. ВІЛ-інфекція: досягнення у лікуванні, проблеми та шляхи їх вирішення / Д.В.Самарін // Український медичний вісник «Therapia». – 2009. – №10. – С.20 – 34.
11. Світлична Т.Г. Особливості перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД / Т.Г.Світлична, Д.М. Хурса // Інфекційні хвороби. – 2008. – №1. – С.28 – 30.
12. Чернишова И.О. Смерть ВИЧ-инфицированных пациентов в противотуберкулезном диспансере / И.О.Чернишова, Е.Ю.Левачина, Б.Е.Бородулин, А.В.Каменкин [и др.]. // XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания (сборник трудов).- М. – 2009. – С. 322 – 323.
13. Черненко С. О. Епідеміологічний нагляд за ситуацією щодо захворюваності на туберкульоз та ВІЛ/СНІД в Україні / С.О.Черненко, Т. А.Александріна // Український медичний часопис. – 2004. - №3. – С. 69 – 73.
14. Щербинська А.М. ВІЛ-інфекція в Україні/ А.М.Щербинська, Л.В.Бочкова, Т.В. Шкурко // Інформаційний бюлетень. – К. – №29 – 2008.
15. Barlett John G. Medical Management of HIV infection / John G. Barlett, Joel E Gallant, John Hopkins University School of Medicine. – 2003.
16. Wallis R. S. Immune activation, allergic drug toxicity and mortality in HIV-positive tuberculosis / R. S. Wallis , M. S. Helfand, C. C. WhalenJ. L. Johnson, R. D. Mugerwa, M. Vjecha, A. Okwera and J. J. Ellner // Tubercle and Lung Disease. – 1996. – V.77. – P. 516 – 523.
17. Lawn S. Antiretroviral therapy for control of the HIV-associated tuberculosis epidemic in resource-limited settings / Stephen D. Lawn, Katharina Kranzer, Robin Wood // Clinics in Chest Medicine – 2009 – V.30. – №4. – P. 685 – 689
18. Lawn S. Tuberculosis and HIV co-infection / Stephen D. Lawn // Medicine – 2009 – V.37. – №.12. – P.654 – 656
19. WHO. Monitoring HIV/AIDS Treatment and Care .– WHO. – 2003. – P. 23.
20. WHO. Protocol on the Management of Opportunistic Infections (OI). – WHO. – 2003. – P. 4.

УДК 616.314-002-02

**Зайцев А.В., Ваценко А.В.**

## **ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ПАТОСОСТОЯНИЙ В МЕХАНИЗМАХ ЭВОЛЮЦИОННЫХ ПРЕОБРАЗОВАНИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ**

Высшее государственное учебное заведение Украины

«Украинская медицинская стоматологическая академия» г. Полтава

*В статье с необычной позиции рассмотрено такое понятие, как болезнь. На примере кариеса рассматривается возможный путь изменения морфологии и функции как зубо-челюстно-лицевой области, так и всего организма.*

Ключевые слова: кариес, болезнь, эволюция.

Биология является фундаментальной дисциплиной, которая раскрывает закономерности развития жизни. Этой науке принадлежит ведущая роль в естественнонаучной и мировоззренческой подготовке врача [1]. Исторически сложилось, что медицина, будучи разделом биологии, возникла ранее ее. Однако, несмотря на тысячелетнюю историю борьбы с болезнями и успехи в этом направлении, болезней не только не уменьшилось, но стало значительно больше (СПИД, новые виды гриппа, прионные заболевания, т.п.). Многие заболевания приняли массовый характер (кариес, пародонтит, пародонтоз, сердечно-сосудистые заболевания: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, ревматизм, миокардиты, коллагенозы и др.) [2; 3; 4; 5; 6].

Биология, являясь основой медицины, направляет ее развитие по генеральным путям и рассматривает патологические состояния с общепатологических позиций, что актуально во все времена.

В этом направлении можно воспользоваться историко-литературным анализом.

От меры соотношения абстрактного и конкретного, понятие «болезнь» используют в медицине в трех значениях: болезнь как философское обобщение, болезнь как нозологическая единица и болезнь как заболевание конкретного человека. Понятие сути этого явления не является константой, оно эволюционирует с развитием науки:

1. Болезнь — это стесненная в своей свободе жизнь (К. Маркс).

2. Болезнь — это жизнь в ненормальных условиях, возможная благодаря существованию приспособительных механизмов (Р. Вирхов, с дополнением Ю. Конгейма).

3. Болезнь — это реакция организма на вредно действующее на него влияния внешней среды (С.П. Боткин).

4. Болезнь — это нарушение в организме точной координированности его физиологических функций (К. Бернар, А.А. Богомолец).

5. Болезнь — это диалектическое единство и борьба разрушительного и защитного (И.П. Павлов).

6. Болезнь есть нарушение нормальной жизнедеятельности организма при действии на него повреждающих агентов, в результате чего по-

нижаются его приспособительные возможности, трудоспособность и увеличивается вероятность смерти (Н.Н. Зайко) [7; 8].

Несколько точек зрения существует на отличие болезни от здоровья. К. Бернар, Р. Вирхов, И.В. Давыдовский считали, что качественных различий между болезнью и здоровьем нет. Другими словами, болезнь отличается от здоровья только количественными характеристиками. А.А. Богомолец предполагал, что в болезни возникает новое качество, однако оно не является результатом появления чего-то принципиально нового, а есть следствием перехода количественных изменений в качественные. А вот В.В. Пашутин объяснял болезнь, как качественно новое состояние организма и считал, что законы развития болезни во многом отличаются от законов жизнедеятельности организма [7].

В понятиях «здоровье» и «болезнь» проявляется всеобщий философский закон диалектического материализма — закон единства и борьбы противоположностей [9].

Известно, что жизнь сохраняется как за счет саморегулирования живых систем, их самовоспроизведения, так и с помощью обратимых и необратимых прогрессирующих изменений, осуществляющихся в форме перестройки наследственной основы организмов под влиянием целого комплекса внутренних и внешних факторов. Изменчивость — один из основных факторов эволюции и селекции организмов. Вместе с тем это результат деятельности последних, замечательное приспособление живых систем, условие сохранения динамического равновесия стационарных процессов жизнедеятельности во взаимодействии с факторами внешней среды [10]. Эволюционные изменения ведут как к образованию, так и к вымиранию видов, их прогрессу и регрессу, перестройке индивидуумов [11].

Сейчас наиболее продвинутом в развитии из всех биологических видов является человечество. Оно ускоренно прогрессирует в виде цивилизации. Возрастающие темпы воздействия человека на природу, гигантский научно-технический прогресс все более преобразуют ту среду, которая окружает человека. Современный человек живет в искусственно созданной им среде: сезонная одежда, жилище, приспособленное к потребностям человека, питание. Эта искусственная среда настолько стала привыч-

ной для человека, что превратилась в органическую, неотъемлемую, «естественную» среду. Человек создал новое химическое окружение. Человеческому организму теперь приходится сталкиваться с такими химическими веществами, с которыми на протяжении длительной эволюции он не взаимодействовал. То же самое можно сказать о радиационной среде. Практически человек создает новую радиационную среду, контактов с которой у него раньше не было [12].

В биологии существует понятие о фенотипической форме наследственной изменчивости, которое было проверено экспериментальным путем. В результате этого эксперимента был обнаружен механизм перехода информации о специфичности окружающей среды в генотипическую информацию нормы реагирования [13]. Данное положение привлекало внимание И.В. Мичурина, который, создавал соответствующие внешние условия, развивал гибриды плодовых и ягодных растений, изменял доминирование, направлял действие генов в нужную сторону, управлял процессами индивидуального развития организма. Это вызывало адаптацию представителей флоры к созданным условиям [14].

Адаптация — это процесс или результат приспособления организма к различным условиям существования в окружающей среде. Именно адаптация обеспечивает поддержание оптимальной жизнедеятельности и сохранение гомеостаза при изменениях внешних условий. Она же лежит в основе биологической эволюции животных и растительных организмов [15; 16]. Адаптации возникают в течение смены многих поколений — эволюции вида [17].

Исходя из вышеизложенного, можно предположить — эволюция органов и систем в биологических формах связана с появлением в них патологий, имеющих в разные эпохи различные параметры. Чем интенсивнее и распространеннее патология, тем более она подходит на указанную роль. В частности, подобная метаморфоза касается кариеса. Кариес возникает с появлением цивилизации, прогрессирует с ее развитием, а в период интенсификации промышленности и урбанизации встречается почти у 100% населения в несвойственных ему ранее формах проявления [18; 19; 20]. Его появление связывают с внутренними нарушениями. Особенно это касается главных регуляторных систем организма — нервной, эндокринной и иммунной, контролирующих его гомеостаз [21]. В частности, пациенты, страдающие диабетом, предрасположены к развитию стоматологических заболеваний — пародонтита и кариеса [22].

В литературе вопросы согласования медицинских и биологических аспектов подобного типа мало освещены. Нами отслежен один источник, в котором рассматривается возможный путь эволюционного изменения функции зубов у человека, а неполная востребованность зубов по-

рождает редукцию зубочелюстной системы, одним из инструментов которой, возможно, являются воспалительно-дистрофические заболевания пародонта [23].

Резюмируя вышесказанное, выдвигаем предположение, что заболевания являются проявлением эволюционных процессов, происходящих внутри биологических организмов определенного вида. Эти процессы связаны с филогенезом вида и, скорее всего, являются его составляющими. Патологические состояния, приближающиеся в популяции к 100%-й отметке распространенности и длящиеся во многих поколениях, могут выступать в качестве механизма изменчивости. Этот механизм сам по себе является количественной единицей проявления закона перехода количества в качество у биологических объектов и показывает их меру адаптации.

Подобное заключение дает в руки представителей биологических наук, в том числе и теоретической медицины, путь дальнейших исследований. Необходимо не только изучать и совершенствовать этиопатогенетический и лечебный аспекты заболеваний, прогнозировать их появление и эпидемиологическую ситуацию, необходимо также рассматривать их во временном интервале с целью выяснения реализующихся с их ходом изменений в морфологическом и функциональном плане. В силу того, что это прежде всего касается людей, следует разрабатывать вопросы корректной адаптации человечества к тем условиям жизни, которые люди создают для себя.

## Литература

1. Богоявленский Ю.К. Биология / Ю.К. Богоявленский, Т.Н. Улисова, И.М. Яровая, В.Н. Ярыгин; Под ред. В.Н. Ярыгина. — М.: Медицина, 1984. — 560 с.
2. Глезер Г.А. Артериальная гипертензия / Г.А. Глезер, М.Г. Глезер. [3-е изд., доп. и перераб.]. — М.: Медицина, 1986. — 80 с., С. 3.
3. Зайцев А.В. Кариес — биологический феномен / А.В. Зайцев, А.В. Ващенко // Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2009. — Т. 9, Вип. 3. — С. 185-187.
4. Насонова В.А. «Многоликие» коллагенозы / В.А. Насонова. — М.: Знание, 1973. — 64 с., С. 3-18.
5. Ниязов Н.А. Частота заболеваний пародонта у лиц пенсионного возраста и ее влияние на развитие вторичной частичной адентии / Н.А. Ниязов, Г.Э. Керимова, Л.К. Ибрагимова // Пародонтология. — 2009. — № 4. — С. 34-37.
6. Свистухин В.Н. Атеросклероз: пути профилактики / В.Н. Свистухин, А.И. Чесноков. — М.: Знание, 1985. — 96 с., С. 5.
7. Атаман А.В. Патологическая физиология в вопросах и ответах: учеб. пособие / А.В. Атаман. — К.: Вища шк., 2000. — 608 с.
8. Патологічна фізіологія: підручник / [М.Н. Зайко, Ю.В. Бицъ, О.В. Атаман та ін.]; за ред. М.Н. Зайка, Ю.В. Бицъ. — К.: Вища шк, 1995. — 615 с.
9. Философский словарь / Под ред. Фролова. — 4-е изд. — М.: Политиздат, 1981. — 445 с.
10. Фролов И.Т. Генетика и диалектика / И.Т. Фролов. — М.: Наука, 1968. — 360 с.
11. Яблоков А.В. Эволюционное учение: учеб. пособие для студентов ун-тов / А.В. Яблоков, А.Г. Юсупов. — М.: Высш. шк., 1976. — 331 с.
12. Судаков К.В. Сосудистое эхо эмоционального стресса / К.В. Судаков. — М.: Знание, 1979. — 96 с.
13. Камшилов М.М. Биотический круговорот / М.М. Камшилов. — М.: Наука, 1970. — 160 с.
14. Лобашев М.Е. Генетика. Изд. 2-е, стереотипное / М.Е. Лобашев. — Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1969. — 752 с.
15. Популярная медицинская энциклопедия. Гл. ред. Б. В. Петровский. В 1-м томе. Аборт—Ящур. — М.: Советская энциклопедия, 1987 — 704 с.

16. Тимченко А.Д. Краткий медико-биологический словарь / А.Д. Тимченко. — К.: Выща шк. Головное изд-во, 1988. — 360 с.
17. Медична біологія / За ред. В.П. Пішака, Ю.І. Бажори: підручник. — Вінниця: Нова книга, 2004. — 656 с.
18. Гамзаев Б.М. Незученные аспекты патогенеза кариеса зубов / Б.М. Гамзаев, Л.К. Ибрагимова // Новое в стоматологии. — 2007. — № 1. — С. 18-19.
19. Левицкий А.П. Современные представления об этиологии и патогенезе кариеса зубов / А.П. Левицкий // Вісник стоматології. — 2002. — № 4. — С. 119-124.
20. Окушко В.Р. Физиология эмали и проблема кариеса зубов / В.Р. Окушко. — Кишнев: Штиинца, 1989. — 76 с.
21. Эндокринология / [П.М. Боднар, О.М. Приступок, О.В. Щербак та ін.] ; за ред. проф. П.М. Боднара. — К.: Здоров'я, 2002. — 512 с.
22. Райан М.А. Сахарный диабет и воспалительные процессы в полости рта / М.А. Райан, Р. Вильямс, С. Гросси и др. // Клиническая стоматология. — 2006. — № 4. — С. 62-65.
23. Сивовол С.И. Пародонтит как инструмент эволюции / С.И. Сивовол // Стоматолог — 2003. — №5. — С. 58-60.

### Реферат

МОЖЛИВА РОЛЬ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ В МЕХАНІЗМАХ ЕВОЛЮЦІЙНИХ ПЕРЕТВОРЕНЬ БІОЛОГІЧНИХ ФОРМ

Зайцев А.В., Ващенко А.В.

Ключові слова: карієс, хвороба, еволюція.

У статті з незвичайної позиції розглянуто таке поняття, як хвороба. На прикладі карієсу розглядається можливий шлях зміни морфології і функції як зубо-щелепно-лицьової ділянки, так і всього організму.

### Summary

EXPECTED ROLE OF PATHOLOGICAL CONDITIONS IN THE MECHANISMS OF EVOLUTIONARY TRANSFORMATION FOR BIOLOGICAL FORMS

Zaitsev A.V., Vatsenko A.V.

Key words: caries, disease, evolution.

The paper is devoted to the unconventional consideration of such a concept as a disease. Having demonstrated with an example of dental caries we trace the possible way in the transformations of morphological and functional characteristics of dento-maxillo-facial areas as well as the body itself.

УДК 616.351 – 006.04 – 071

**Кострікова Ю.А., Пустовойт Г.Л., Циганенко І.В.**

### ОГЛЯД ЗДОБУТКІВ ТА ПРОБЛЕМ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ ПРИ ПРОВЕДЕННІ СКРИНІНГУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У статті наводяться дані світової літератури з питання нових здобутків та проблем проведення скринінгового обстеження на колоректальний рак. Перелічені методи, що є прийнятними для скринінгу, їх переваги та недоліки, альтернативні можливості комбінованого використання різних діагностичних тестів та ендоскопічних методів та успіхи такого поєднання. Висвітлюються аналітичні дані щодо можливих причин негативного ставлення пацієнтів до проведення скринінгового дослідження, а також щодо наявних питань в системі охорони здоров'я, що можуть впливати на стан проблеми. Наводяться механізми подолання перешкод, налагодження контакту з хворими для досягнення позитивного комплаєнсу. Аналізується роль сімейного лікаря, як первинної ланки в скринінговому дослідженні.

Ключові слова: колоректальний рак, скринінг, аналіз калу на приховану кров, колоноскопія, сигмоїдоскопія.

На долю колоректального раку (КРР) припадає близько 10 % всіх нових випадків захворювання на рак в усьому світі, ця патологія уражує більше 1 млн. чоловік щорічно. Безперечно, що вчасно проведене скринінгове дослідження може зменшити рівень смертності, спричинений КРР, однак активність в цьому напрямку залишається досі не достатньою не тільки в Україні, а й в деяких Європейських країнах. Успіх нових впроваджуваних стратегій має включати не тільки позитивний комплаєнс пацієнтів, але й організаційні зміни, такі як, наприклад, збільшення досяжності швидких тестів калу на наявність прихованої крові, обладнання ендоскопічних кабінетів, нагадування про необхідність проведення скринінгового дослідження в середовищі лікарів та пацієнтів, а також активну санітарно просвітню стратегію з метою підвищення обізнаності населення

про симптоми, наслідки, можливі сценарії розвитку КРР, досягнення сучасної медицини.

Прес-центр Міністерства охорони здоров'я України повідомляє, що в Україні кожного року виявляється близько 160 тисяч злоякісних новоутворень. Близько 800 тисяч мешканців нашої держави в той чи інший час перенесли онкологічне захворювання.

Майже 90 тисяч жителів України щорічно помирають від раку, причому 35 % з них – особи працездатного віку.

Через запізнілу діагностику залишається відсоток (до 36 % за окремими локалізаціями) хворих, що померли протягом першого року після встановлення діагнозу. В Україні на долю злоякісних новоутворень ободової та прямої кишки приходить 53, 6 % випадків.

Згідно до результатів 10-ти річного моніторин-



гу онкоепідемічної ситуації в нашій державі, за даними бюлетеню Національного канцер реєстру № 10, захворюваність на КРР серед чоловічого населення буде збільшуватись в 1,4 рази з вірогідністю 81,3 %.

Незадовільна і несвоєчасна діагностика онкологічних захворювань і досі є найбільшою бідою нашої країни. При цьому знизилась і онкологічна настороженість лікарів, і професійний рівень. Збільшується кількість задованих випадків онкозахворювань.

Метою даної роботи було систематизувати світовий досвід відносно існуючих скринінгових програм, факторів, що можуть бути пов'язаними з недостатньою роботою системи охорони здоров'я а також з відмовою хворих від проведення.

Інформація зібрана шляхом вивчення та аналізу результатів даних світової медичної літератури з використанням пошукових систем Medline, Web of Knowledge, the Health Technology Assessment (HTA), and Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR).

В усьому світі КРР є третьою найбільш частою причиною смерті від раку. Розповсюдженість захворювання є тотальною серед чоловіків та жінок, але частота вища у більш розвинених країнах, при чому більше половини всіх випадків реєструються в Північній Америці та Європі [1]. Скринінг КРР надає можливість раннього виявлення та видалення передракових аденом для запобігання розвитку цієї хвороби. Існують переконливі докази того, що скринінгове обстеження зменшує рівень смертності серед пацієнтів[2].

Задовго до появи клінічних симптомів захворювання, можливе виявлення крові та інших компонентів тканин в калових масах, тому такі дослідження широко використовуються в країнах Світу з метою раннього виявлення та проведення скринінгу КРР у безсимптомних пацієнтів. Такими експрес-тестами є аналізи калу на приховану кров (АКПК). Найбільш часто використовується гваякова проба Вебера, але вона має суттєві недоліки: необхідність дотримуватися визначеної дієти, низька чутливість (50-60%) при одноразовому використанні, велика кількість хибно негативних результатів, згода та активна участь пацієнта протягом, як мінімум, 5-ти років. Необхідно відзначити, що в Україні доволі широко використовувалась бензидинова проба Грегерсена, що є більш чутливим методом визначення прихованої крові в калі, проте з плином часу частота її використання зменшується. В наш час в багатьох країнах використання АКПК замінюється імунохімічними аналізами калу (ІАК).

Нещодавній мета-аналіз ефективності використання для скринінгу ІАК [3] довів зниження смертності від КРР на 15 % [4].

Аналіз калу на вміст ДНК є одним із запропонованих методів, він є більш чутливою пробою в порівнянні з АКПК (чутливість складає приблизно 52 % проти 13 %), при цьому специфічність

тестів є майже однаковою (94,4 проти 95,2 %) [5].

Яскравим недоліком сигмоїдоскопії, як методу скринінгу КРР, є можливість дослідження тільки лівої частини товстої кишки. Специфічність методу складає 98 – 100 %, проте її чутливість по відношенню до всього товстого кишківника – тільки 35 – 70 %, через наявність великої кількості правобічних аденом.

Чотири великих масштабних рандомізованих клінічних дослідження оцінювали сигмоїдоскопію, як скринінговий метод у Великобританії [5], Норвегії [6], Італії [7] і США [8]. Попередні висновки Норвезької асоціації профілактики раку товстої і прямої кишки демонструють тенденцію до зниження смертності в результаті одноразового скринінгового дослідження, але вказують на відсутність впливу на подальший рівень захворюваності впродовж 7-ми річного терміну. У Великобританії вивчається ефективність скринінгового використання сигмоїдоскопії у асимптоматичних осіб віком 55-64 роки.

Існують також дані про ефективність використання скринінгової колоноскопії. Ефективність колоноскопії з поліпектомією, за даними цих досліджень, сягає 76-90 % [9, 10, 11]. Цей метод, не дивлячись на високу собівартість як для системи охорони здоров'я, так і для пацієнта (підготовка до обстеження, знеболення), для більшості країн лишається «золотим стандартом» виявлення КРР.[3] В січні 2009 року були опубліковані результати дослідження 21794 асимптомних осіб, яким в один і той же день проводили фекальний імунохімічний тест та колоноскопію. Виявилось, що тест був позитивним у 5,6% випадків, близько 20 % мали неопластичний процес, включно 3593 (16,5%) були з аденомами більше ніж 10 мм, 721 (3,3%) із задованими пухлинами та 68 (0,3 %) з інвазивним раком. Таким чином, чутливість комбінованого діагностичного тесту сягала 62,5 % для визначення проксимального інвазивного раку. [12].

В тому випадку, коли проведення колоноскопії з тих чи інших причин є неможливим, поєднання сигмоїдоскопії з фекальним імунохімічним тестом є більш доцільним ніж використання кожного з методів окремо. До того ж ці методи є більш економічно досяжними ніж колоноскопія.

Є результати доволі цікавого дослідження, що свідчить про більшу перевагу фекального ДНК тесту перед АКПК, де автори наводять результати опитування пацієнтів: 87% респондентів відповіли, що тест був дуже легкий (легко виконати), 91 % зазначили, що вони будуть, імовірно, і в подальшому використовувати цей метод. Автори відзначають, що отримані дані характеризують більшу точність та менші вимоги до підготовки пацієнтів при проведенні досліджуваного методу [13, 14].

Ірригоскопія з подвійним контрастуванням дозволяє дослідити весь товстий кишківник, проте її чутливість та специфічність нижча за діагнос-

тичні показники при проведенні колоноскопії та комп'ютерно-томографічної колонографії (КТК).

В той час як чутливість КТК є задовільною при виявленні раку та великих поліпів, вона істотно зменшується при дослідженні дрібних поліпів, розмірами 6-9 мм. Окрім того, для використання КТК в якості скринінгової процедури, пацієнта необхідно піддати повторному впливу іонізуючого випромінювання. Багатоканальна, або багатошарова технологія сканування дозволяє зменшити дозу радіації за рахунок зменшення часу сканування.

Широкий скринінг КРР проводиться в США, Австралії і ряді країн Європи та Азії. Менша кількість країн пропонують проведення скринінгу шляхом запровадження програм з лімітованою цільовою групою населення на підставі чітко визначеної політики відбору тих, хто підлягає обстеженню. У 2004 році Міжнародна скринінгова мережа КРР визначила 35 скринінгів у 17-ти країнах, при чому тільки 4 з них є національними програмами. [14]. Останні дані з цього питання показують, що 12 країн в наш час пропонують проведення рутинних національних програм скринінгу КРР: Австралія, Кіпр, Чехія, Англія, Фінляндія, Франція, Ізраїль, Японія, Корея, Польща, Португалія, Шотландія; Бельгія, Канада, Італія та Швеція, запустили регіональні програми скринінгу КРР; Болгарія, Румунія, Словачка Республіка і Уельс планують ввести в дію національні програми [15]. Даних за наявність державно регламентованих скринінгових програм на Україні авторами не знайдено. Найбільш загальноприйнятною формою скринінгу є АКПК, проте деякі країни пропонують проведення ендоскопічних (сигмоїдоскопії та колоноскопії) методів як наступний етап верифікації позитивного АКПК. В Англії Національна служба охорони здоров'я запрошує осіб у віці 60-69 років (в цьому році цей проміжок буде подовжений до 75 років), для проведення АКПК кожні 2 роки, як частину протиракової скринінгової програми. [1, 16]. Ряд країн пропонують інший метод відбору, де проводиться обстеження усіх безсимптомних осіб, що звернулися до працівників охорони здоров'я з причин, не пов'язаних з КРР (Австрія, Німеччина, Латвія, Люксембург, Малайзія, Нова Зеландія, Польща, Іспанія, Швейцарія та США). Наприклад, США роз'яснює необхідність проходження скринінгового обстеження через численні засоби масової інформації, хоча деякі програми також запускаються через медичні департаменти охорони здоров'я.

Збільшення рівня участі населення у скринінгу безпосередньо пов'язане зі збільшенням ефективності цих програм у напрямку зменшення смертності [4], а також може збільшити економічну ефективність скринінгового обстеження, особливо у випадку проведення АКПК.[16, 17]

Національна система опитування (National Health Interview Survey), що є провідним джере-

лом інформації в галузі охорони здоров'я цивільного населення США, просила респондентів відповісти на питання участі у скринінговому обстеженні. Дані опитування 2003 року показують, що охоплення скринінгом по КРР було близько 26 % для АКПК та ендоскопічних методів, та тільки 18 % для ендоскопії поодиночі, що разом склало 44% населення. [18]. У більш пізніх повідомленнях від 2005 року лише 35 % респондентів повідомили про проходження КРР скринінгу [19].

Порівняно низькі показники участі громадянськості у програмах КРР скринінгу викликали значну зацікавленість працівників охорони здоров'я у виявленні причин. Було проведено дослідження та виділені фактори, що впливають на рішення респондентів проходити обстеження (табл.1).

Таблиця 1.  
Соціальні фактори, пов'язані з рішенням хворого пройти скринінгове обстеження

|  |
|--|
| Хто пройшов обстеження                         |
| Високий соціально-економічний статус           |
| Вища освіта                                    |
| Білі   |
| Вік більше 60 років                            |
| Чоловіки                                       |
| Одружені                                       |
| Фактори, що впливають на відмову від скринінгу |
| Вартість обстеження                            |
| Низький доступ до лікарських установ           |
| Низький рівень знань про небезпеку             |
| Погане розуміння ризику розвитку КРР           |
| Негативне відношення до скринінгу              |
| Високий рівень страху виявлення у себе КРР     |

Соціально-економічне положення є найбільш визначальним фактором, що детермінує участь більш забезпечених верств населення у скринінгових програмах майже на 30 % більше, ніж менш забезпечених груп [18, 20-24]. Неможливість дозволити собі медичні послуги є одним з факторів в таких країнах як США, проте це також спостерігається в Англії, де скринінгові програми є безкоштовними [25, 26].

Участь у скринінгу КРР незмінно пов'язана з рівнем освіти. В трьох великомасштабних дослідженнях опублікований аналіз впливу рівня освіти на частоту проходження обстеження [18, 27]. У 2003 році, серед чоловіків (n=4647) і жінок (n=6778) було проведено опитування з порівнянням рівня освіти та використання АКПК вдома протягом останніх 12-ти місяців. Позитивна відповідь чоловіків з неповною середньою освітою склала 12%, в порівнянні з 19% випускників коледжів. Така ж ситуація виникла серед жінок (11 проти 19%). Аналогічна картина стосувалась використання в якості скринінгового дослідження сигмоїдоскопії [18]. В Австралії досліджували 30853 чоловіків і жінок у віці 50 років і старше, було встановлено, що значна тенденція проходження обстеження на КРР (АКПК, сигмоїдоскопія, колоноскопія) збільшується зі збільшенням рівня освіти [29].

Лише в небагатьох роботах не виявлено суттєвих зв'язків, пов'язаних з соціальною поведінкою [30-32]. Однак, дані Великобританії свідчать про збільшення частоти проходження скринінгу серед працюючих осіб, в порівнянні з безробітними (78 проти 73%). [32]. Існують також ствердження про те, що вихід на пенсію збільшує вірогідність проходження обстеження на КРР [33, 34].

У США існують документально підтверджені дані позитивного зв'язку між досягненням літнього віку (> 60 років) та проходженням скринінгового обстеження [18, 35, 36]. Це твердження також вірно для Фінляндії [38] і Норвегії [6], але в Італії спостерігається зворотна тенденція [37]. Більш детальний аналіз показує, що рівень участі населення збільшується до 75-80 років, а потім поступово зменшується [28, 39, 40]. В деяких системах охорони здоров'я існує верхній віковий скринінговий ліміт, це означає, що люди не будуть по досягненню визначеного віку автоматично отримувати набори для АКПК або запрошення на проведення ендоскопічного дослідження, але зможуть пройти обстеження за вимогою [38].

Більшість дослідників вважають, що чоловіки частіше приймають участь у скринінгу ніж жінки [28, 35, 36, 37]. У США це твердження було вірним для 2002 і 2004 років, але вже у 2006 році достовірної гендерної різниці виявлено не було [34].

Рівні участі також різняться в залежності від виду запропонованого скринінгового обстеження. Два рандомізовані контрольовані дослідження використання АКПК та АКПК з сигмоїдоскопією вказують на зниження участі населення в дослідженні при використанні поєданого методу [35, 36].

Відсутність медичної страховки, може бути визначальним фактором для зниження участі у обстеженні [18, 27, 28, 36]. Проведене у 2005 році дослідження показало, що населення без медичної страховки майже у 2 рази рідше приймає участь у дослідженні (19 % проти 39%) [36].

Головною формуючою рішення хворого взяти участь у скринінгу є порада лікаря [31, 33]. Збільшення частоти звернення до лікаря та систематичне інформування хворого з боку медичних працівників про необхідність обстеження підвищує відсоток учасників з 15 % до 51% [35].

У США впроваджено ряд програм по полегшенню проходження скринінгового обстеження в умовах лікарні. Так пацієнтам оказується допомога в заповненні необхідної медичної документації, проведено скорочення часу очікування ендоскопічного дослідження, придбане додаткове обладнання, збільшена кількість обслуговуючого персоналу. При цьому обсяги проведення колоноскопії збільшилися з 75 до 119 на місяць [36]. Інше дослідження доводить ефективність активної роботи первинної ланки охорони здоров'я у напрямку виявлення груп ризику КРР серед населення шляхом контролю використання АКПК [36].

Більшість постачальників медичних послуг згодні, що скринінг КРР є доволі важливою справою, проте їхній комплаєнс досі залишається субоптимальним. Опитування Американського онкологічного товариства показало, що тільки 56 % респондентів серед лікарів рекомендували пацієнтам АКПК, і лише 23 % використали свій вплив у напрямку переконання безсимптомних хворих пройти колоноскопичне обстеження. Незважаючи на недавній сплеск інтересу до скринінгової колоноскопії, існують дуже обмежені дані щодо її використання первинною ланкою медичної допомоги, і ці дані викликають значну занепокоєність. Хоча понад 80 % населення США відвідують сімейного лікаря не рідше одного разу на рік, тільки близько 12 % приходять з профілактичною метою. Отже, первинна ланка медичної допомоги повинна проводити профілактику захворювань під час візиту з приводу гострого або загострення хронічного захворювання. Проблема ускладнюється тим фактом, що всі послуги повинні бути надані протягом нереально короткого проміжку часу (близько 10-17 хвилин) [37].

На додачу, існує низка негативних факторів, що безпосередньо пов'язані з вибором методу скринінгового дослідження постачальником медичних послуг:

АКПК – невпевненість з приводу використання пацієнтом правильності проведення тесту, відсутність відшкодування витрат на проведення тесту – названі важливими чинниками, що перешкоджають розповсюдженості АКПК. Крім того, у деяких країнах, АКПК є частиною ректального пальцевого дослідження, що є недоречним при проведенні обліку результатів. Відсутність знань про належну оцінку позитивних результатів тесту, і службових систем для обліку також виступають в якості перешкод для його оптимального використання. [38]

Сигмоїдоскопія – відсутність згоди хворого а також дискомфорт під час маніпуляції, незважаючи на недавні дані, що більшість пацієнтів відмітили процедуру менш незручною і неприємною, ніж очікувалось, значно обмежують використання методу.

Систематичне нагадування лікарем сімейної медицини про необхідність проходження скринінгового дослідження є майже ключовим фактором в прийнятті позитивного рішення пацієнтом. [39, 40]. Проте існує відсоток населення, що рідко відвідує заклади охорони здоров'я, тому був запропонований активний метод нагадування та інформування за електронною поштою пацієнта. [40], тобто пропонується більш тісний зворотній процес спілкування. [39].

Освітні програми для хворих включають використання плакатів, листівок, аудіо та відео матеріалів, індивідуальних бесід, в цілому ці методи призводять до збільшення відсотку використання АКПК на 13% [40].

Існує ціла низка факторів, що пов'язані з низь-

кою ефективністю впровадження скринінгу КРР. Незалежно від цього, медичні працівники відіграють важливу роль і повинні бути залучені у вирішення проблеми виявлення цього захворювання. Активна робота також має бути направлена на скорочення відсотка неінформованих або мало інформованих громадян. Таким чином досі існує явна необхідність розуміння поліпшення розробки ефективних скринінгових програм та активної роботи з населенням.

### Література

1. Ferlay J. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. / J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani, [et al.]// International Agency for Research on Cancer Press, Lyon, France -2004. - V 2.0 - P 5.
2. US Preventive Services Task Force: Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Behav. Med.* - 2008. - V.149. - P 627-637.
3. Winawer S.J. Colorectal cancer screening. / S.J. Winawer// *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* - 2007. - V 21(6). - P. 1031-1048.
4. Hewitson P. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. / P. Hewitson, P. Glasziou, L. Irwig [et al.]// *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2007. - V.1, CD001216.
5. Atkin WS. Design of a multicentre randomized trial to evaluate flexible sigmoidoscopy in colorectal cancer screening. / W.S. Atkin, R. Edwards, J. Wardle [et al.]// *J. Med. Screen.* - 2001. - V 8(3). - P. 137-144.
6. Gondal G. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study. / G. Gondal, T. Grotmol, B. Hofstad [et al.]// *Gastroenterol.* - 2003. - V 38(6). P. 635-642.
7. Segnan N. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of 'Once-only sigmoidoscopy' - SCORE. / N. Segnan, C. Senore, B. Andreoni [et al.]// *J. Natl. Cancer Inst.* - 2002. - V 94(23). - P. 1763-1772.
8. Prorok P.C. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial. *Control. / P.C. Prorok, G.L. Andriole, R.S. Bresalier [et al.]// Clin. Trials.* - 2000. - V21(6). - P.273-309.
9. Thiis-Evensen E. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Telemark Polyp Study I. Scand. / E. Thiis-Evensen, G.S. Hoff, J. Saurar [et al.]// J. Gastroenterol.* - 1999. - V 34(4). - P. 414-420.
10. Brenner H. Long-lasting reduction of risk of colorectal cancer following screening endoscopy. / H. Brenner, V. Arndt, T. Sturmer [et al.]// *Br. J. Cancer.* - 2001. - V 85(7). - P 972-976.
11. Benson V.S. Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries. / V.S. Benson, J. Patnick, A.K. Davies // *Int. J. Cancer.* - 2008. - V 122(6). - P. 1357-1367.
12. Schroy P. Patient preferences for colorectal cancer screening: How does stool DNA testing fare? / P. Schroy, S. Lal, J. Glick [et al.]// *Am J Managed Car.* - 2007. - V.13. - P.393-400.
13. Berger B.M. Colorectal cancer screening using stool DNA analysis in clinical practice: Early clinical experience with respect to patient acceptance and colonoscopic follow-up of abnormal tests. / B.M. Berger, P.C. Schroy 3rd, J.L. Rosenberg [et al.]// *Clin Colorectal Cancer.* - 2006. - V.5. - P.338-343.
14. Inventory of Colorectal Cancer Screening Activities in ICSN Countries. National Cancer Institute. [Electronic resource]// International Screening Network, 2008. - Access mode: [http://colorectal-cancer.ca/IMG/pdf/ICSN2008\\_mai.pdf](http://colorectal-cancer.ca/IMG/pdf/ICSN2008_mai.pdf).
15. Sonnenberg A. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. / A. Sonnenberg, F. Delco, J.M. Inadomi // *Ann. Intern. Med.* - 2000. - V 133(8). - P. 573-584.
16. Khandker R.K. A decision model and cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening and surveillance guidelines for average-risk adults. / R.K. Khandker, J.D. Dulski, J.B. Kilpatrick [et al.]// *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* - 2000. - V. 16(3). - P. 799-810.
17. Meissner H.I. Patterns of colorectal cancer screening uptake among men and women in the United States. / H.I. Meissner, N. Breen, C.N. Klabunde // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 2006. - V 15(2). - P. 389-394.
18. National Health Interview Survey public use data file 2005. National Center for Health Statistics [Electronic resource]// Centers for Disease Control and Prevention, 2006. Access mode: <http://www.cdc.gov/>
19. Liang S.Y. Rates and predictors of colorectal cancer screening. / S.Y. Liang // *Prev. Chronic Dis.* - 2006. - V 3(4). - P.117.
20. Weller D. The UK colorectal cancer screening pilot: results of the second round of screening in England. / D. Weller, D. Coleman, R. Robertson [et al.]// *Br. J. Cancer.* - 2007. - V. 97(12). - P. 1601-1605.
21. Power E. Understanding intentions and action in colorectal cancer screening. / E. Power, C.H.M. van Jaarsveld, K. McCaffery. [et al.]// *Ann. Behav. Med.* - 2008. - V 35(3). - P. 285-294.
22. Berkowitz Z. Beliefs, risk perceptions, and gaps in knowledge as barriers to colorectal cancer screening in older adults. / Z. Berkowitz, N.A. Hawkins, L.A. Peipins [et al.]// *J. Am. Geriatr. Soc.* - 2008. - V.56(2). - P. 307-314.
23. Weber M.F. Population characteristics related to colorectal cancer testing in New South Wales, Australia: results from the 45 and Up Study cohort. / M.F. Weber, E. Banks, R. Ward // *J. Med. Screen.* - 2008. - V. 15(3). - P 137-142.
24. Post D.M. Determinants of colorectal cancer screening in primary care. / D.M. Post, M.L. Katz, C. Tatum [et al.]// *J. Cancer Educ.* - 2008. - V 23(4). - P 241-247.
25. Tessaro I. Knowledge, barriers, and predictors of colorectal cancer screening in an Appalachian church population. / I. Tessaro // *Prev. Chronic Dis.* - 2006. - V 3(4). - P 123.
26. Zimmerman R.K. Predictors of colorectal cancer screening in diverse primary care practices. / R.K. Zimmerman, M.P. Nowalk, M. Tabbarah [et al.]// *BMC Health Serv. Res.* - 2006. - V 6. - P. 116.
27. Griffith K.A. Influence of family history and preventive health behaviors on colorectal cancer screening in African-Americans. / K.A. Griffith, D.B. McGuire, R. Royak-Schaler [et al.]// *Cancer.* - 2008. - V 113(2). - P. 276-285.
28. Cardarelli R. Having a personal health care provider and receipt of colorectal cancer testing. / R. Cardarelli, J.E. Thomas // *Ann. Fam. Med.* - 2009. - V. 7(1). - P. 5-10.
29. Malila N. Implementation of colorectal cancer screening in Finland: experiences from the first three years of a public health programme. / N. Malila, T. Oivanen, M. Hakama // *Z. Gastroenterol.* - 2008. - V. 46. - P. 25-28.
30. Zorzi M. Screening for colorectal cancer in Italy: 2005 survey. / M. Zorzi, A. Barca, F. Falcini. [et al.]// *Epidemiol. Prev.* - 2007. - V. 31(2-3). - P. 49-60.
31. Brenner H. Expected reduction of colorectal cancer incidence within 8 years after introduction of the German screening colonoscopy programme: estimates based on 1,875,708 screening colonoscopies. / H. Brenner, M. Hoffmeister, G. Brenner [et al.]// *Eur. J. Cancer* - 2009. - V 45(11). - P 2027-2033.
32. Sheinfeld G.S. Cancer screening and aging: research barriers and opportunities. / G.S. Sheinfeld, J. Gauthier, J. Hay // *Cancer.* - 2008. - V. 113(12 Suppl.). - P. 3493-3504.
33. Centers for Disease Control and Prevention: Use of colorectal cancer tests - United States, 2002, 2004, 2006. // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* - 2008. - V. 57(10). - P. 253-258.
34. von Wagner C. Functional health literacy and health-promoting behavior in a national sample of British adults. / C. von Wagner, K. Knight, A. Steptoe [et al.]// *J. Epidemiol. Community Health.* - 2007. - V.61(12). - P. 1086-1090.
35. Ward E. Association of insurance with cancer care utilization and outcomes. / E. Ward, M. Halpern, N. Schrag [et al.]// *CA Cancer J. Clin.* - 2008. - V 58(1). - P 9-31.
36. Nash D. Evaluation of an intervention to increase screening colonoscopy in an urban public hospital setting. / D. Nash, S. Azeez, D. Vlahov // *J. Urban Health.* - 2006. - V. 83(2). - P. 231-243.
37. Nemeth L.S. High performance in screening for colorectal cancer: a Practice Partner Research Network (PPRNet) case study. / L.S. Nemeth, P.J. Nietert, S.M. Ornstein // *J. Am. Board Fam. Med.* - 2009. - V. 22(2). - P. 141-146.
38. Guerra C.E. Barriers of and facilitators to physician recommendation of colorectal cancer screening. / C.E. Guerra // *J. Gen. Intern. Med.* - 2007. - V. 22(12). - P. 1681-1688.
39. Guerra C.E. Barriers of and facilitators to physician recommendation of colorectal cancer screening. / C.E. Guerra // *J. Gen. Intern. Med.* - 2007. - V. 22(12). - P. 1681-1688.
40. Gale K. Combined Sigmoidoscopy Plus Fecal Immune Test Better Than Either Test Alone. / K. Gale // *Clin Gastroenterol Hepatol.* - 2009. - V. 7. - P. 1269-1271, 1341-1346.

### Реферат

ОБЗОР ДОСТИЖЕНИЙ И ПРОБЛЕМ МИРОВОЙ МЕДИЦИНЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СКРИНИНГА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА  
Кострикова Ю.А., Пустовойт А.Л., Циганенко И.В.

Ключевые слова: колоректальный рак, скрининг, анализ кала на скрытую кровь, колоноскопия, сигмоидоскопия.

В статье приводятся данные мировой литературы по вопросу новых достижений и проблем проведения скринингового обследования колоректального рака. Перечислены методы, приемлемые для скрининга, их преимущества и недостатки, альтернативные возможности комбинированного применения различных диагностических тестов и эндоскопических методов, успешность такой комбинации.

Освещаются аналитические данные возможных причин отрицательного отношения пациентов к проведению скринингового обследования, а также присутствующих вопросов в системе здравоохранения, которые могут влиять на состояние проблемы. Приводятся механизмы преодоления препятствий на пути достижения положительного комплаенса с пациентами. Анализируется роль семейного врача, как первичного звена в скрининговом исследовании.

### Summary

SURVEY OF ACHIEVEMENTS AND PROBLEMS REFERRING COLORECTAL CANCER SCREENING IN THE WORLD MEDICINE

Kostrikova Ju.A., Pustovoi A.L., Cyganenko S.V.

Key words: colorectal cancer, screening, occult blood feces test, colonoscopy, sigmoidoscopy.

The article provides data of world literature on new achievements and problems in colorectal cancer screening. There have been listed the methods acceptable for the screening, their advantages and disadvantages, the alternative possibilities in combined using of different diagnostic tests and endoscopic methods, and successfulness of this combination. Much analytical data on the possible causes of negative attitudes of patients towards the screening is also highlighted, as well as current issues in the health care system that may affect this problem. There have been described the mechanisms to overcome the obstacles and to set up contact with patients. Much attention is paid to the role of a family doctor as a primary care provider in the screening procedure.

УДК: 616.13-004.6:615

**Могильник А.І., Черкун М.В., Бурка С.А.**

### СУЧАСНІ МЕТОДИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЇ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*В роботі представлено сучасний погляд на проблему ендотеліальної дисфункції, розглянуті основні механізми позитивного впливу на функціональний стан ендотелію препаратів різних фармакологічних груп, наведені основні методи фармакологічної корекції дисфункції ендотелію.*

Ключові слова: дисфункція ендотелію, оксид азоту, антиоксиданти, антагоністи кальцію,  $\beta$ -блокатори, донатори оксиду азоту.

Дисфункція ендотелію (ДЕ) - це дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів з одного боку (простацикліну, тканинного активатора плазміногену, С-типу натрійуретичного пептиду, ендотеліального гіперполяризуючого фактора), і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів - з іншого (ендотеліну, супероксид-аніону, тромбоксану А, інгібітору тканинного активатора плазміногену) [1].

На сьогодні відомо про позитивний вплив на функціональний стан ендотелію препаратів різних фармакологічних груп. Їх дію можна пояснити наступними механізмами [2]: 1) безпосередній вплив на рецептори судинного ендотелію, 2) вплив на активність ендотеліальної синтетази оксиду азота, 3) блокування дії медіаторів ендотеліальної дисфункції, 4) опосередкований вплив.

Пропонуємо коротко розглянути основні методи фармакологічної корекції ДЕ.

**Антиоксиданти.** Дані про вплив на функцію ендотелію препаратів, що володіють антиоксидантною активністю, досить суперечливі [3,4]. Аскорбінова кислота шляхом зменшення оксидантного стресу за рахунок гальмування процесів перекисного окиснювання ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і підвищення експресії ендотеліальної NO-синтази (eNOS) повинна поліпшувати показники функції ендотелію [5]. Так, за даними D.M. Gilligan et al., застосування протя-

гом місяця відносно високих доз аскорбінової кислоти, вітаміну Е та  $\beta$ -каротину призвело до зниження рівня окиснених ЛПНЩ, але показники ендотелію залежна вазодилатація (ЕЗВД) не покращилися. В інших дослідженнях пероральне застосування високих доз аскорбінової кислоти, близько 2 г на добу, приводило до відновлення показників ЕЗВД у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) [6].

Виконано ряд експериментальних робіт, присвячених вивченню впливу  $\alpha$ -токоферолу [7] і вітаміну Е на функціональний стан ендотелію. T.G. Elliott et al. виявили, що прийом на протязі 3 місяців вітаміну Е відновлює функцію ендотелію у хворих, які перенесли інфаркт міокарда [8]. У той же час W.L. Duvall у 2005 році в своїй роботі наводить дані про дуже низьку терапевтичну ефективність вітамінів А, С і Е, що застосовувалися в лікуванні ІХС [9]. Таким чином, дослідження активності даних препаратів у відношенні ендотелію судин ще тільки починається і являє безсумнівний науковий і практичний інтерес.

**Блокатори рецепторів до ангіотензину-II.** Дослідження, присвячені вивченню дії препаратів даної групи на судинний ендотелій, нечисленні, а їх дані суперечливі. Так, опубліковані дані про позитивний вплив епросартана на показники ЕЗВД у хворих із метаболічним синдромом [10], а валсартана - у хворих із крупновогнищевим інфарктом міокарда [11] і хронічною серцевою недостатністю [12]. У той же час отримана інформація про відсутність позитивного впливу кан-

десартана на ендотелій вінцевих судин у хворих на ІХС [13], тому здатність до поліпшення функції ендотелію в препаратів даної фармакологічної групи залишається недоведеною.

**Антагоністи кальцію.** Дія антагоністів кальцію обумовлена потенціюванням ефектів оксиду азоту, зменшенням впливу ендотелін-1 (ЕТ-1) і зменшенням проліферативної активності гладком'язових клітин судинної стінки за рахунок зменшення секреції тромбоцитарного фактору росту [14]. Ці ефекти властиві, головним чином, кальцієвим антагоністам групи дигідропіридину, хоча в ряді робіт був продемонстрований позитивний вплив на функцію ендотелію верапамілу і ділтіазему [15]. Останніми роками широко проводяться клінічні дослідження дигідропіридинів третього покоління - амлодіпіна та лацидпіпіна. У всіх роботах показаний позитивний вплив цих препаратів на ЕЗВД, нормалізацію показників ліпідограми та регрес атеросклеротичного процесу.

**Нестероїдні протизапальні препарати.** Механізм дії даних препаратів на ендотелій полягає в блокаді циклооксигенази й пригніченні синтезу тромбоксану А<sub>2</sub>, що призводить до поліпшення функції ендотелію. У дослідженні S. Husain et al. внутрішньовенне введення аспірину викликало значиме збільшення ЕЗВД у осіб з ангіографічними ознаками атеросклерозу коронарних артерій.

**β-адреноблокатори.** Застосування β-адреноблокаторів у терапії хворих ІХС поліпшує прогноз захворювання, особливо в осіб, які перенесли інфаркт міокарда. Тим неочікуваніше виглядає факт, що більшість β-блокаторів не справляють позитивного впливу на ендотелій. Так метопролол не продемонстрував здатності до поліпшення функції ендотелію [16]. Здатність корегувати ДЕ виявлена тільки у двох препаратів даної групи: небівололу та карведилолу.

Вивчення фармакологічних властивостей небіволула в експериментальних дослідженнях показало, що він є найбільш високоселективним β-блокатором. Сила зв'язування небіволула з β<sub>1</sub>-адренорецепторами майже в 290 разів перевищує силу зв'язування його з β<sub>2</sub>-адренорецепторами. Це в 19 разів перевищує вибірковість дії стосовно β<sub>1</sub>-адренорецепторів у порівнянні з такою в атенолола та в 12 разів - у метопрололу та бісопрололу.

**Донатори оксиду азоту.** Застосування даних препаратів для корекції дисфункції ендотелію теоретично було обґрунтовано відразу ж після ідентифікації хімічної структури ендотеліального релаксуючого фактору - NO. Так, L-аргінін, субстрат для продукції NO в організмі, впливає на показники ЕЗВД і плин атеросклерозу в людини й експериментальних тварин [17].

У дослідженні Kielar et al. було показано, що регулярне призначення L-аргініну сприяє поліпшенню загального стану хворих ІХС, скороченню частоти нападів стенокардії, зменшенню дози ні-

тропрепаратів, підвищенню толерантності до фізичного навантаження, а також підвищенню ефективності дії гіпотензивних препаратів [18]. Крім того, L-аргінін пригнічує гіперпластичні процеси в судинній стінці, поліпшує реологічні властивості крові, знижуючи тим самим ризик розвитку тромбозу шляхом корекції ДЕ.

Нітропрусид натрію також використовується в якості донатора NO, але його застосування обмежене через нестійкість препарату, відсутність форм для перорального прийому й надто сильний гіпотензивний ефект.

**Блокатори рецепторів ендотеліну.** На сьогоднішній день найбільш вивченим препаратом даної групи є босентан. Механізм дії препарату пов'язаний із блокадою рецепторів до ендотеліну А-типу, розташованих на гладком'язових клітинах артеріальної стінки й відповідальних за вазоконстрикцію. Внаслідок блокади рецепторів значно послаблюється дія ендотеліну на судинну стінку, відбувається її розслаблення, збільшення просвіту судини й нормалізація регіонарного кровотоку в області, яка перфузується даною артерією. Важливим є факт, що босентан ефективний при пероральному прийомі [19].

**Фолієва кислота.** Фолієва кислота є кофактором eNOS, і від її біодоступності буде залежати активність ферменту й продукція NO. За даними ряду авторів, застосування фолієвої кислоти призводить до поліпшення показників ЕЗВД у хворих цукровим діабетом 2 типу й ІХС [20]. Однак, за даними великого багаточентрового дослідження з вивчення ефективності фолієвої кислоти як засобу вторинної профілактики ІХС [21], незважаючи на те, що прийом даного препарату на протязі 2 років поліпшував ЕЗВД плечової артерії, значимого впливу на прогноз захворювання він не мав.

**Естрогени.** З віком показники ЕЗВД закономірно знижуються, у середньому на 0,21% на рік у чоловіків і на 0,4% у жінок, що досягли менопаузи. Погіршення функції ендотелію в жінок у клімактеричному періоді може пояснюватися зростанням рівня ЛПНЩ, особливо окисненої фракції. Замісна терапія естрогенами приводить до збільшення показників ЕЗВД і поліпшення функціонального стану ендотелію, що позитивно впливає на течію захворювання і його подальший прогноз [22].

**Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ).** Препарати даного класу на сьогоднішній день займають одне із провідних місць по використанню в клінічній практиці, а показання до їх застосування стають усе ширшими. ІАПФ впливають на три системи, відповідальних за регуляцію судинного тону: зменшують утворення ангіотензину-II, гальмують розпад брадикініну, мають прямий вплив на активність eNOS.

Серед усіх представників даної фармакологічної групи найбільш переконливими доказами здатності поліпшувати функцію ендотелію воло-

діє квинаприл. У дослідженні TREND брали участь 196 хворих ІХС, які протягом 6 місяців одержували квинаприл. Поряд із нормалізацією артеріального тиску, регресом гіпертрофії міокарда лівого шлуночка й гальмуванням процесів його ремоделювання було відзначено достовірне поліпшення ЕЗВД плечової артерії. У дослідженні QUASAR [23] також було відзначене поліпшення функції ендотелію під впливом квинаприла. Здатністю відновлювати функцію ендотелію володіють й інші ІАПФ, зокрема, еналаприл [24], спіраприл [25], периндоприл і фозіноприл [26].

**Статини.** Крім своєї основної гіполіпідемічної дії ці препарати мають безліч плеотропних ефектів [27]: відновлення бар'єрної функції ендотелію, вазодилатація, антиішемічний ефект. [28] Крім того, статини сприятливо впливають на систему гемостазу, знижуючи показники агрегації тромбоцитів, а також активізуючи систему фібринолізу. [29] Вони володіють антипроліферативним ефектом на гладком'язові елементи судинної стінки, протизапальним та імунодепресивним ефектами. [30]

На сьогоднішній день виконана досить велика кількість досліджень, присвячених впливу статинів на функцію ендотелію. Статини викликають зниження загального холестерину й холестерину ЛПНЩ, перешкоджаючи їх перекисному окиснюванню й утворенню пероксинітриду. Статини здатні прямо впливати на функціональну активність eNOS, викликаючи збільшення її експресії, переважно за рахунок посттрансляційних механізмів. Збільшення активності eNOS призводить до підвищення синтезу NO, за рахунок якого здійснюється регуляція різноманітних фізіологічних процесів на поверхні ендотелію.

За даними більшості авторів, ступінь поліпшення функції ендотелію не залежить від рівня зниження холестерину крові. [31] У великому багаторічному дослідженні RECIFE було показано, що призначення статинів відразу після розвитку гострого коронарного синдрому призводило до стійкого поліпшення функції ендотелію на 6-ий тиждень терапії. Застосування статинів у комплексній терапії гострого коронарного синдрому значно поліпшує виживаність пацієнтів і запобігає розвитку повторних коронарних епізодів, що пов'язано зі сприятливим впливом на ендотелій та протизапальною дією. [32] Однак у дослідженні J.A. Vita et al. у хворих ІХС після прийому симвастатину протягом 6 місяців значимого поліпшення ЕЗВД не відзначалося, незважаючи на достовірне зниження рівня загального холестерину та ЛПНЩ. [33]

### Література

1. Vane J.R. Regulatory functions of the vascular endothelium / J.R.Vane, E.E.Anggard, R.M.Botting // *New Engl J Med.* - 1990. - P.27-36.
2. Luscher T.F. The endothelium as a regulator of vascular tone and growth / T.F. Luscher, G.Noll // *The endothelium in cardiovascular disease: pathophysiology, clinical presentation, and pharmacotherapy.* - Berlin. - 1995. - P. 1 - 24.

3. Levine G.N. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease / G.N. Levine, B.Frei, S.N.Koulouris [et al.] // *Circulation.* - 1996. - V. 93, №6. - P. 1107 - 1113.
4. Solzbach U. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients / U. Solzbach, B. Hornig, M. Jeserich, H. Just // *Circulation.* - 1997. - P. 1513-1519.
5. Rodriguez J.A. Dietary supplementation with vitamins C and E prevents downregulation of endothelial NOS expression in hypercholesterolemia in vivo and in vitro / J.A. Rodriguez, A. Grau, E.Eguinoa [et al.] // *Atherosclerosis.* - 2002. - V. 165, №1. - P. 33 - 40.
6. Levine G.N. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease / G.N. Levine, B. Frei, S.N. Koulouris [et al.] // *Circulation.* - 1996. - V. 93, №6. - P. 1107 - 1113.
7. Keaney J.F.Jr. Vascular incorporation of alpha-tocopherol prevents endothelial dysfunction due to oxidized LDL by inhibition protein kinase C stimulation / J.F.Jr. Keaney, Y. Guo, D. Cunningham [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 1996. - V. 98, №2. - P. 386 - 394.
8. Elliott T.G. Effects of vitamin E on endothelial function in men after myocardial infarction / T.G. Elliott, J.D. Barth, G.B. Mancini // *Am. J. Cardiol.* - 1995. - V. 76, №16. - P. 1188 - 1190.
9. Duvall W.L. Endothelial dysfunction and antioxidants / W.L. Duvall // *Mt. Sinai J. Med.* - 2005. - V. 72, №2. - P. 71 - 80.
10. Гильмутдинова Л.Т. Влияние эпросартана в комбинации с правастатином на некоторые показатели эндотелиальной функции у больных с метаболическим синдромом / Л.Т. Гильмутдинова, Э.Р. Сыртланова // *Кардиология.* - 2004. - Т. 44, №12. - С. 47 - 50.
11. Кремкова М.М. Сравнительная оценка влияния валсартана и лизиноприла на эндотелиальную функцию плечевой артерии у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q / М.М. Кремкова, А.В. Грачев, Б.А. Аляви // *Рос. кардиол. журн.* - 2005. - №1. - С. 55 - 59.
12. Мусуралиева Д.И. Влияние терапии антагонистом рецепторов к ангиотензину II валсартаном, ингибитором АПФ квинаприлом и их комбинацией на функцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. - М., 2003. - 27 с.
13. Tiefenbacher C.P. ACE inhibitors and statins acutely improve endothelial dysfunction of human coronary arterioles. / C.P.Tiefenbacher, S.Friedrich, T.Bleeke [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2004. - V. 286, №4. - P. 1425 - 1432.
14. Mason R.P. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of evidence / R.P. Mason // *Atherosclerosis.* - 2002. - V. 165, №2. - P. 191 - 200.
15. Небиеридзе Д.В. Антигипертензивная эффективность дилтиазема и его влияние на эндотелиальную функцию у мужчин с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / Д.В. Небиеридзе, А.С.Сафарян, В.А.Метельская, [и др.] // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* - 2004. - Т. 3, №1. - С. 4 - 9.
16. Ситникова М.Ю. Влияние терапии метопрололом-CR/XL на состояние эндотелия, некоторые показатели атеросклероза и системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / М.Ю.Ситникова, К.А.Хмельницкая, С.Г.Иванов, [и др.] // *Журн. Сердеч. недостаточность.* - 2002. - Т. 3, №4. - С. 169 - 171.
17. Kawano H. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine administration: possible role of oxidative stress / H.Kawano, T.Motoyama, N.Hirai [et al.] // *Atherosclerosis.* - 2002. - V. 161, №2. - P. 375 - 380.
18. Kielar M. et al. New possibilities in treatment of atherosclerosis--increase of nitric oxide synthesis by L-arginine supplementation / M.Kielar [et al.] // *Pol. Merkuriusz. Lek.* 2004. - V. 17. - P. 656-660.
19. Bohm F. The endothelin-1 receptor antagonist bosentan protects against ischaemia/reperfusion-induced endothelial dysfunction in humans / F.Bohm, M.Settergren, A.T. Gonon, J.Pernow // *Clin. Sci.* - 2005. - V. 108, №4. - P. 357 - 363.
20. Mangoni A.A. Short-term oral folic acid supplementation enhances endothelial function in patients with type 2 diabetes / A.A. Mangoni, R.A. Sherwood, B. Asonganyi, [et al.] // *Am. J. Hypertens.* - 2005. - V.18, №2, pt 1. - P. 220 - 226.
21. Liem A., Reynierse-Buitenwerf G.H., Zwinderman A.H., et al. Secondary prevention with folic acid: effects on clinical outcomes // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - V. 41, №12. - P. 2105 - 2113.
22. Squadrito F. The effect of phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelin-dependent vasodilatation in postmenopausal women / F.Squadrito, D.Altavilla, N.Morabito [et al.] // *Atherosclerosis.* - 2002. - V. 163, №2. - P. 339 - 347.
23. Pepine C.J. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on transient ischemia: the Quinapril Anti-Ischemia and Symptoms of Angina Reduction (QUASAR) trial / C.J.Pepine, R.J.Louveau, K.Annis [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - V. 42, №12. - P. 2049 - 2059.
24. Яковлев В.М. Влияние терапии эналаприла малеатом на функцию сосудистого эндотелия и тромбоцитарно-эндотелиальные взаимосвязи у больных гипертонической болезнью /

- В.М.Яковлев, А.А.Семенкин, С.М.Юдин [и др.]. // *Терапевт. арх.* - 2000. - Т. 72, №1. - С. 40 - 44.
25. Рябова Т.С. Влияние терапии спираприлом на функциональное состояние эндотелия у больных, перенесших инфаркт миокарда, с разными генотипами гена ангиотензинпревращающего фермента: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 2004. - 15 с.
26. Шарапова С.П. Показатели эндотелиальной функции у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, их динамика под влиянием фозиноприла натрия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Уфа, 2004. - 24 с.
27. Аронов Д.М. Плеотропные эффекты статинов / Д.М. Аронов Д.М. // *Рос. мед. журн.* - 2001. - Т. 9, №13. - С. 578 - 582.
28. Bogaty P. Effect of atorvastatin on exercise-induced myocardial ischemia in patients with stable angina pectoris / P.Bogaty, G.R. Dagenais, P.Poirier, [et al.]. // *Am. J. Cardiol.* - 2003. - V. 92, №10. - P. 1192 - 1195.
29. Ito M.K. The effects of converting from simvastatin to atorvastatin on plasminogen activator inhibitor type-1 / M.K. Ito // *J. Clin. Pharmacol.* - 2001. - V. 41, №7. - P. 779 - 782.
30. Tousoulis D. Effects of atorvastatin on reactive hyperemia and inflammatory process in patients with congestive heart failure / D.Tousoulis, C.Antoniades, E.Bosinakou [et al.]. // *Atherosclerosis.* - 2005. - V. 178, №2. - P. 359 - 363.
31. Wassmann S., Faul A., Hennen B., et al. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition on coronary endothelial function / S.Wassmann, A.Faul, B.Hennen [et al.]. // *Circ. Res.* - 2003. - V. 93, №9. - P. 98 - 103.
32. Шумейко Е.А. Липидные и нелипидные эффекты atorvastatina у больных острыми коронарными синдромами: автореф. дис. ... канд. ме. наук. - Тюмень, 2004. - 20 с.
33. Vita J.A., Yeung A.C., Winniford M., et al. Effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelial vasomotor function in patients with coronary artery disease / J.A.Vita, A.C.Yeung, M.Winniford [et al.]. // *Circulation.* - 2000. - V. 102, №8. - P. 846 - 851.

### Резюме

#### СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Могильник А.И., Черкун М.В., Бурка С.А.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, оксид азота, антиоксиданты, антагонисты кальция, β-блокаторы, донаторы оксида азота.

В работе представлено современный взгляд на проблему эндотелиальной дисфункции, рассмотрены основные механизмы позитивного влияния на функциональное состояние эндотелия препаратов различных фармакологических групп, представлены основные методы фармакологической коррекции дисфункции эндотелия.

### Summary

#### UP-TO-DATE METHODS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTING OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Mogilynyk A.I., Cherkun M.V., Burka S.A.

Key words: endothelial dysfunction, nitric oxide, antioxidants, calcium antagonists, β-blockers, nitrous oxide donator.

The paper presents the latest view on the problem of endothelial dysfunction, the principal mechanisms of the positive influence produced by drugs of different pharmacological groups on the functional state of the endothelium, the main methods in pharmacological correction of endothelial dysfunction.

УДК 616.361-002.3-036.11-085-281

**Хацко В.В., Хрипкова Е.В., Базиян Н.К., Лаврова Д.Д.,  
Попова Е.И., Решетняк С.А.**

### РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЁЗНЫМ ХОЛАНГИТОМ

Национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

В статье представлен обзор литературы по рациональной антибиотикотерапии больных острым калькулёзным холангитом. Проанализированы виды микрофлоры желчи при холангите, их чувствительность к антибиотикам, рациональные схемы антибактериальной терапии. Комплексное лечение этих пациентов должно включать транспилярную, а при необходимости лапароскопическую или чрескожную чреспеченочную санацию желчных протоков, массивную современную антибактериальную и детоксикационную терапию.

Ключевые слова: острый калькулёзный холангит, антибиотикотерапия.

Лечение больных с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и её осложнениями является одной из актуальных и важных проблем современной хирургии. Частота холедохолитиаза при ЖКБ составляет от 8 до 37% [8], а острый холангит при ХДЛ возникает у 11,2-23,6% пациентов [8]. Камни холедоха являются наиболее частой причиной обтурации протоков при остром холангите. Летальность при холангите колеблется от 4,7 до 88% [15]. Без хирургического разрешения острый гнойный холангит приводит к смерти в 100% случаев.

После эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии острый холангит возникает в 0,8% случаев, после чрескожной чреспеченочной холангиографии- в 1%, а бактериемия- в

2,5% случаев [3]. Добавление в контрастное вещество антибиотиков эффекта не даёт, поэтому целесообразно профилактическое внутривенное введение антибиотиков перед эндоскопическими и эндобилиарными вмешательствами.

Результаты бактериологических исследований желчи при холангите представлены во многих публикациях, однако прослеживается определённое расхождение количественных и качественных характеристик микрофлоры. Так, показатели инфицированности желчи при холангите колеблются от 63 до 100% [1]. Отдельные исследователи подчёркивают наличие преимущественно аэробной микрофлоры (кишечной палочки, клебсиеллы и др.), другие обращают



внимание на значение различных видов неферментирующих грамотрицательных бактерий [21].

За последние годы, в связи с развитием методики анаэробного культивирования, выяснена роль неклостридиальной инфекции при патологии билиарного тракта, однако результаты исследований достаточно противоречивы. По данным разных авторов, анаэробная микрофлора при холангите выявляется от 7 до 83% [20].

По результатам бактериологического посева желчи [1], возбудителями острого холангита являются микроорганизмы кишечной микрофлоры, которые встречаются в следующих ассоциациях: представители семейства энтеробактерий, чаще *E. Coli* (50-60%), в 8-20% встречаются *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp (2-5%); грамположительные микроорганизмы (*Streptococcus*, *Enterococcus* в 2-30%); неспорообразующие анаэробы (*Bacteriodes* spp.), *Clostridium* spp., *Fusobacter* spp., *Peptococcus* (до 20%); *Pseudomonas* spp. (2-4%).

При длительных и тяжёлых гнойных холангитах наблюдаются осложнения: эмпиема желчного пузыря, пилефлебиты, абсцессы печени, септицемия. При абсцедирующих формах в составе возбудителей преобладают анаэробные микроорганизмы.

Андрющенко В.П. и соавторы [1] микрофлору в желчи высевали в 98% исследований. В 59% выявлены аэробные бактерии, среди которых основное значение имели кишечная палочка, клебсиелла, энтерококк и энтеробактер. В 12% исследований констатировано наличие только анаэробных неклостридиальных бактерий (*B. Fragilis*, *B. Melanipogenius*, анаэробные кокки). В 27% была смешанная аэробно-анаэробная микрофлора.

Анализ исследований чувствительности микрофлоры к антибиотикам показал, что в большинстве наблюдений микрофлора желчи малочувствительна или стойка к антибактериальным препаратам [1]. Причём низкая чувствительность или полная устойчивость наблюдалась в 85% исследований при рецидивирующем, в 69% при септическом холангите. Наибольший антибактериальный эффект проявляли полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны.

Вопросы лечения калькулёзных холангитов, как одних из наиболее тяжёлых и прогностически неблагоприятных патологических процессов органов билиарного тракта, относятся к самым актуальным разделам абдоминальной хирургии.

Результаты лечения больных с этой патологией нельзя считать удовлетворительными, что делает необходимым поиск новых и усовершенствование имеющихся способов лечения. При этом важную роль играет проведение адекватной антибактериальной терапии, направленной на купирование острого гнойного холангита и предупреждение послеоперационных осложнений, сепсиса.

Выбор эмпирической антибиотикотерапии, до получения результатов микробиологического исследования желчи, основан на предположении полимикробной этиологии холангита. Главный антибактериальный удар должен быть широкого спектра и охватывать семейство энтеробактерий и анаэробов, поэтому требуется, как правило, комбинированная терапия. При этом различные антибактериальные препараты имеют вариабельную эффективность при лечении больных с острым калькулёзным холангитом.

Защищённые полусинтетические пенициллины (амоксиклав/клавуланат, ампициллин/сульбактам) эффективны в отношении *E. Coli*, а также родов энтеробактерий, продуцирующих пенициллиназу (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Clostridium*, *Pseudomonas*). Комбинированный препарат создаёт достаточно высокие концентрации препарата в желчи. При оральном применении концентрация ампициллина, в желчи выше, чем при парентеральном, но в качестве монотерапии его использование недопустимо.

Антипсевдомонадные пенициллины (карбоксихипенициллины и уреидопенициллины): тикариллин, карбенициллин по спектру активности сходны с аминопенициллинами (за исключением действия на *P. aeruginosa*) мезлоциллин, азлоциллин, пиперациллин в сочетании с тазобактамом активны в отношении энтерококков и продуцирующих пенициллиназу штаммов *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Bacteriodes* spp, включая синегнойную палочку. Уреидопенициллины проявляют существенно более высокую активность *in vitro*, чем карбоксипенициллины [25]. Они частично экскретируются с желчью, их концентрация в последней в 10 раз выше, чем в крови. Применение антипсевдомонадных карбокси-и уреидопенициллинов требует осторожности. Наиболее серьёзными побочными реакциями могут быть гипернатриемия, гипокалиемия (особенно при сердечной или почечной недостаточности) и кровоточивость, связанная с дисфункцией мембран тромбоцитов. Наиболее выражен риск кровоточивости при применении карбенициллина в меньшей степени тикариллина, минимален при применении уреидопенициллинов.

Цефалоспорины - бактерицидные антибиотики широкого спектра действия, быстро накапливаются в очагах воспаления. Парентеральные цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон) активны в отношении грамотрицательных микроорганизмов, стрепто/пневококков, антипсевдомонадной активностью обладают цефазолин, цефоперазон, цефтазидим. Цефоперазон и цефтриаксон преимущественно экскретируются с желчью. Цефоперазон фармацевтически не совместим с аминогликозидами. К ингибиторозащищённым цефалоспорином относят цефоперазон/сульбактам, спектр активности которого сходный с цефоперазоном, однако в отличие от последнего, активен в отношении анаэробных микроорганизмов.

Представитель монобактамов азтреонам активен исключительно в отношении грамотрицательных микроорганизмов, наиболее активен в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, умеренно активен в отношении *P.aeruginosa*. Обладает синергидным эффектом в комбинации с аминогликозидом, но не совместим в растворе с другими бета-лактамами и аминогликозидом.

Аминогликозиды обладают бактерицидным эффектом к грамотрицательным энтеробактериям, в меньшей степени чувствительны к этим антибиотикам грамположительные бактерии, однако абсолютно резистентны анаэробные микроорганизмы (*Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*). Препараты I поколения (стрептомицин, канамицин) малоэффективны в отношении современных представителей кишечной микрофлоры, II поколения (гентамицин, тобрамицин), III- (амикацин, нетилмицин) более действенны в отношении *P. aeruginosa*. При подозрении на гентамицинрезистентность грамотрицательных бактерий вместо гентамицина и тобрамицина в составе эмпирической терапии следует назначить амикацин. Сочетания аминогликозидов с бета-лактамами, нитроимидазолами, карбапенемами и фторхинолонами могут предупреждать развитие устойчивости микробов в процессе лечения благодаря бактерицидному синергизму.

Фторхинолоны характеризуются высокой биодоступностью, быстро проникают в органы и ткани, хорошо переносятся пациентами, активны в отношении многих штаммов бактерий, устойчивых к другим классам химиотерапевтических средств. В большинстве случаев фторхинолоны эффективны при монотерапии. Комбинированное применение с другими антимикробными препаратами показано при наличии смешанной аэробно-анаэробной инфекции (или подозрении на нее), а также при тяжелых формах грамотрицательных инфекций на фоне иммунодефицитных состояний. Хорошо сочетаются практически со всеми другими группами антимикробных препаратов. При лечении тяжелых холангитов, вызванных микроорганизмами, устойчивыми к большинству антибактериальных средств, фторхинолоны являются препаратами выбора. Возможно применение фторхинолонов в комбинации с аминогликозидами, пенициллинами, цефалоспоридами, нитроимидазолами, гликопептидами, линкозамидами.

Нитроимидазолы (метронидазол) характеризуются бактерицидным типом действия, постоянным антибиотическим эффектом, действует исключительно на анаэробные микроорганизмы, включая группы *Bacteroides spp.*, грамположительных анаэробных кокков, спорообразующих палочек, хорошо совмещаются с антимикробными препаратами других фармакологических групп, но не охватывают семейство энтеробактерий.

Спектр антимикробной активности карбапене-

мов объединяет почти все аэробные и анаэробные микроорганизмы. Микрофлора, высеваемая при холангитах, характеризуется высокой чувствительностью к антибиотикам этого класса. В терапии бактериального холангита фторхинолоны и карбапенемы относят к антибиотикам резерва.

По данным литературы, в настоящее время не существует единого руководства по применению эмпирической антибактериальной терапии острого калькулёзного холангита. Авторы предлагают различные схемы лечения, исходя из опыта отдельных клиник и медицинских центров.

Больным, переносящим холангит средней степени тяжести, показаны антибактериальные препараты в виде монотерапии [17]: пиперацillin/тазобактам; тикарциллин/клавуланат; ампициллин/сульбактам; цефалоспорины III-IV поколения.

При тяжёлом течении холангита рекомендуется комбинированное применение антибактериальных препаратов в виде следующих схем [17]: первоначальной комбинацией выбора может быть сочетание "защищённый полусинтетический пенициллин+аминогликозид" (ампициллин+сульбактам (уназин, сульбацин) +амикацин; уреидопенициллин (пиперациллин или мезлоциллин) + метронидазол; уреидопенициллины и аминогликозид; аминогликозид+ампициллин+метронидазол; аминогликозид+уреидопенициллин + метронидазол; цефалоспорин III поколения + аминогликозид; цефалоспорин III поколения + аминогликозид + метронидазол; цефалоспорин III поколения + метронидазол или аминогликозид.

В период развития послеоперационных внутрибрюшных осложнений микробный пейзаж желчных путей существенно меняется в сторону полиморфной резистентной флоры. Для антибиотикотерапии в эти сроки следует использовать только препараты резерва [17]: карбапенемы (имипенем-циластатин, меропенем), которые применяются как эмпирическая терапия у больных, находящихся в критическом состоянии (APACHE II>15 баллов), при выделении штаммов бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella spp.*), продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, при выделении у тяжелых больных *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*; фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин) назначают при выделении штаммов, резистентных к большинству других антибиотиков или при их непереносимости.

Однако, следует с осторожностью назначать бактерицидные антибиотики, особенно цефалоспорины 4 поколения до декомпрессии желчных путей и нежелательно вводить данные препараты интраоперационно при гнойном холангите, так как в ряде случаев это чревато развитием бактериемического шока. В настоящее время общепризнанными методами декомпрессии, восстановления адекватного желчеоттока, лечения холангита на фоне холедохолитиаза яв-

ляются эндохирургические транспапиллярные вмешательства. К ним относят эндоскопическую папиллосфинктеротомию (ЭПСТ), механическую литэкстракцию (МЛЭ), различные методы литотрипсии (механическая, контактная лазерная, электрогидравлическая), транспапиллярное назобилиарное дренирование (ТНБД) и эндопротезирование желчных протоков [11].

Антибактериальную терапию больных с ОКХ целесообразно назначать с учётом чувствительности и особенностей к образованию высоких концентраций в желчи [11]. Предпочтение отдаётся цефалоспорином третьего, четвёртого поколений (гепациф, цефобид, модоцеф, медаксон, фортум, максипим) или фторхинолонам (ципробай, ципринол, абактал, авелокс). Например, «гепациф» назначают по 1,0 мг 3 раза в сутки внутривенно, учитывая билиарную транслокацию при ОКХ и декомпрессионную направленность оперативных вмешательств. Используют противомикробные препараты- производные нитроимидазола (орнидазол, эфлоран, мератин, метронидазол). При гнойном холангите лечение проводят до купирования клинических симптомов, варьируя антибиотики на основании результатов бактериального исследования желчи и чувствительности микрофлоры к препаратам [6].

Таким образом, этиологическим возбудителем острого калькулёзного холангита является аэробная и анаэробная микрофлора, а также их ассоциации, которые характеризуются низкой чувствительностью к антибактериальным препаратам, что необходимо учитывать при назначении рационального лечения. Комплексное лечение больных с ХДП, осложнённым гнойным холангитом, должно включать транспапиллярную, а при необходимости чрескожную чреспечёночную санацию желчных протоков, массивную современную антибактериальную и дезинтоксикационную терапию.

Проведение интрадуктальной противовоспалительной терапии и лаваж желчных протоков существенно улучшают результаты лечения таких больных. Несмотря на то, что без декомпрессии желчных протоков, антибактериальные препараты в желчь не попадают, массивная антибиотикотерапия должна назначаться в обязательном порядке с целью профилактики септических осложнений. Разработка и применение специфической терапии, блокирующей и нейтрализующей действие эндотоксина, позволяет предохранить пациентов от таких осложнений, как билиарный сепсис, эндотоксический шок и полиорганная недостаточность.

### Литература

1. Андрищенко В.П. Гнійний холангіт в хірургії біліарного тракту: бактеріологічні та патоморфологічні аспекти / В.П. Андрищенко, В.Д. Макара, В.Д. Андрищенко // Вісник морської медицини.- 2001.-№2(14). -С. 9.
2. Аникина Е.В. Хеликобактерная инфекция у больных острым гнойным холангитом / Е.В. Аникина, В.М. Лисиенко, С.В. Казанцева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2003.- Т.5, приложение 1.-С.11.

3. Ахаладзе Г.Г. Гнойный холангит: вопросы патофизиологии и лечения / Г.Г. Ахаладзе// Инфекция в хирургии.- 2003.- Т.5, №4.- С. 4.
4. Белоусов Ю.Б. Антибактериальная химиотерапия / Ю.Б. Белоусов, С.М. Шатунов. - М.: Ремедиум, 2001.- 473 с.
5. Брискин Б.С. Эндохирургическая санация холедоха при холедохолитиазе и энтерохолангиосорбция в лечении механической желтухи и холангита / Б.С. Брискин, Д.А. Демидов, И.П. Милешин, В.П. Ивлёв // 7-й международный конгресс по эндоскопической хирургии: сб. тезисов под ред. проф. Ю.И. Галлингер.- М., 2003. - С. 60.
6. Войновский А.Е. Тактика хирургического лечения больных с желчнокаменной болезнью, осложнённой холедохолитиазом и гнойным холангитом / А.Е. Войновский, А.П. Колтович, Г.В. Азаров [и др.] // Анналы хирургической гепатологии.- 2008.- Т.13, №3. - С.219.
7. Годлевський А.І. Особливості комплексної лікувальної програми хворих на доброякісну обтураційну жовтяницю, ускладнену гострим холангітом / А.І. Годлевський, С.І. Саволок // Львівський медичний часопис "Acta medica leonoliensis".- 2008.- Т.14, №3. - С.53.
8. Колкин Я.Г. Микрофлора желчи у больных с острым обтурационным калькулёзным холангитом / Я.Г. Колкин, В.В. Хацко, А.М. Дудин [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. - 2006.- Т.11, №3. - С. 92.
9. Колкін Я.Г. Сучасні тенденції лікування обтураційної жовтяниці і холангіту жовчнокам'яного генезу / Я.Г. Колкін, В.В.Хацко, А.М. Дудін [та ін.] // Вісник невідкладної та восстановлювальної медицини.- 2007.-Т.8, №13. - С. 338.
10. Клименко Г.А. Холедохолитиаз / Г.А. Клименко.- М.: Медицина, 2000.- 224 с.
11. Кондратенко П.Г. Современные подходы в лечении холедохолитиаза, осложнённого гнойным холангитом / П.Г. Кондратенко, А.А. Стукало // Буковинский медицинский вестник.- 2006.- Т.10, №1.- С. 124.
12. Котовский А.Е. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия у больных механической желтухой, осложнённой гнойным холангитом / А. Е. Котовский, С.А. Гращенко, Л.В. Яремина [и др.] // Третий конгресс ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова : материалы конгресса ; под ред. академика РАМН Ю.Л. Шевченко.- М., 2001.- С.113.
13. Павловський М.П. Сучасна лікувальна тактика при гострому холециститі, поєднаному з холедохолітіазом, жовтяницею і холангітом / М.П. Павловський, В.І. Коломійцев, Т.І. Шахова [та ін.] // Клінічна хірургія.- 2006.- №4-5.- С.48.
14. Панов В.А. Клинико-микробиологические аспекты острого гнойного обструктивного холангита в хирургии внепечёночных желчных протоков / В.А. Панов, В.И. Кочеровец, Я.Х. Джагалашев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 1991.- Т.146, №5.- С. 35.
15. Руднов В.А. Сепсис: современное состояние проблемы / В.А. Руднов.- Екатеринбург, 2000.- 28 с.
16. Саволок С.І. Оптимізація тактики та програми комплексного лікування гострого холангіту у хворих з доброякісною обтураційною жовтяницею / С.І. Саволок // Шпитальна хірургія.- 2008.- №1.- С. 102.
17. Фомина И.П. Антибиотики в профилактике хирургической инфекции (микробиологические и клинические аспекты) / И.П. Фомина, Л.Б. Смирнова, Е.Б. Гельфанд // Антибиотики и химиотерапия. - 1998. - №9.- С. 35.
18. Хацко В.В. Проблема гострого біліарного сепсису у хворих на холедохолітіаз / В.В. Хацко, О.М. Дудін, С.В. Межаков [та ін.] // Буковинський медичний вісник.- 2006.- Т.10, №1.- С. 146.
19. Хацко В.В. Способ лечения острого обтурационного холангита / В.В. Хацко, И.Ф. Полулях, В.А. Епифанцев, Н.А. Мамедалиев [и др.]. // Анналы хирургической гепатологии.- 2008.- Т.13, №3.- С. 144.
20. Хацко. В.В. Спосіб лікування гострого обтураційного холангіту / В.В. Хацко, С.М. Антонюк, Н. А. Мамедалиєв, І.Ф. Полулях [та ін.]. // Патент на корисну модель 30307 Україна, МПК А 61 В 17/00. Заявник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.- № 200710979; заявл. 04.10.2007; опубл. 25.02.2008, бюл. №4.
21. Черкасов В.А. Микробиологические аспекты хирургической патологии билиарной системы / В.А. Черкасов, Н.А. Зубарева, П.Я. Сандаков, Э.С. Горовиц // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.- 2003.- Т. 162(2).- С. 109.
22. Шаймарданов Р. Ш. Бактериология желчи при механической желтухе / Р.Ш. Шаймарданов, В.А. Филиппов, С.З. Шаррафиев // Анналы хирургической гепатологии.- 2008.- Т. 13, №3.- С. 147.
23. Шевчук І. М. Біліарний сепсис у хворих на обтураційну жовтяницю / І.М. Шевчук, М.Г. Шевчук, М.М.Дроняк, О.О. Побуцький // Львівський медичний часопис "Acta medica leonoliensis".- 2008.- Т.14, №3. - С. 140.
24. Шойхет Я.Н. Влияние локальной непрерывной внутриартериальной антимикробной терапии на течение послеоперационного периода у больных при холангите / Я.Н. Шойхет, И.В. Кулешова // Хирургия.- 2008.-№1.- С. 32.
25. Яковлев В.П. Рациональная антимикробная фармакотерапия / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев. - М.: Литерра, 2003.- 326 с.

26. Ярешко В.Г. Особенности диагностики и лечения желчнокаменной болезни, осложнённой холангитом / В.Г. Ярешко, Д.Ю. Рязанов, С.Г. Живица [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины.- 2007.- Т. 16, №1.- С. 122.
27. Al-Sukhi W. Recurrent pyogenic cholangitis with hepatolithiasis- the role of surgical therapy in North America / W. Al-Sukhni, S. Gal-linger, A.Pratzer [et al.] // J. Gastrointestinally surgeon/- 2008.- Vol.12, №3.- P. 496.
28. Itoi T. Initial experience of transnasal endoscopic biliary drainage without conscious sedation for the treatment of acute cholangitis (with video) / T. Itoi, T. Kawai, F. Itokawa [et al.] // Gastrointestinal endoscopies.- 2008.-Vol.67, №2.- P. 332.
29. Mc Cormac J.P. A critical reevaluation the therapeutic range of aminoglycosides / J.P. McCormac, P.J. Jvesson // Clinically infected disease.- 1992.- Vol.145. – P. 320.

### **Реферат**

**РАЦІОНАЛЬНА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛАНГІТ (НАУКОВИЙ ОГЛЯД)**

Хацко В.В., Межаков С.В., Єпіфанцев В.О., Хріпкова К.В., Базіян Н.К., Решетняк С.О.

Ключові слова: гострий калькульозний холангіт, антибіотикотерапія.

В статті наведено огляд літератури щодо раціональної антибіотикотерапії хворих на гострий калькульозний холангіт. Проаналізовано види мікрофлори жовчі при холангіті, їх чутливість до антибіотиків, раціональні схеми антибактеріальної терапії. Комплексне лікування цих пацієнтів повинно включати транспапільарну, а при необхідності лапароскопічну або черезшкірну черезпечінкову санацію жовчних проток, масивну сучасну антибактеріальну і дезінтоксикаційну терапію.

### **Summary**

**RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY FOR PATIENTS WITH ACUTE CALCULOUS CHOLANGITIS**

Khatsko V.V., Mezhaikov S.V., Epifantsev V.A., Khripkova E.V., Baziyan N.K., Reshetniak S.A.

Key words: acute calculous cholangitis, antibiotic therapy.

The paper surveys the latest approaches towards the rational antibiotic therapy for the patients with acute calculous cholangitis. There have been analyzed the types of bile microflora under cholangitis, their sensitivity to antibiotics, rational schemas of antibacterial therapy. The complex treatment of these patients should include transpapillary, and, when necessary, laparoscopic or transcutaneous transhepatic sanitation of bile ducts, massive latest antibacterial and detoxication therapy.

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК: 612.122

*Алексеев Р.В., Рисованая Л.М.*

### **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПОДДЕРЖАНИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В ОРГАНИЗМЕ\***

Харьковский национальный медицинский университет

Углеводы в организме человека обеспечивают энергетическую и пластическую функции, тем самым являясь основным поставщиком в организм энергии и обеспечивают синтез заменимых аминокислот и жирных кислот, которые участвуют в поддержании структуры клеточных мембран. При этом, основная часть глюкозы, пройдя ряд преобразований и включаясь в цикл Кребса, расходуется на синтез АТФ в процессе окислительного фосфорилирования и, примерно, третья часть химической энергии глюкозы переходит в тепловую энергию, т.е. более 90 % углеводов расходуется на выработку энергии.

Целью нашей работы является изучение физиологических и информационных параметров поддержания гликемического гомеостаза.

Углеводы являются основной частью пищевого рациона. За счет углеводов обеспечивается около половины суточной энергетической нормы. Являясь основными поставщиками энергии, используемой в процессе мышечной деятельности, они в результате обмена веществ превращаются в глюкозу, которая является важным энергетическим источником для организма. Глюкоза проходит через кровь и депонируется в форме гликогена в мышцах и печени.

Существуют "простые" углеводы, которые вызывают резкое повышение глюкозы в крови, что ведет к гипергликемии. К ним относятся: белый сахар, конфеты, пирожки. Они быстро усваиваются, заставляя поджелудочную железу выделять большое количество инсулина, который

используется головным мозгом, почками, эритроцитами. "Сложные" углеводы расщепляются медленно, обеспечивая организм энергией на длительное время. Кроме того, они усваиваются частично, не вызывая значительного повышения сахара в крови. Это прежде всего фасоль, бобы, зелень, большинство фруктов и овощей.

При всех видах физического труда отмечается повышенная потребность в углеводах. Постоянство углеводов в организме достигается при условии достаточного их поступления в организм с пищей. Потребление углеводов в сутки составляет 400 - 500 г при усвояемости их от 85 до 98%. В организме углеводы накапливаются ограничено и их запасы невелики. Углеводы тесно связаны и с жировым обменом. Так при больших физических нагрузках, когда расход энергии не покрывается углеводами, поступающими в организм с пищей, происходит образование углеводов из жиров организма. Однако, чаще наблюдается обратное - за счет избыточного поступления в организм углеводов с пищей образуются жиры (липиды).

Уровень глюкозы в крови (гликемия) – это содержание глюкозы в общем объеме крови (4,4-6,6 ммоль/л). Натощак он составляет 1 г. на 1 л. крови. Каждый грамм углеводов обеспечивает 4 ккал. энергии. Если углеводы (хлеб, мед, сладости, крупа и т.д.) потреблять натощак, то уровень сахара в крови сначала повысится (гипергликемия) в зависимости от типа углевода, а затем после того, как поджелудочная железа вы-

---

\* Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медицина-2009»

делила инсулин в кровь, уровень глюкозы в крови падает. Затем он возвращается к физиологической норме. Инсулин, продуцируемый  $\beta$ -клетками островкового аппарата Лангерганса, способствует утилизации глюкозы в клетках с помощью повышения проницаемости мембраны клеток для глюкозы, стимулирует синтез гликогена в печени и мышцах, синтез жиров из углеводов, что ведет к уменьшению содержания глюкозы в крови.

Специалисты по питанию пришли к заключению, что углеводы надо подразделять по их так называемому гипергликемическому потенциалу, который определяется гликемическим индексом. Гликемический индекс тем выше, чем выше гипергликемия. Чем сильнее гипергликемия определяемого вещества, тем больше гликемический индекс. Отметим, что химическая обработка продуктов может привести к увеличению гликемического индекса (например, кукуруза - индекс 70, а кукурузные хлопья 85).

Алгоритмы управления уровнем гликемии в существующих автоматических системах выбираются эмпирическим путем, при этом параметры регулирования в них не изменяются, что приводит к существенным колебаниям регули-

руемой величины – уровня глюкозы в крови. Отсутствие надежных сенсоров также обуславливает необходимость создания алгоритмов, направленных на использование дискретно и с опозданием информации, которая поступает.

При создании системы адаптивного управления уровнем гликемии подразумевается информация, которая поступает от измерительного прибора. Данная информация поступает с опозданием и в дискретной форме с фиксированным интервалом дискретности и с постоянной длительностью опоздания. Кроме того, все измерения имеют погрешности, и конечно, все это отражается на работе системы автоматического управления гликемическим гомеостазом.

Таким образом, поддержание гликемического гомеостаза на должном уровне обеспечивается функциональной системой организма, к которой относится нейро-гуморальная регуляция углеводного обмена, а контроль над уровнем глюкозы в крови обеспечивают системы адаптивного управления, которые информируют врача о состоянии гликемического профиля, что позволяет ему определиться с выбором врачебной тактики в случае изменения параметров гликемического гомеостаза.

УДК 616.314.2-007.2-073:616.311.3-07

**Вовк В.Ю.**

### **КЛІНІКО-БІОМЕТРИЧНИЙ АЛГОРИТМ ДОСЛІДЖЕННЯ ДІЛЯНОК АДЕНТИЇ ПРИ ДЕФЕКТАХ І ДЕФОРМАЦІЯХ АЛЬВЕОЛЯРНИХ ВІДРОСТКІВ ЩЕЛЕП ПАЦІЄНТІВ\***

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Медичний стоматологічний центр „Біоімплант-сервіс” м. Львів

Видалення зубів, як атравматичне, так і травматичне, призводить до однакового кінцевого результату - об'ємної тканинної втрати альвеолярних відростків щелеп. Згідно даних Carlsson G., Persson G., 1967, Sevor J.J., et co-work, 1992 виявлено, що впродовж першого року після видалення зубів настає зменшення 25% висоти та 4 мм ширини кісткової тканини. Встановлено, що 1 мм вертикальної резорбції кістки альвеолярних відростків відповідає 2-2,5 мм горизонтальної кісткової резорбції та 2 мм м'якотканинної рецесії (Saadoun A.P. et co-work., 1997, Mecal R.A. et co-work., 1991). Втрата зубів призводить також до зміни довжини альвеолярного відростка щелеп внаслідок його деформації та перетворення щільності кістки (Pollizzi G., et co-work, 2000). Ці видозміни в

м'яких та кістковій тканинах спотворюють кінцевий функціонально-естетичний результат лікування адентії і тому потребують своєчасної об'єктивної діагностики. В зв'язку з цим застосовують клінічні, рентгенологічні, лабораторні, ендоскопічні та інші методи досліджень. Однак відсутня методика визначення тривимірної топографії їх тканинних контурів для реконструктивного лікування за допомогою хірургічних технологій керованого тканинного нарощування.

*Мета* нашого дослідження полягала у порівняльному клінічному вивченні біометричних тканинних параметрів у фронтальних та бічних ділянках адентії альвеолярних відростків щелеп пацієнтів до та після хірургічної реконструкції.

Обстеження проведені у 26 пацієнтів (18 жінок та 8 чоловіків) різних вікових груп без супутньої

\* Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука-2009»

патології, які звернулися за лікувальною допомогою впродовж трьох років з приводу включених та кінцевих дефектів зубних рядів у фронтальному та бічних відділах верхньої та нижньої щелеп з та без тканинних деформацій.

Насамперед, в умовах термінального знечуження, пародонтальним зондом реєстрували товщину ясен від їх поверхні до кісткового краю альвеолярного відростку щелеп. Цей біометричний параметр вимірювали щосантиметра крестально, по гребеню та відступивши вестибулярно і з язикової сторони. Відрахунок проводився у відповідності до площини ортопедичного шаблону, що проходив через різцевий край та жувальну поверхню оточуючих дефект зубів. Отримані дані заносили у файл спеціальної комп'ютерної програми та після їх обробки отримували в реальному часі графічне зображення м'якотканинних та кісткових контурів альвеолярних відростків щелеп.

У обстежуваних пацієнтів виготовляли діагностичні моделі по відбитках рельєфу тканиного оточення верхньої та нижньої щелеп. Зішліфували гіпс з ділянок адентії моделей згідно графічних даних біометрії товщини ясен альвеолярних відростків щелеп. Після ізоляції гіпсу проводили тривимірне моделювання необхідного рівня кісткового гребеня титановою мембраною або титановою мікросіткою (Mondeal medical system, Німеччина) та ділянок їх фіксації. Отриману мембрану дезінфікували та стерилізували для підготовки до операції керованого кісткотканинного нарощування (ККН).

В наступному пацієнтам, в умовах вибраного методу знечуження, проводили розріз, скелетування альвеолярних відростків щелеп та фіксацію змодельованої титанової мембрани з одного боку (внутрішньоротової) альвеолярного відростка остеосинтезними мікрогвинтами та мікрокнопками. Ділянку адентії порційно нарощували подрібненою автокісткою, яку отримували з ретромолярних ділянок щелеп, у поєднанні з аллопластичним біоматеріалом "CalciBone®" (Biomet, Німеччина) та концентратом збагаченої тромбоцитами плазми крові. Остеопластичну композицію фіксували титановою мембраною та мікрогвинтами з протилежної (вестибулярної) сторони альвеолярного відростка, адаптуючи її до запланованих тривимірних параметрів реконструкції. Після мобілізації слизово-окісний клапоть укладали на своє місце та ушивали непереривними та вузлуватими швами. Шви усували через 10-14 днів після втручання та очікували загоєння і біоінтеграції кісткових трансплантатів та титанових мембран впродовж 4-7 місяців. Після загоєння пародонтометром вимірювали біометричний параметр кісткового рівня

. Відрахунок проводився у відповідності до площини доопераційного шаблону. Заміри здійснювали щосантиметра по гребеню альвеолярного відростка, а також з вестибулярної та язикової сторін. Отриману величину віднімали від доопераційної, а встановлену різницю рахували приростом тканинної реконструкції (ПТР).

Було виявлено, що у фронтальному відділі верхньої щелепи пацієнтів, ПТР зі сторони альвеолярного гребеня становить  $5,3 \pm 0,8$  мм, з вестибулярної сторони  $3,1 \pm 0,7$  мм, а з язикової сторони  $1,9 \pm 0,4$  мм.

У бічних відділах верхньої щелепи обстежених пацієнтів приріст тканинної реконструкції зі сторони альвеолярного гребеня становить  $4,1 \pm 0,6$  мм, з вестибулярної сторони  $1,2 \pm 0,3$  мм, а з язикової сторони  $0,9 \pm 0,4$  мм.

У фронтальних відділах нижньої щелепи обстежених пацієнтів приріст тканинної реконструкції зі сторони альвеолярного гребеня становить  $4,0 \pm 1,1$  мм, з вестибулярної сторони  $0,7 \pm 0,2$  мм, а з язикової сторони  $0,3 \pm 0,1$  мм.

При аналізі показників об'ємного кісткового приросту у бічних відділах нижньої щелепи встановлено, що зі сторони альвеолярного гребеня становить  $6,4 \pm 1,5$  мм, з вестибулярної сторони  $3,3 \pm 0,4$  мм, а з язикової сторони  $1,6 \pm 0,2$  мм.

Аналіз змісту отриманих результатів дослідження дозволив зробити наступні висновки:

- проведені клініко-біометричні дослідження ділянок адентії стверджують, що запропонований підхід дозволяє спланувати тривимірну тканинну реконструкцію дефектів та деформацій альвеолярних відростків щелеп;
- зміни біометричних показників в ділянках адентії по альвеолярному гребеню щелеп виявилися більш вираженими, ніж із вестибулярної та внутрішньоротової сторін;
- запропонований метод дозволяє реконструктивно відновити видозмінені тканинні ділянки адентії альвеолярних відростків щелеп хірургічним способом з метою подальшого повноцінного зубного протезування.

