

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ: Том 11, Випуск 4 (36) частина (1) 2011 ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 2001 році

Виходить 4 рази на рік

Зміст

- С Т А Т Т І -

Всеукраїнської науково-практичної конференції

«Медична наука – 2011»

(Полтава, 29-30 листопада)

Клінічна медицина

Абрагамович О.О., Федець А.Б.	4
ЗАХВОРЮВАННЯ КІСТКОВО-СУГЛОБОВО-М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В ХВОРИХ ПІСЛЯ РЕЗЕКЦІЇ ШЛУНКА З ПРИВОДУ УСКЛАДНЕНОЇ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ	
Атаман Ю.О., Грек А.В., Ополонська Н.О.	8
ДОСЛІДЖЕННЯ КАЛЬЦИФІКАЦІЇ СУДИН НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ	
Безруков Л.О., Богуцька Н.К., Гарас М.Н., Чепура О.Я.	12
ПОКАЗНИКИ ЛАБІЛЬНОСТІ БРОНХІВ РІЗНОГО КАЛІБРУ В ШКОЛЯРІВ ІЗ ТЯЖКОЮ ТА СЕРЕДНЬОТЯЖКОЮ ПЕРСИСТУВАЛЬНОЮ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ	
Бичков М.А., Бичкова С.В., Швидкий Я.Б.	15
ЗМІНИ СКЛАДУ СЛИНИ У ПАЦІЄНТІВ РЕВМАТОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ЗІ СКАРГАМИ НА ПЕЧІЮ	
Борисова Л.І.	17
ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА СИТУАЦІЯ З ТУБЕРКУЛЬОЗУ В ЗОНАХ РАДІОЕКОЛОГІЧНОГО КОНТРОЛЮ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ	
Винник Н.І.	20
ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧІСТЬ ПІОГЛІТАЗОНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТРИВАЛІЙ ТЕРАПІЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ НА ФОНІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ	
Волошин К.В.	24
ПРОВІСПАЛИТЕЛЬНІЕ ЦИТОКИНЫ У ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА	
Єфименко О.В.	27
ВИЗНАЧЕННЯ КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, ПОЄДНАНОЇ З РЕНОПАРЕНХІМАТОЗНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ЖІНОК ТА МАТЕМАТИЧНА ОБРОБКА РЕЗУЛЬТАТІВ.	
Івахненко О.С., Яворська М.О.	32
ВПЛИВ РАНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ НЕМОДИФІКОВАНОГО КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА НА ЧАСТОТУ ХАРЧОВОЇ ПЕРЧУТЛИВОСТІ ТА АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ У ДІТЕЙ ПЕРШИХ ТРЬОХ РОКІВ ЖИТТЯ	
Іщейкіна Ю.О., Іщейкін К.С.	36
ІНТЕГРАЛЬНІ СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНІ ТА СОЦІАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	
Карпушенко Ю.В.	39
КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЖКТ	

Коломоєць М.Ю., Павлюкович Н.Д., Ходоровський В.М., Трефаненко І.В., Ткач Є.П.	43
ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ТА АНЕМІЇ У ХВОРИХ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП	
Кричун І.І., Пашковський В.М., А.А. Гудима	46
КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТО-СУДИННОЇ ДИСТОНІЇ З АРТЕРАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ	
Лавренко А.В.	51
МЕТФОРМИН СНИЖАЄТ УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ ВОСПАЛЕННЯ У БОЛЬНЫХ ИБС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	
Литвиненко Н.В., Дельва М.Ю., Дельва І.І.	55
КЛІНІКО-НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ НЕЛАКУНАРНИХ ГЕМІСФЕРАЛЬНИХ ІНСУЛЬТІВ У ОСІБ З ОЖИРІННЯМ	
Одинець Ю.В., Головачова В.О., Зовський В.М.	59
ДІАГНОСТИКА СТАНУ МАКРО- ТА МІКРОЕЛЕМЕНТІВ КРОВІ ТА ВОЛОССЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ ТА ІНТЕРСТИЦІАЛЬНИЙ НЕФРИТ	
Одинець Ю.В., Триндюк Ю.С., Харченко Т.В., Кочина М.Л., Фирсов А.Г.	63
ПРИМЕНЕНИЕ НЕЧЕТКОЙ ЛОГИКИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПИЕЛОНЕФРИТОВ У ДЕТЕЙ	
Приходько Н.П., Шапошник О.А.	68
ОСОБЛИВОСТІ СПІВВІДНОШЕНЬ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ФАКТОРІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ФОРМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП	
Пилипонова В.В., Рикало Н.А.	70
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЇ ТА АНТРОПО-СОМАТОТИПОЛОГІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ЗДОРОВИХ МІСЬКИХ ЮНАКІВ І ДІВЧАТ ПОДІЛЛЯ	
Распутіна Л.В.	74
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ РАМІПРИЛОМ В КОМБІНАЦІЇ З ГІДРОХЛОРТИАЗИДОМ У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ	
Сливка Н.О., Плеш І.А.	79
ЗАСТОСУВАННЯ ЕНДОТЕЛІОПРОТЕКТОРНИХ ЗАСОБІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ НЕЦИРОТИЧНОЇ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	
Ткаченко М.В., Іваницький І.В., Горбань Ю.С., Гудкова О.В.	82
РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОІДНИЙ АРТРИТ ТА ОСТЕОАРТРИТ	
Фролова Т.В., Шевченко О.С., Охалкіна О.В.	85
МІКРОЕЛЕМЕНТНІ ПРЕДИКТОРИ ФОРМУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У МОЛОДОМУ ВІЦІ	
Цапенко Ю.П., Бойко М. Г., Гречка Г.М., Носик Н.І., Краєвська О.О.	88
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОДУКТУ БДЖІЛЬНИЦТВА В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З УПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ІНФІЛЬТРАТИВНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ	
Бакун О.В., Купчанко В.Г., Ніцович І.Р., Знак В.М.	91
РІВЕНЬ АНТИОВАРІАЛЬНИХ АНТИТІЛ ЯК ПОКАЗНИК ПРОЯВУ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЯЄЧНИКІВ	
Кравців М.І., Хасан Таджедин Ахмед	93
ВИКОРИСТАННЯ ВАКУУМ-ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГНІЙНИХ РАН	
Кондря Д.О., Каліновська І.В.	96
ЕХОГРАФІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З НЕВИНОШУВАННЯМ	
Литвиненко О.В.	99
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОСТЕМБОЛІЗАЦІЙНОГО СИНДРОМУ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ З ОБТЯЖЕНИМ СОМАТИЧНИМ СТАТУСОМ	
Оганезян А.Г.	103
УЛЬТРАЗВУКОВА ДІАГНОСТИКА ТА ДІАПЕВТИКА ОБМЕЖЕНИХ РІДИННИХ СКУПЧЕНЬ ПРИ ТЯЖКОМУ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ	
Федорошак І.М.	105
ПРОФІЛАКТИКА ПІСЛЯПОЛОГОВИХ КРОВОТЕЧ У ЖІНОК З ОБТЯЖЕНИМ ГІНЕКОЛОГІЧНИМ АНАМНЕЗОМ	
Шамраев С. Н., Канана А. Я.	108
БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗЛИЧНЫХ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЦЕЛЕ	
Щербина І.Н., Липко О.П.	111
МЕСТО И РОЛЬ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ В РАЗВИТИИ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА	

Погляд на проблему

Довгий Р. С., Макаренко О. М.	114
ВПЛИВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ НА ПУХЛИННИЙ РІСТ	
Іванова К.А., Лантух А.П., Мирошниченко М.С.	119
АНТРОПОГЕННИЙ ТИСК ТА ПРОБЛЕМИ СОЦІАЛЬНОЇ ЕКОЛОГІЇ	

Огляди літератури

Александров Е. И.	124
СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ СОСТАВА И СВОЙСТВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ	
Довгий Р. С., Макаренко О. М., Рудик М. П.	128
ХІМІЧНИЙ СКЛАД GANODERMA LUCIDUM ТА ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ОКРЕМИХ ЙОГО РЕЧОВИН НА ІМУННУ СИСТЕМУ ССАВЦІВ В УМОВАХ ПУХЛИННОГО РОСТУ	
Качула С.О., Личик Г.З., Ладутько С.В., Истошин В.М., Феджага О.П.	135
РОЛЬ СУЛЬФОТРАНСФЕРАЗНИХ РЕАКЦІЙ В МЕТАБОЛІЗМІ КСЕНОБІОТИКІВ	
Кострікова Ю.А.	139
ENTEROCOCCUS FAECALIS ЯК ПОТЕНЦІЙНИЙ ІНФЕКЦІЙНИЙ ПАТОГЕН В КЛІНІЦІ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ	
Крекотень О. М.	142
ПРОБЛЕМНІ АСПЕКТИ МЕДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРАЦЮЮЧОЇ КОГОРТИ	
Рикало Н.А., Андрощук О.В.	146
МЕХАНІЗМИ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ НА ТЛІ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ І ДОРОСЛИХ	
Рикало Н.А., Гумінська О.Ю.	150
ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ НА ТЛІ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ	
Супрун О.Е.	154
ИНКРЕТИНЫ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА	

- С Т А Т Т І -

**Всеукраїнської науково-практичної конференції
«Медична наука – 2011»
(Полтава, 29-30 листопада)**

Клінічна медицина

УДК: 616.33 – 002.44 – 089.168 – 02:616.71/.74 – 018.4

Абрагамович О.О., Федець А.Б.

**ЗАХВОРЮВАННЯ КІСТКОВО-СУГЛОБОВО-М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА
ХАРАКТЕРИСТИКА КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В ХВОРИХ ПІСЛЯ РЕЗЕКЦІЇ ШЛУНКА З ПРИВОДУ
УСКЛАДНЕНОЇ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті представлено комплексний аналіз патологічних змін кістково-суглобово-м'язової системи у віддалені терміни після резекції шлунка з приводу ускладненої виразкової хвороби, вивчено їх залежність від віку, клінічного варіанта виразкової хвороби, виду і обсягу резекції шлунка, наявності та важкості постгастрорезекційної хвороби. Доведено, що резекція шлунка має вагомий вплив на стан кісткової тканини. На основі обстеження 190 чоловіків, переважно середнього та похилого віку, встановлено, що абсолютній більшості оперованих у віддалені терміни після резекції шлунка з приводу ускладненої виразкової хвороби притаманні ураження кісток, які проявляються генералізованим остеопорозом. Проведено дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини в залежності від наявності та важкості постгастрорезекційної хвороби. Встановлено виражений позитивний кореляційний зв'язок між показниками, що характеризують системний та навколосуглобовий остеопороз у хворих постгастрорезекційною хворобою.

Ключові слова: остеопороз, резекція шлунку, постгастрорезекційна хвороба, кісткова тканина, денситометрія.

Робота виконувалася у межах наукової теми та плану науково-дослідницьких робіт Інституту гастроентерології АМН України "Ураження печінки змішаного ґенезу: діагностика та сучасні принципи диференційованого лікування" [№ держреєстрації 0107U001051].

Вступ

Зв'язок між ураженнями органів травлення та опорно-рухового апарату хоч і є загальновідомим, проте не завжди очевидним. Залишається велика кількість невирішених питань впливу захворювань органів травної системи на процеси ремоделювання кісткової тканини (КТ) [5].

Значне поширення виразкової хвороби (ВХ) у людей працездатного віку, часто довгий, рецидивний перебіг із виникненням різноманітних ускладнень роблять її актуальною проблемою сучасної медицини [7]. Не дивлячись на успіхи консервативного лікування, від 10,0 до 30,0 % хворих ВХ потребують оперативного втручання. Операцією вибору і сьогодні залишається резекція шлунка (РШ), яка в перспективі у 78,3 %

оперованих призводить до постгастрорезекційної хвороби (ПГРХ), котра проявляється численними клінічними синдромами, зокрема кістково-м'язовим [1]. Відомо, що РШ є вагомим фактором загрози виникнення вторинного остеопорозу (ОП) – найпоширенішого системного захворювання скелету, яке характеризується зниженням кісткової маси та мікροструктурними порушеннями КТ. Це призводить до підвищення крихкості кісток та збільшення ризику малотравматичних переломів, які зумовлюють втрату працездатності, а досить часто мають і летальні наслідки, зокрема у представників чоловічої статі, у котрих їх ризик в 2-3 рази вищий [6,12]. За результатами останніх досліджень серед чоловіків з остеопорозними пере-

ломами проксимального відділу стегна смерть настає у 18,6 %, при цьому 46,0 % з них вмирає вже впродовж перших 6 місяців [9]. Тому ОП, поєднаний з віддаленими ускладненнями РШ з приводу ВХ, є актуальною проблемою, яка виходить за формат гастроентерології і стає не тільки терапевтичною, а й соціальною.

Оскільки зниження мінеральної щільності КТ виникає задовго до появи клінічних ознак ОП, а переломи, на жаль, досить часто є першими його проявами [3,10], то детальне дослідження стану КТ та вивчення його залежності від важкості ПГРХ у віддалені терміни після РШ з приводу ускладненої ВХ, на нашу думку, може дозволити створити ефективний лікувальний комплекс та профілактичні заходи для цієї категорії хворих. Не дивлячись на велике значення цієї проблеми в Україні, існуючі дослідження стану кістково-суглобової та м'язової систем (К-С-МС) після РШ дозволили лише констатувати наявність проблеми порушення кальцієвого гомеостазу [4], проте її вирішення ще попереду.

Мета дослідження

Охарактеризувати ураження К-С-МС та структурно функціонального стану КТ у віддалені терміни після РШ з приводу ВХ.

Матеріали та методи дослідження

В основу дослідження покладено інформацію про стан К-С-МС у 190 чоловіків, котрі перенесли 5 та більше років тому РШ з приводу ускладненої ВХ. Більшість хворих на момент проведення обстежень були середнього віку (65,8 %), дещо менше було чоловіків похилого віку (23,7 %) і найменше – зрілого віку (10,5 %).

Структурно-функціональний стан КТ (щільність, еластичність та міцність) та ступінь ОП вивчали за допомогою ультразвукового кісткового денситометра «Achilles+» (фірми LUNAR Corp., США). Вимірювали швидкість поширення ультразвуку через п'яткову кістку (ШПУ) (в м/с), яка залежить від еластичності та щільності кістки; широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ) (в дБ/МГц) – показник, який характеризує зниження інтенсивності ультразвуку в середовищі його поширення і дозволяє оцінити кількість, розміри і просторову орієнтацію трабекулярної КТ; індекс міцності (ІМ) (в %), який відображає структурно-функціональний стан КТ обстежуваного стосовно категорії дорослих людей у віці 20 років і обчислюється на підставі двох попередніх показників. Ультразвукову денситометрію проводили на обох кінцівках. Для вимірювання ШПУ в КТ застосовували ехоостеометр ЕОМ-01ц. ШПУ КТ визначили в дистальних ділянках променевих кісток (здебільшого в губчастій КТ) та середніх фалангах ІІІ пальців кисті (здебільшого у компактній КТ). Датчики, що передають і приймають імпульси, фіксували на бічних поверхнях досліджуваних ділянок. Для усунення впливу м'яких тканин на результати вимі-

рювання застосовували метод подвійного вимірювання [2].

Рентгеноморфометричні виміри проводили за допомогою сферометра ІЧ 01 МН з точністю 0,01 мм. Довжину п'ясткової кістки вимірювали міліметровою лінійкою. Застосовували стандартну рентгенографію кісток кисті (відстань фокус – плівка 100 см). Визначали загальну товщину діафізу та ширину кістковомозкового каналу. За отриманими даними обчислювали метакарпальний індекс (MKI – індекс Barnett-Nordin) – це відношення сумарної товщини кортикального шару до загальної товщини ІІ метакарпальної кістки. Метод ультразвукової денситометрії дозволив оцінити вираженість системного ОП у хворих ПГРХ, метод ехоостеометрії та рентгеноморфометричні дослідження – прояви навколосуглобового ОП [11].

Всім хворим проводили ортопедичне обстеження, оцінювали поставу, ходу, наявність викривлень хребта, деформацій органів опорно-рухового апарату. Також визначали індекс маси тіла (ІМТ) за формулою $ІМТ = \text{маса (кг)} / \text{ріст}^2 (\text{м}^2)$.

Статистичне опрацювання показників проводили з використанням програмного пакету Statistica 6.0 for Windows. Статистичний аналіз проводився варіаційно-статистичним методом з проведенням кореляційного аналізу за Pearson та визначенням коефіцієнта кореляції (r); варіаційної статистики Fisher-Student з визначенням середнього арифметичного (М), помилки середнього арифметичного (m), коефіцієнта вірогідності (p).

Результати та їх обговорення

Встановлено, що у 173 обстежених (91,1 %) у віддалені терміни після РШ були ознаки ураження К-С-МС (p<0,05 порівняно з чоловіками контрольної групи аналогічного віку, в котрих вони діагностовані у 15 чоловіків (48,4 %). У 17 хворих (8,9 %) патологічних відхилень К-С-МС не виявлено.

Серед 173 оперованих, в котрих виявлено ознаки ураження К-С-МС, на першому місці були хвороби кісток, а саме: генералізований ОП (у 164 чоловіків – 86,3 % від усіх обстежених, p<0,05), у 89 чоловіків (46,8 %) діагностовано остеоартрози, серед яких домінував міжхребцевий остеохондроз, який виявлено в 49 оперованих (25,8 %), а спондильоз та спондилартроз діагностовано в 24 чоловіків (12,6 %). Хвороби позасуглобових м'яких тканин виявлено в 23 хворих, серед яких домінували: контрактури Дюпюїтрена – в 10 оперованих (5,3 %), періартрити – в 6 хворих (3,2 %), осифікуючі міозити – в 4 (2, 1 %). У контрольній групі ОП діагностований нами у 2 чоловіків (6,5 %), а остеопенія - у 13 (41,9 %).

Аналіз захворюваності ОП за віковим цензом дозволив виявити певні закономірності: з віком простежувалася тенденція до зростання частоти цього захворювання як у представників до-

слідної, так і у представників контрольної груп. Серед усіх прооперованих зрілого віку ОП виявлено у 9 (45,0 %) чоловіків ($p < 0,05$, порівняно з контрольною групою чоловіків аналогічного віку без РШ), серед оперованих середнього віку ОП діагностовано у 110 (89,4 %) чоловіків ($p < 0,05$), а серед осіб похилого віку дослідної групи ОП виявлено в усіх оперованих (100 %) чоловіків після РШ ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу той факт, що ОП частіше зустрічався у віддалені терміни після РШ серед хворих зрілого віку, тоді як у представників контрольної групи в чоловіків зрілого віку домінувала лише остеопенія.

Достовірної залежності частоти остеопорозних уражень від клінічного варіанту ВХ нам встановити не вдалося, оскільки їх домінування в осіб, показами до РШ яких була ускладнена ВХ шлунка (Ш) та дванадцятипалої кишки, можна пояснити тим, що всі ці представники на момент огляду були похилого віку.

Виявлено залежність частоти діагностики ОП від типу РШ, а саме, РШ за Більрот-I призводить до ОП частіше. Так, чоловіки, котрі перенесли операційне втручання за класичним методом Більрот-I, мали ОП у 73,1 %, а котрі перенесли РШ за Більрот-II в модифікації Гофмейстера-Фінстерера – у 93,5 % випадків ($p < 0,05$).

Зі збільшенням обсягу РШ збільшується частота уражень К-С-МС, а відтак і ОП. Хворі, що перенесли резекцію 3/4 Ш, мали найвищий відсоток захворюваності ОП (95,7 %), відповідно у чоловіків з резекцією 2/3 Ш ОП зустрічався дещо

рідше (88,4 %) і найменша кількість оперованих (69,0 %) мали ознаки ОП після резекції 1/2 Ш.

У віддалені терміни після РШ серед усіх 190 обстежених нами чоловіків дослідної групи тільки 31 оперований (16,3 % від загальної кількості досліджуваних) не мав проявів ПГРХ. У 61 пацієнта (32,1 %) діагностовано ПГРХ I ступеня, у 59 хворих (31,1 %) виявлено ПГРХ II ступеня, у 37 прооперованих (19,5 %) – ПГРХ III ступеня, у 2 чоловіків (1,1 %) – ПГРХ IV ступеня.

Нами доведено, що найменше обстежених (38,7 %) з ураженнями К-С-МС було в групі прооперованих без проявів ПГРХ, а з наростанням важкості ПГРХ спостерігалась тенденція до зменшення кількості прооперованих, у яких були відсутні ознаки ОП. Зокрема, за умов відсутності ПГРХ ОП виявлено у 19 чоловіків (61,3 % від загальної кількості хворих з ПГРХ 0), серед оперованих з ПГРХ I ступеня ознаки ОП були у 53 чоловіків з (86,9 %), з ПГРХ II ступеня – у 54 чоловіків (91,5 %), ПГРХ III ступеня – в 36 чоловіків (97,3 %), оперованих з ПГРХ IV ступеня було лише 2 і в кожного з них виявлено ознаки ОП.

Дослідження структурно-функціонального стану КТ хворих ми проводили в залежності від важкості ПГРХ у 188 оперованих (дослідна група). Оскільки хворих з ПГРХ IV було лише двоє, результати їх обстежень до уваги не бралися. Контролем слугувала група з 31 практично здорового чоловіка, аналогічна за віком дослідній групі. Результати подані в таблиці 1.

Таблиця 1
Денситометричні, ехоостеометричні показники здорових та хворих з ПГРХ

№ з/п	Показник	Показники денситометрії та ехоостеометрії n, M±m, %, p				
		Здорові, n = 31	Оперовані, n = 188			
			ПГРХ 0, n=31 (16,5 %)	ПГРХ I, n=61 (32,4 %)	ПГРХ II, n=59 (31,4 %)	ПГРХ III, n=37 (19,7 %)
1.	ІМТ, кг/м ²	25,7±0,3	25,0±0,5	25,0±1,4	23,7±1,4**	21,6±0,7***
2.	ШПУ, м/с	1567±8,3	1559±8,6	1554±8,9	1535±9,3**	1523±10,9**
3.	ШОУ, дБ/МГц	113,1±1,6	109,0±3,1*	106,4±3,3*	99,2±2,7*	92,8±3,2*
4.	Індекс міцності (ІМ), %	94,5±0,7	88,7±0,9*	81,8±5,3**	77,3±5,1**	72,7±4,8**
5.	ШПУ по поменевій кістці, м/с	1561±9,2	1545±9,4*	1531±14,9**	1510±9,8**	1493±9,1**
6.	ШПУ по середній фаланзі III пальця кісті, м/с	1527±6,3	1509±7,9*	1500±9,9*	1486±9,3***	1473±11,8***
7.	МКІ, од.	0,63±0,03	0,53±0,08*	0,47±0,04*	0,38±0,03***	0,32±0,02***

Примітки: * – $p < 0,05$ між групами оперованих (дослідна) та здорових (контрольна група).

** – $p < 0,01$ між аналогічними групами.

*** – $p < 0,001$ між аналогічними групами.

Аналіз даних ультразвукового та рентгеноморфометричного дослідження свідчив про вагомій відмінності в усіх хворих з ПГРХ зареєстровано вірогідне ($p < 0,05$) погіршення всіх денситометричних показників порівняно з такими у здорових чоловіків аналогічних за віком.

У розвитку ОП великого значення надають масі тіла (МТ). Доведено, що надлишок жирової тканини виконує остеопротекторну роль, а до розвитку системного ОП більш схильні люди астеничного типу [8]. Оскільки у хворих з ПГРХ відзначають зменшення МТ, то для комплексного

оцінювання КТ ми визначали ІМТ. У хворих з ПГРХ 0 він складав $25,0 \pm 0,5$ кг/м², ІМТ хворих з ПГРХ I був в межах $25,0 \pm 1,4$ кг/м², ІМТ хворих з ПГРХ II складав $23,7 \pm 1,4$ кг/м² ($p < 0,01$ в порівнянні з показниками здорових осіб контрольної групи, у якій $ІМТ = 25,7 \pm 0,3$ кг/м²), ІМТ хворих з ПГРХ III був в межах $21,6 \pm 0,7$ кг/м² ($p < 0,001$ в порівнянні з контрольною групою). Як бачимо антропометричні показники хворих з ПГРХ 0 і ПГРХ I не суттєво відрізнялися від таких у здорових чоловіків ($p > 0,05$). І лише у хворих з ПГРХ II і III, в яких стан КТ був найгірший, ІМТ вірогід-

но ($p < 0,05$) відрізнявся в бік зменшення.

ШПУ у хворих з ПГРХ 0 та ПГРХ I складала, відповідно, $1559 \pm 8,6$ м/с та $1554 \pm 8,9$ м/с, і була близька до результатів контрольної групи. Проте з наростанням важкості ПГРХ ШПУ прогресивно зменшувалася і склала у хворих з ПГРХ II – $1535 \pm 9,3$ м/с ($p < 0,05$ в порівнянні з показниками контрольної групи), а з ПГРХ III – $1523 \pm 10,9$ м/с ($p < 0,05$).

Також зменшувалося ШОУ з наростанням важкості ПГРХ. Це свідчить про погіршення властивостей КТ, зокрема, про зниження еластичності та порушення її архітекτονіки, з наростанням важкості стану. У хворих з ПГРХ 0 ШОУ була в межах $109,0 \pm 3,1$ дБ/МГц ($p < 0,05$), у хворих з ПГРХ I – $106,4 \pm 3,3$ дБ/МГц ($p < 0,05$), ПГРХ II – $99,2 \pm 2,7$ дБ/МГц ($p < 0,05$), ПГРХ III $92,8 \pm 3,2$ дБ/МГц ($p < 0,05$).

ІМ також спадав з наростанням важкості ПГРХ. Меншою мірою це проявлялося у хворих, які не мали ознак ПГРХ (ІМ = $88,7 \pm 0,9$; $p < 0,05$), більшою мірою зменшення ІМ проявлялося в оперованих з ПГРХ I, в яких ІМ був в межах $81,8 \pm 5,3$ % ($p < 0,01$), у хворих з ПГРХ II – $77,3 \pm 5,1$ % ($p < 0,01$), а в чоловіків з ПГРХ III $72,7 \pm 4,8$ % ($p < 0,01$).

Крім того, виявлено чітке зниження МКІ та зменшення площі кортикального шару, що вказує на зростання кісткової резорбції. Зокрема, у обстежених з ПГРХ 0 він складав $0,53 \pm 0,08$ од. ($p < 0,05$), у хворих з ПГРХ I – $0,47 \pm 0,04$ од. ($p < 0,05$). Більшою мірою МКІ зменшувався у оперованих з ПГРХ II і ПГРХ III і складав, відповідно, $0,38 \pm 0,03$ од. ($p < 0,001$) та $0,32 \pm 0,02$ од. ($p < 0,001$). У хворих з ПГРХ реєструють зниження МКІ на 30,1 %. Зниження МКІ до 0,45 од. свідчить про початок розвитку ОП, а 0,35 од. – про значно виражений ОП. Отже, навіть у хворих без ознак ПГРХ, спостерігають симптоми початкових проявів локального ОП, а навколосуглобовий ОП був у них виражений значною мірою. МКІ знижувався з наростанням важкості ПГРХ. При ПГРХ I стадії МКІ був знижений, проте не досягав рівня у пацієнтів з ПГРХ II та III, у яких виявлено достовірні ознаки генералізованого ОП ($p < 0,001$).

Практично всі досліджувані показники прогресивно погіршувалися з наростанням важкості ПГРХ. А найбільш виражені порушення стану КТ виявлено у хворих з ПГРХ II і III, які проявлялися об'єктивним зниженням ШПУ, міцності та порушенням мікроархітекτονіки КТ. З усіх досліджуваних показників у цих хворих найбільші відхилення були в значеннях ШПУ по середній фаланзі III пальця кисті та МКІ.

Отже, з наростанням кількості специфічних для ПГРХ синдромів, погіршуються кількісні та якісні характеристики КТ. Так, вже при ПГРХ 0 відзначають зниження ШОУ, індексу міцності, ШПУ по променевій кістці та по середній фаланзі III пальця кисті. Зокрема, ІМ вірогідно знижується на 6,14 % ($p < 0,05$), ПГРХ I стадії – на 13,54

% ($p < 0,01$), ПГРХ II стадії – на 18,29 % ($p < 0,01$), а у хворих з ПГРХ III – на 22,96 % ($p < 0,01$).

Прояви навколосуглобового ОП та його вираженість об'єктивно були оцінені за допомогою методів ехоостеометрії та рентгеноморфометричного аналізу. Аналогічні результати у хворих з навколосуглобовим ОП отримані нами під час аналізу даних ехоостеометрії. ШПУ по середній фаланзі III пальця кисті хворих ПГРХ вірогідно відрізнялась від такої у здорових осіб і прогресивно зменшувалася з наростанням важкості ПГРХ ($p < 0,01$). Оскільки у хворих з ПГРХ вірогідно знижується ШПУ по кістках фаланг кисті та по променевій кістці, можна констатувати патологічне ураження і губчастої, і компактної КТ, причому однаковою мірою.

Висновки

РШ має вагомий вплив на стан К-С-МС: у абсолютній більшості оперованих у віддалені терміни після РШ з приводу ускладненої ВХ ГДЗ є ураження кісток, суглобів та м'язів: у 91,1 % ($p < 0,05$, порівняно з контрольною групою аналогічного віку, в котрих ураження К-С-МС діагностовано у 15 чоловіків (48,4 %)). Серед уражень К-С-МС домінує генералізований остеопороз: у 86,3 % ($p < 0,05$, порівняно з контрольною групою аналогічного віку, в котрих захворювання ОП діагностовано у 2 чоловіків (6,5 %)), а остеопенія – у 13 (41,9 %)). ОП частіше зустрічався у віддалені терміни після РШ серед хворих зрілого віку, тоді як у представників контрольної групи в чоловіків зрілого віку домінувала лише остеопенія. В оперованих у віддалені терміни після РШ з приводу ускладненої ВХ ОП має певні особливості: РШ за Більрот-II призводить до розвитку ОП частіше ніж РШ за Більрот-I; зі збільшенням обсягу РШ зростає захворюваність на генералізований ОП; із наростанням важкості ПГРХ збільшується частота ОП. У хворих у віддалені терміни після РШ, зумовленої ускладненою ВХ відзначається чітко окреслений системний ОП, вираженість якого залежить від важкості ПГРХ. Об'єктивними методами оцінки ступеня ОП та моніторингу стану КТ у хворих з ПГРХ є ультразвукова денситометрія, ехоостеометрія та рентгеноморфометрія, між показниками яких виявлено високий кореляційний зв'язок. Ступінь системного ОП корелює зі ступенем навколосуглобового ОП і залежить від одних і тих же чинників (важкості ПГРХ). У хворих ПГРХ відбувається прогресуюча рарефікація як губчастої, так і компактної КТ. У пацієнтів з ПГРХ II та III більшою мірою урівноважуються процеси рарефікації компактної та губчастої кісткової тканин.

Література

1. Абрагамович О. О. Постгастрорезекційна хвороба (терапевтичні аспекти) / О.О. Абрагамович, Є.(О.)С. Абрагамович. – Львів, 2005. – 504 с.
2. Берестовая Н.А. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в диагностике нарушений минеральной плотности костной ткани при переломах костей / Н.А. Берестовая, А.И. Гордиченко, В.И. Горбатов [и др.] // Российский симпозиум по остеопорозу. – 2005. – С.136.

3. Нецюк О. Г. Корекція порушень мінерального обміну у хворих, оперованих з приводу виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, у віддалені післяопераційні терміни / О. Г. Нецюк // Шпитальна хірургія. – 2007. – №1. – С. 73-78.
4. Абрагамович О.О. Особливості обміну кальцію у хворих після резекції шлунка з приводу виразкової хвороби гастроудоденальної зони / О.О. Абрагамович, А.Б. Федець, М.О. Абрагамович, У.О. Абрагамович // Проблеми остеології. – 2011. – №2. – С. 38-41.
5. Пасиєшвили Л.М. Роль захворювань шлунково-кишкового тракту в формуванні та прогресуванні вторинного остеопорозу / Л.М. Пасиєшвили, Л.Н. Бобро // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 4 (42). – С. 12-18.
6. Поворознюк В.В. Вторичний остеопороз / В.В. Поворознюк // Здоров'я України. – 2007. – № 4. – С. 43-51.
7. Степанов Ю. М. Уровень гастринемії – предиктор передракових змін у шлунку у хворих атрофічним гастритом / Ю. М. Степанов // Гастроентерологія : міжвідомчий зб. – 2001. – Вип. 32. – С. 118-122.
8. Steinschneider M. Discordant effect of body mass index on bone mineral density and speed of sound / M. Steinschneider, Ph. Haggag, M.J. Rapoport [et al.] // BMC Musculoskeletal Disord. – 2003. – V.4, № 9. – P.15-18.
9. Licato A. Osteoporosis in men: suspect secondary disease first / A. Licato // Cleveland Clin. J. Med. – 2003. – V. 70, № 3. – P. 247-254.
10. Riggs B.L. Osteoporosis: etiology, diagnosis and management / B.L. Riggs, L.J. Melton. – Philadelphia – N.Y. : 2nd ed. Lippincott-Raven publishers, 1995. – 524 p.
11. Stewart A. Quantitative ultrasound in osteoporosis / A. Stewart, D.M. Reid // Semin. Musculoskelet. Radiol. – 2002. – V. 6, № 3. – P. 229-232.
12. Feldstein A.C. The near absence of osteoporosis treatment in older men with fractures / A.C. Feldstein, G. Nichols, E. Orwoll [et al.] // Osteoporosis International. – 2005. – V. 16, № 8. – P. 953 - 962.

Реферат

ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТНО-СУСТАВНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА В СВЯЗИ С УСЛОЖНЕННОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Абрагамович О.О., Федець А.Б.

Ключевые слова: остеопороз, резекция желудка, постгастрорезекционная болезнь, костная ткань, денситометрия.

В статье представлено комплексный анализ патологических изменений костно-суставно-мышечной системы в отдаленные сроки после резекции желудка, изучено их зависимость от возраста, клинического варианта язвенной болезни, вида и объема резекции желудка, наличия и тяжести постгастрорезекционной болезни. Доведено, что резекция желудка имеет существенное влияние на состояние костной ткани. На основании обследования 190 мужчин, преимущественно среднего и пожилого возраста, установлено, что у абсолютного большинства оперированных в отдаленные сроки после резекции желудка по поводу язвенной болезни имеются поражения костей, которые проявляются генерализованным остеопорозом. Проведено исследование структурно-функционального состояния костной ткани в зависимости от наличия и тяжести постгастрорезекционной болезни. Установлена значительная положительная корреляционная связь между показателями, которые характеризуют системный и околоуставной остеопороз у больных с постгастрорезекционной болезнью.

Summary

DISEASES OF MUSCULOSKELETAL ARTICULATION SYSTEM AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATUS OF BONE TISSUE IN PATIENTS AFTER STOMACH RESECTION APROPOS OF COMPLICATED ULCER DISEASE

Abrahamovych O.O., Fedets A.B.

Key words: osteoporosis, stomach resection, postgastrectomy disease, bone tissue, densitometry.

This article presents the complex analysis of pathological changes in musculoskeletal system in the long-term period after gastric resection. We studied their dependence on age, clinical variant of peptic ulcer disease, the type and volume of resection, presence and severity of postgastrectomy disease. It has been found out the gastrectomy influenced significantly on the musculoskeletal system. Complex examination of 190 males in their middle and old age allows to establish the majority of patients operated for stomach resection due to complicated peptic ulcer disease develop bone affection which is manifested with generalized osteoporosis in the long-term period. We carried out study of the structural and functional state of bone tissue in dependence on the presence and severity of postgastrectomy disease. The has been found out the considerable positive correlation between the indices of juxta-articular and systemic osteoporosis in patients with postgastrectomy disease.

УДК 616.13:616.14–092.9:616.379

Атаман Ю.О., Грек А.В., Ополонська Н.О.

ДОСЛІДЖЕННЯ КАЛЬЦИФІКАЦІЇ СУДИН НИЖНІХ КІНЦІВ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

Сумський державний університет

Артеріальна кальцифікація, яка виявляється при рентгенологічному дослідженні нижніх кінцівок, може мати значне прогностичне та діагностичне значення. Вона є не тільки одним з маркерів ризику серцево-судинних подій, вона може вказувати на тяжкість перебігу склеротичних уражень судинної стінки та бути предиктором ішемії нижніх кінцівок, а також ознакою несприятливого перебігу остеопорозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету

Ключові слова: артеріальна кальцифікація, судини нижніх кінцівок, хворі похилого та старечого віку.

Вступ

Проблема артеріосклерозу взагалі, та артеріальної кальцифікації (АК) зокрема, посідає важ-

ливе місце в сучасній геріатричній ангіології. Наукові дослідження показують, що в осіб похилого віку різко зростає частота судинних уражень, які супроводжуються зниженням еластичних влас-

тивостей артерій та їх кальцифікацією [1]. АК нижніх кінцівок виявляють у людей різних вікових категорій, але з віком її частота зростає і становить в осіб віком менше 45 років 5%, від 45 до 60 років – 16%, а в людей похилого віку – 37% [2]. Значно зростає частота випадків виявленої АК у хворих на цукровий діабет та хронічну ниркову недостатність, особливо при поєднанні цих двох патологічних факторів [3].

Фіксація кальцію в судинній стінці може відбуватися в невеликій кількості в інтимі при атеросклерозі, однак основна його кількість відкладається у медії при артеріосклерозі Менкеберга [4]. Ця патологія характеризується переважанням процесів дегенерації і склерозування та зменшенням еластичних властивостей судинної стінки. Хоча АК при артеріосклерозі Менкеберга не супроводжується оклюзією артерій, нещодавно встановлено, що її виявлення може мати важливе клінічне значення.

Відомо, що склеротичні захворювання периферійних артерій є фактором ризику ампутації нижніх кінцівок і супутніх серцево-судинних та церебральних хвороб. Ще в 19 столітті, задовго до впровадження в широку медичну практику манжеткового сфігмоманометра, артеріосклероз розпізнавався клініцистами і враховувався страховими компаніями як індикатор судинного старіння, пов'язаний з підвищеною вірогідністю серцево-судинної смертності [5]. У теперішній час встановлено, що прогресивне зростання жорсткості центральних артерій з відкладанням солей кальцію є одним з маркерів ризику гострих серцево-судинних подій. Сучасні дослідження показують, що його визначення є не менш інформативним, ніж контроль рівня артеріального тиску та ліпідного профілю крові [6]. Дуже важливим є той факт, що ступінь кальцифікації судинної стінки артерій нижніх кінцівок корелює з таким показником у сонних та коронарних артеріях [7]. Саме цим зумовлюється велике прогностичне значення досліджуваної нами патології.

Як зазначалося вище, АК нижніх кінцівок не супроводжується звуженням просвіту судин. Однак, ряд досліджень підтверджують думку про те, що вона може бути важливим передвісником їх оклюзії. Так, показано, що виражена тібіальна АК може бути маркером ішемії нижньої кінцівки, що потребуватиме ампутації [8]. Крім того, погіршення еластичних якостей судинної стінки знижує адаптивні можливості кінцівки, можуть виникати порушення місцевого кровообігу. Цьому процесу також сприяють слабкий розвиток чи повна відсутність колатералів, які натомість інтенсивно розвиваються при облітерації судини [9]. Клінічне значення має також той факт, що посилення жорсткості артерії внаслідок кальцифікації є однією з причин спотворення щиколотково-плечового індексу та артеріальної псевдогіпертензії [10]. Завдяки цьому значно утруднюється рання діагностика облітеруючих захворювань нижніх кінцівок, також зазначений факт у

великій мірі знецінює прогностичну цінність щиколотково-плечового індексу, як передвісника критичної ішемії кінцівки.

Численні дослідження вказують на те, що АК розвивається внаслідок хронічних захворювань нирок і може бути одним з проявів позакісткової кальцифікації при цій групі захворювань [3, 11]. У розвитку кальцинозу найбільше значення має нефрологічна патологія, що супроводжується нирковою недостатністю, важливе значення при цьому має тривалість патологічного процесу та його стадія [3].

Окреме значення виявлення АК має при цукровому діабеті, оскільки є однією з можливих компонентів діабетичної макроангіопатії та синдрому діабетичної стопи [2]. При цьому, діагностика кальцинозу артеріальних судин свідчить про загрозливий перебіг ангіопатії та високий ризик розвитку гангрен кінцівки [12]. Існують дані, що діагноз АК при цукровому діабеті може бути передвісником діабетичної нейропатії [13]. Крім того, деякі дослідження вказують на те, що вираженість АК може бути пов'язана з діабетичною остеопатією [14]. Великого значення мають також дані про те, що розвиток АК може бути асоційованим з погіршенням загоєння виразок при синдромі діабетичної стопи [15].

Частота виявлення кальцинозу артерій зростає у хворих на таку залежну від віку патологію опорно-рухового апарату, як остеопороз, остеoarтроз [16]. Патогенетичні зв'язки цих патологічних процесів з АК в теперішній час активно вивчаються. Отримано дані про те, що виражена АК асоційована з підвищеним ризиком виникнення переломів кісток, особливо нетравматичного генезу [17]. У свою чергу, ступінь втрати кісткової щільності прямо пов'язаний з кальцинозом аорти та ризиком виникнення серцево-судинних подій [18].

У дослідженні Mendlowitz [19] показаний зв'язок кальцифікації судинної стінки з первинною (есенціальною) артеріальною гіпертензією, відмічено, що наявність гіпертонічної хвороби сприяє розвитку артеріосклеротичних змін, а атеросклеротичні зміни, в свою чергу, сприяють розвитку інших ускладнень артеріальної гіпертензії. Існують сучасні дані про те, що ступінь АК пов'язаний з розвитком ізольованої систолічної артеріальної гіпертензії та є маркером несприятливого її перебігу [20].

Таким чином, дослідження проявів АК залишається важливим і актуальним з огляду на їх діагностичну та прогностичну цінність. Особливо зазначене стосується людей похилого віку, оскільки саме в цьому віці найбільш поширені склеротичні ураження периферійних артерій, цукровий діабет, ниркова недостатність, остеопороз та артеріальна гіпертензія, – процеси, що, як було показано вище, тісно пов'язані патогенетичними зв'язками з кальцифікацією судинної стінки. А крім того, саме ця вікова категорія перебуває в групі ризику розвитку гострих серцево-судинних ускладнень.

Мета дослідження

Встановлення ознак кальцифікації артерій нижніх кінцівок у пацієнтів старших вікових груп.

Матеріали і методи

Основні дослідження проводилися на базі клініки Сумського госпіталю інвалідів і ветеранів вітчизняної війни в 2009-2011 роках. Ознаки кальцифікації артерій було виявлено у 72 хворих. Оскільки існують різні дані стосовно розподілу пацієнтів з АК за статтю серед людей похилого віку [35,36], нами умовно було виділено чотири групи хворих з АК: першу групу (1Г) склали особи похилого віку (60-74 років) чоловічої статі, другу (2Г) - хворі похилого віку жіночої статі хворі, третю (3Г) – особи старечого віку (75-89 років) чоловічої статі, четверту (4Г) – пацієнтки старечого віку. Чисельність зазначених груп складала: 1Г – 12, 2Г - 4, 3Г – 30, 4Г – 26 осіб.

З огляду на те що АК не має патогномонічних клінічних ознак, основним методом її діагностики залишається рентгенологічний метод [3]. Для дослідження відбиралися хворі з рентгенологічними ознаками кальцифікації артерій нижніх кінцівок. У переважній більшості випадків показами до проведення дослідження слугували захворювання опорно-рухового апарату (клінічні ознаки остеоартрозу тазостегнових, колінних, гомілковостопних суглобів, суглобів стопи, клінічні ознаки остеопорозу тощо), рідше остеохондроз та інші захворювання, що спричиняли больовий синдром у кінцівках чи порушення їх рухових функцій. Факторами виключення з дослідження були сумніви щодо локалізації позакісткового кальцинозу, низька якість отриманого рентгенологічного зображення.

Результати та їх обговорення

Рентгенологічні ознаки кальцифікації артерій нижніх кінцівок було виявлено у 72 хворих, що склало близько третини загальної кількості осіб, яким проводився даний вид дослідження. Найчастіше реєструвався кальциноз гомілкових артерій (50 хворих), рідше – стегнових (8 хворих), артерій стопи (11 пацієнтів), підколінних артерій (6 пацієнтів). На основі вираженості судинних уражень нами запропоновано виділити наступні ступені обвапнення артерій.

0 ступінь – артерії не візуалізуються;

I ступінь – локальні обмежені вогнища судинної кальцифікації або лінійна тінь незначної інтенсивності;

II ступінь - помірне обвапнення артеріальної стінки (менше половини довжини артерії, що візуалізується);

III ступінь – виражене обвапнення стінки артерій. Судини мають вигляд «трамвайних колій» (більше половини довжини артерії, що візуалізується, поодинокі ділянки затемнення «кісткової щільності»);

IV ступінь – різко виражена кальцифікація артерій. Судини мають вигляд інтенсивно затем-

неного тяжу, інтенсивність тіні може досягати «кісткової» по всій довжині, можливе обвапнення більш дрібних артерій, що відходять від магістральних стовбурів.

Виходячи з цієї класифікації, слід зауважити, що для хворих похилого віку були характерні ураження переважно I та II ступеню: вони відмічені у 10 хворих (83,3%) 1Г, та у 3 пацієнток (75%) 2Г. З другого боку, для хворих старечого віку в більшій мірі було характерно обвапнення судин III та IV ступеню. Так, у групі 3Г виражені та різко виражені ураження судин виявили в 22 хворих (73%), а в групі 4Г – у 13 пацієнток (50%). Як у чоловіків, так і у жінок, нами встановлено прямий кореляційний зв'язок між віком хворих та ступенем АК ($r = 0,75$, $p < 0,05$). Разом з тим, не виявлено суттєвих статевих відмінностей розвитку АК у пацієнтів старших вікових груп.

Слід сказати, що ураження артерій III та IV ступеню поєднувалися з такими ознаками остеопорозу та остеоартрозу, як локальне і дифузне зниження щільності рентгенологічної тіні, збіднення трабекулярного малюнка кісток, виявлялися субартикулярні літчні ураження у вигляді поодиноких ділянок розрідження кісткової тканини неправильної форми з чіткими контурами в поєднанні зі звуженням суглобової щілини, субхондральний остеосклероз та стоншення замикальних пластинок суглобових западин. У 3 хворих були ознаки періоститу, локальної деструкції п'яткових кісток, в одному випадку наявність осифікату у вигляді п'яткової «шпори». Виражену деформацію суглобів виявлено у 15 пацієнтів (39% хворих з кальцифікацією артерій III та IV ступеню). У 22% хворих кальцифікація артерій поєднувалася з іншими проявами позакісткової кальцифікації. Зокрема, у 13 осіб відзначено параартикулярну кальцифікацією плюсневих та гомілкових кісток, у 5 пацієнтів - обвапнення довгої ступневої зв'язки. Варто зазначити, що для хворих зі змінами артерій I та II ступеню описані зміни були характерні у значно меншій мірі. Ознаки порушення опорно-рухового апарату виявлено у 30 таких хворих (88%), переважно у вигляді локального і дифузного зниження щільності рентгенологічної тіні, збіднення трабекулярного малюнка кісток, звуження суглобової щілини.

При оцінці симптоматики досліджуваних привертало до себе увагу той факт, що у 80 % осіб з АК I та II ступеню, та лише у 22% з АК III та IV ступеню були відсутні основні ознаки ішемії нижніх кінцівок, а саме синдром переміжної кульгавості та зниження наповнення артеріального пульсу. Часте поєднання вираженого артеріокальцинозу з клінікою облітеруючого атеросклерозу артерій нижніх кінцівок свідчить, на нашу думку, про спільність патогенетичних механізмів обох патологічних процесів та їх можливий взаємозв'язок.

Крім того, нами встановлено, що 88% хворих з АК III та VI ступеню страждали на артеріальну

гіпертензію високого і дуже високого ризику (цей показник у хворих з АК I та II ступеню склав 65%). Ще одним чинником, що може сприяти розвитку як атеросклерозу, так і інших форм артеріосклерозу, є цукровий діабет. В 1Г він був встановлений у 2 хворих (17%), у 2Г – в 1 пацієнтки (25%), у 3Г – у 6 пацієнтів (20%), у 4Г – у 7 осіб (27%). Хронічна ниркова недостатність як фактор, що сприяє утворенню артеріальних кальцифікатів, була лише у двох хворих, причому в обох випадках вона поєднувалася з цукровим діабетом.

Таким чином, нами встановлено ряд особливостей АК у хворих похилого та старечого віку. Зокрема показано, що АК виявляється приблизно в третини хворих, яким проводилося рентгенологічне дослідження. Якщо в похилому віці ця патологія переважно зустрічається у чоловіків, то в старечому віці спостерігається вирівнювання захворюваності на цю недугу в осіб чоловічої і жіночої статі. Для кількісної оцінки артеріокальцинозу нижніх кінцівок нами запропоновано класифікацію, яка включає 4 ступені вираженості процесу. Встановлено, що АК найвищих III та IV ступеню характерна переважно для осіб старечого віку, при цьому вона супроводжується вираженими дегенеративними змінами опорно-рухового апарату та несудинними проявами позакісткової кальцифікації, нами встановлено прямий кореляційний зв'язок між віком хворих та ступенем АК. Виражена та дуже виражена АК супроводжувалася також клінікою облітеруючих захворювань артерій нижніх кінцівок. Зазначений факт є важливим і свідчить про те, що АК нижніх кінцівок не тільки є одним з маркерів кальцифікації коронарних артерій, підвищення їх жорсткості та ризику серцево-судинних подій, вона може вказувати на тяжкість перебігу склеротичних уражень судинної стінки та бути предиктором ішемії кінцівки. Часте поєднання вираженого артеріокальцинозу з клінікою облітеруючого атеросклерозу артерій нижніх кінцівок свідчить, на нашу думку, про спільність патогенетичних механізмів обох патологічних процесів, та їх можливий взаємозв'язок. Той факт, що артеріальна гіпертензія і цукровий діабет були широко представлені у досліджуваного контингенту хворих, особливо з вираженою АК, підтверджує це твердження, оскільки ці недуги посідають важливе місце в розвитку склеротичних уражень як інтими (уражається переважно при атеросклерозі), так і медії (уражається при артеріосклерозі Менкеберга). Таким чином, виявлення АК нижніх кінцівок має самостійне важливе значення з огляду на особливості його клінічних проявів, прогнозу, та, не виключено, лікування, а також може вказувати на характер перебігу ряду супутніх хвороб.

Висновки

1. Досліджено ознаки та дана характеристика АК нижніх кінцівок, запропоновано класифікацію цих уражень.
2. Встановлено, що АК не тільки є одним з маркерів ризику серцево-судинних подій, вона може вказувати на тяжкість перебігу склеротичних уражень судинної стінки та бути предиктором ішемії нижніх кінцівок.
3. Показано, що АК нижніх кінцівок може бути ознакою несприятливого перебігу остеопорозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету.

Література

1. Мищенко Л.А. Артериальная гипертензия в пожилом возрасте / Л.А. Мищенко // Здоров'я України. – 2006. – №18. – С. 9-11.
2. Шилин Д.Е. Склероз Менкеберга – редкое осложнение сахарного диабета? / Шилин Д.Е. // Медицинский справочник «Эндокринология» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.multi-med.ru/it/107944/skleroz_menkeberga_kak_oslozhnenie_saharnogo_diabeta.
3. O'Hare A. Lower-Extremity Peripheral Arterial Disease among Patients with End-Stage Renal Disease / A.O'Hare, K.Johansen // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001. – V.12. – P.2838-2847.
4. Атаман О.В. Патологічна фізіологія в питаннях і відповідях / Атаман О.В. – Вінниця : Нова книга, 2010. – С.337-338.
5. Ена Л.М. Артериальная жесткость и сосудистое старение / Л.М.Ена, В.О.Артеменко, П.П.Чаяло [и др.] // Практична ангіологія. – 2007. – №2. – С.14-15.
6. The association of arterial stiffness and arterial calcification: the Rotterdam Study Research Letter. – J. Hum. Hyperten. – 2008. – V. 22, №3. – P.205-207.
7. Costacou T. Lower-extremity arterial calcification as a correlate of coronary artery calcification / T.Costacou, N.Huscey, D.Edmundowicz [et al.] // Metabolism-Clinical and Experimental. – 2006. – V.55, №12. – P.1689-1696.
8. Guzman R. Tibial Artery Calcification as a Marker of Amputation Risk in Patients With Peripheral Arterial Disease / R.Guzman // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – V.51. – P.1967-1974.
9. Benetos A. Pulse pressure and arterial stiffness in type 1 diabetic patients / A.Benetos // J. Hyperten. – 2003. – V.21, №11. – P.2005-2007.
10. Zhang H. Manifestation of lower extremity atherosclerosis in patients with high ankle-brachial index/ H.Zhang, L.Xiao-Ying, S.Yajun [et al.] // Chin. Med. J. – 2010. – V.123, №7. – P.890-894.
11. Goodman W. Vascular calcification and chronic kidney disease / W.Goodman, G.London, K.Amann [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – V. 43, №3. – P.572-579.
12. Lehto S. Risk factors predicting lower extremity amputations in patients with NIDDM / S. Lehto, T.Ronnemaa, K.Pyörala [et al.] // Diab. Care. – 1996. – V.19, №6. – P.607-612.
13. Aysin G. Medial Arterial Calcification is a Predictor of Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetic Patients / G.Aysin, D.Serap, M.Osman // Turk. J. Endocrinol. and Metabolism. – 2000. – №1. – P.15-18.
14. Jeffcoate W. Vascular calcification and osteolysis in diabetic neuropathy – is RANK-L the missing link? / W. Jeffcoat // Diabetologia. – 2007. – V.47, №10. – P.1488-1492.
15. Sidawy A. Diabetic foot, low extremity arterial diseases and limb salva-ge / Sidawy A. – Philadelphia : Lippinkott Williams and Williams, 2006. – P.64-69.
16. Tankor L. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women / L.Tankor, Y.Bagger, A.Christiansen // Calcif. Tissue Intern. – 2003. – V. 73, №1. – P.15-20.
17. Schulz E. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures / E.Schulz, K.Arfai, X.Liu [et al.] // J. Clin. Endocrinology and Metabolism. – 2004. – V.89, №9. – P. 4246-4253.
18. McFarlane S. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries – is there a link? / S.McFarlane, R.Muniyappa, J.Shin [et al.] // Endocrine. – 2004. – V.23, №1. – P.1-10.
19. Mendlowitz M. Arterial calcium metabolism, hypertension and arteriosclerosis / M.Mendlowitz // Cardiology. – 1981. – V.67, №2. – P.81-89.
20. Jency N. Blood pressure and vascular calcification / N.Jency, M. Criqui, M.Wright [et al.] // Hypertension. – V.55, №4. – P.990-997.

Реферат

ИССЛЕДОВАНИЕ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ ПРЕКЛОННОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА
Атаман Ю.О., Грек А.В., Ополонская Н.О.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сосуды нижних конечностей, больные пожилого и старческого возраста.

Артериальная кальцификация, которая выявляется при рентгенологическом исследовании нижних конечностей, может иметь значительное прогностическое и диагностическое значение. Она является не только одним из маркеров риска сердечно-сосудистых событий, она может указывать на тяжесть течения склеротических поражений сосудистой стенки и быть предиктором ишемии нижних конечностей, а также признаком неблагоприятного течения остеопороза, артериальной гипертензии и сахарного диабета.

Summary

STUDY OF LOW EXTREMITY VESSEL CALCIFICATION IN ELDERLY AND OLD-AGED PATIENTS

Ataman Yu.O., Hrek A.V., Opolonska N.O.

Key words: arterial calcification, vessels of low extremities, aged and senile persons.

Arterial calcification, which appears in X-ray of the lower extremities may have significant prognostic and diagnostic value. It is not only a marker of risk for cardiovascular events, it may indicate the severity of sclerotic lesions in the vascular wall and be a predictor of ischemia of lower extremities, as well as be a sign of an unfavorable course of osteoporosis, hypertension and diabetes.

УДК: 616.248-053.2-07

Безруков Л.О., Богуцька Н.К., Гарас М.Н., Чепура О.Я.

ПОКАЗНИКИ ЛАБІЛЬНОСТІ БРОНХІВ РІЗНОГО КАЛІБРУ В ШКОЛЯРІВ ІЗ ТЯЖКОЮ ТА СЕРЕДНЬОТЯЖКОЮ ПЕРСИСТУВАЛЬНОЮ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

З метою визначення показників лабільності бронхів різного калібру у школярів, хворих на тяжку та середньотяжку бронхіальну астму обстежено 57 дітей із тяжкою та 65 школярів із середньотяжкою персистувальною бронхіальною астмою. Лабільність бронхів визначали шляхом оцінки їх реакції на дозоване фізичне навантаження та інгаляцію β_2 -адrenomіметика короткої дії (200 мкг салбутамолу). Показано, що у 19-27% обох груп у відповідь на фізичне навантаження спостерігалось покращення прохідності бронхів різного діаметру. Встановлено, що у школярів, хворих на тяжку БА у порівнянні з пацієнтами із середньотяжким варіантом захворювання, спостерігалась тенденція до виразнішого бронхоспазму у відповідь на дозоване фізичне навантаження та бронходилатативної відповіді на інгаляцію бронхолітика на рівні бронхів дрібного, середнього та великого калібру.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, тяжкість, діагностика, лабільність бронхів.

(НДР кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ „Обґрунтування індивідуалізованого лікування бронхіальної астми у дітей шкільного віку”, реєстраційний номер 0107U004049)

Вступ

Адекватна верифікація ступеню тяжкості бронхіальної астми (БА) є важливим для наступного досягнення оптимального контролю захворювання [1]. Патологіологічні феномени, що виявляються змінами прохідності бронхів, зокрема, їх гіперсприйнятливості [2] та лабільності [3], є типовими характеристиками БА. Ймовірно, ступінь виразності вказаних феноменів відображає тяжкість захворювання [4]. Ряд дослідників напряму пов'язує індукований бронхоспазм із запаленням бронхів та їх гіперсприйнятливостю, обґрунтовуючи доцільність визначення спірометричних індексів та їх змін у відповідь на фізичне навантаження [1], звертаючи увагу на доступність та фізіологічність досліджень [5].

Водночас, незважаючи на регламентовані чинними національними та міжнародними погоджувальними документами критерії тяжкості БА, до яких належать і показники зовнішнього ди-

хання, використання їх у педіатричній практиці є недостатньо дослідженим [6], а, за окремими дослідженнями [7], вони не відображають змін бронхіального дерева, не пов'язані з рештою суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання та, як наслідок, характеризуються обмеженим використанням у дитячому віці.

Мета дослідження

Визначити показники лабільності бронхів різного калібру в дітей шкільного віку, хворих на тяжку та середньотяжку бронхіальну астму.

Матеріали та методи

Для досягнення мети на базі пульмонологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні (м.Чернівці) обстежено 122 дитини шкільного віку, хворих на БА. Відповідно до класифікації захворювання (протокол діагностики та лікування БА у дітей, затверджений наказом МОЗ України № 767 від 27.12.2005р. [8], Міжнародна гло-

бальна ініціатива щодо діагностики та лікування БА, GINA, версія 2009 [9]), сформовано дві клінічні групи. До першої групи (I, основної) увійшли 57 дітей із тяжкою персистувальною БА, до другої (II, порівняння) – 65 школярів із середньотяжким персистувальним варіантом захворювання.

За основними клінічними ознаками групи вірогідно не відрізнялися. Так, представників чоловічої статі в I клінічній групі було 59,6%, у II – 63,0% ($p > 0,05$), мешканців сільської місцевості у I групі виявилось 61,4%, у групі порівняння – 50,8% ($p > 0,05$), середній вік хворих I групи становив $12,6 \pm 0,4$ років, II групи – $12,4 \pm 0,4$ роки ($p > 0,05$).

Лабільність бронхів визначали згідно рекомендацій [3,10,11] шляхом оцінки їх реакції на дозоване фізичне навантаження (ДФН) та інгаляцію β_2 -адреноміметика короткої дії (200 мкг салбутамолу) з наступним обчисленням показника лабільності бронхів як суми його компонентів – індекс бронхоспазму (ІБС) та бронходилатації (ІБД).

Для даних, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), величину стандартного відхилення (s) та стандартної похибки (m), максимальні та мінімальні значення. При оцінці вірогідності різниці показників вираховували коефіцієнт Стюдента (t). За вірогідну різницю приймали різницю при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

З метою оцінки вентиляційної функції бронхів у дітей груп порівняння проаналізовано швидкісні показники зовнішнього дихання шляхом спірометрії. Водночас, через клінічні протипоказання 15 школярам основної групи та 16 пацієнтам групи порівняння проба з ДФН не проводилася, а лабільність бронхів визначалася лише за бронходилатаційною реакцією на інгаляцію бронхолітика.

Оскільки при БА обструкція бронхів, що визначає їх лабільність, зазвичай розвивається на рівні дрібних бронхів, доречним видавалося провести якісний аналіз результатів спірометри-

чного обстеження дітей клінічних груп.

ІБС у школярів основної групи сягав $9,6 \pm 2,8\%$, у пацієнтів II клінічної групи – $8,3 \pm 2,7\%$ ($P > 0,05$). Слід відмітити, що в 25% осіб I клінічної групи та 23,6% дітей групи порівняння відмічалася атипова бронходилатаційна реакція бронхів дрібного калібру на ДФН. У чверті школярів із тяжкою БА спостерігався значний спазм дрібних бронхів (ІБС $> 20\%$), у II клінічній групі вказана величина ІБС траплялася в кожній п'ятій дитині (21,8%, $P > 0,05$). Водночас, незначний спазм дрібних бронхів дещо частіше виявлявся у хворих на середньотяжку БА (21,8%), ніж у дітей із тяжким варіантом захворювання (15,3%, $P > 0,05$).

Дещо вищим виявився ІБД у дітей I клінічної групи ($32,4 \pm 3,9\%$), ніж у представників групи порівняння ($27,8 \pm 3,6\%$, $P > 0,05$). У більшості дітей обох груп індекс дилатації дрібних бронхів не перевищував 30% (у 53,6% дітей I групи та у 55,6% представників групи порівняння, $P > 0,05$), проте дещо частіше в школярів із тяжкою БА (23,2%) спостерігалася досить виразна дилатаційна реакція на інгаляцію салбутамолу (ІБД $> 50\%$), ніж у II клінічній групі (15,8%, $P > 0,05$).

Поряд із тенденцією до більш виразної лабільності дрібних бронхів у дітей I клінічної групи ($41,3 \pm 4,1\%$ проти $35,2 \pm 3,8\%$ у школярів групи порівняння), однаково часто в представників обох груп значення ПЛБ даного калібру не перевищували 20% (у 21,4% та 22,2% випадків у I та II групах відповідно). Проте, ПЛБ $> 60\%$ реєструвався майже в чверті школярів із тяжким персистуванням БА (23,2%) та лише в 12,7% представників групи порівняння ($P > 0,05$).

Слід відмітити, що в чверті дітей обох груп відмічалася покращання прохідності бронхів середнього калібру після фізичного навантаження, у зв'язку з чим ІБС набував негативних значень (23,0% та 25,4% школярів I та II груп відповідно).

У таблиці наведені показники лабільності бронхів середнього діаметру в дітей груп порівняння.

Таблиця
Показники лабільності бронхів середнього калібру у школярів клінічних груп ($M \pm m$)

Клінічні групи		Індекс бронхоспазму, %	Індекс бронходилатації, %	Показник лабільності бронхів, %
I	Діти з тяжкою БА	$11,4 \pm 2,56$	$31,2 \pm 3,96$	$41,9 \pm 4,32$
II	Діти з середньотяжкою БА	$10,2 \pm 3,21$	$23,8 \pm 2,95$	$30,6 \pm 3,36$
P		$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$

Більше, ніж у половини хворих на тяжку БА (51,8%) реєструвалися значення ІБД, що перевищували 29%. У II клінічній групі вказані значення ІБД відмічені лише в чверті дітей (25,4%, $P > 0,05$). Незначна дилатаційна реакція бронхів середнього калібру (ІБД до 25%) на інгаляцію бронхолітика спостерігалась у більшості хворих на середньотяжку БА (52,4%), у пацієнтів із тяжким персистуванням захворювання вказане значення ІБД зустрічалось лише в третині випадків

(35,7%, $P > 0,05$).

Незважаючи на те, що ПЛБ на рівні бронхів середнього калібру був достовірно вищим у хворих на тяжку БА, його значення більше 30% вірогідно частіше траплялися у дітей групи порівняння. Так, вказана величина ПЛБ середнього діаметру відмічалася вірогідно рідше (35,7%) у дітей із тяжкою БА, ніж у хворих групи порівняння (61,9%, $P < 0,05$).

ІБС на рівні бронхів великого калібру в дітей I

клінічної групи в середньому становив $11,8 \pm 2,43\%$, а в школярів групи порівняння – $10,2 \pm 2,31\%$ ($P > 0,05$). У кожного п'ятого пацієнта ($19,2\%$) з тяжкою БА після ДФН відмічалось покращання прохідності бронхів, у зв'язку з чим показники ІБС були негативними. У групі порівняння дітей із негативними значеннями ІБС на рівні бронхів великого калібру виявилось дещо більше ($27,2\%$, $P > 0,05$). Проте значення ІБС $> 30\%$, котрі вказували на виразний бронхоспазм після дозованого бігу, реєструвалися однаково часто в представників обох клінічних груп ($17,3\%$ та $16,3\%$ осіб I та II груп відповідно).

Відмічено, що в середньому ІБД на рівні бронхів великого калібру був дещо вищим у хворих на тяжку БА ($20,3 \pm 3,84\%$), ніж у дітей групи порівняння ($13,7 \pm 2,3\%$, $P > 0,05$). ІБД на рівні великих бронхів зі значеннями, що перевищували 35% , визначався у $26,8\%$ пацієнтів із тяжкою БА та лише у $11,1\%$ хворих групи порівняння ($P > 0,05$).

Показник лабільності великих бронхів виявився дещо вищим у дітей I клінічної групи ($31,5 \pm 4,38\%$), ніж у школярів групи порівняння ($22,6 \pm 3,21\%$, $P > 0,05$). Значна лабільність (ПЛБ $> 43\%$) великих бронхів дещо частіше траплялася у пацієнтів із тяжкою БА ($37,5\%$), аніж у хворих на середньотяжкий варіант захворювання ($20,6\%$, $P > 0,05$).

Висновки

1. У школярів, хворих на тяжку БА, спостерігалася тенденція до виразнішого бронхоспазму у відповідь на ДФН та бронходилататійної відповіді на інгаляцію бронхолітика на рівні бронхів дрібного, середнього та великого калібру, ніж у пацієнтів із середньотяжким варіантом захворювання.

2. Використання показників лабільності бронхів з метою верифікації тяжкого персистувально-го перебігу відносно середньотяжкого виправда-

не лише в комплексі з іншими параклінічними показниками, що характеризують типові феномени БА – запалення бронхів та їх гіперсприйнятливість.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні діагностичної цінності індексів лабільності бронхів ізольовано та в поєднанні з показниками, що характеризують запалення бронхів та їх гіперсприйнятливість.

Література

1. Lazo-Velasquez J.C. Evaluation of Severity of Bronchial Asthma Through an Exercise Bronchial Challenge / J.C. Lazo-Velasquez, A.R. Lozada, H.M. Cruz, // *Pediatric Pulmonology*. – 2005. – № 40. – P.457–463.
2. Imboden M. Glutathione S-transferase genotype increases risk of progression from bronchial hyperresponsiveness to asthma in adults / M. Imboden, T. Rochat, M. Brutsche [et al.] // *Thorax*. – 2008. – V. 63 – P.322–328.
3. Новик Г.А. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей (практика оценки и мониторинга) : уч. пособие [Под ред. проф. И.М. Воронцова] / Г.А. Новик, А.В. Боричев. – СПб. : ГПМА, 2007. – 68 с.
4. Survey R Physical activity and bronchial hyperresponsiveness : European Community Respiratory Health / R. Survey, Shaaban1, B. Leynaert1, D. Soussan [et al.] // *Thorax*. – 2007. – V. 62 – P.403–410.
5. Dundas I. Spirometry in the diagnosis of asthma in children / I. Dundas, S. McKenzie // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2006. – V.12, № 1. – P.28–33.
6. Stout J.W. Classification of asthma severity in children: the contribution of pulmonary function testing // J.W. Stout, C.M. Visness, P. Enright [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2006. – № 160 (8). – P.844–850.
7. Brouwer A. F. Home spirometry and asthma severity in children / A. F. Brouwer, R.J. Roorda, P.L. Brand // *Eur. Resp. J.* – 2006. – V. 28, № 6. – P. 1131–1137.
8. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Алергологія» [Електронний ресурс]: наказ МОЗ України №767 від 27.12.2005 // Режим доступу: www.moz.gov.ua.
9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2009. [Електронний ресурс] / NHLBI/WHO work-shop report // National institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. – Date last updated: July 2009. – Режим доступу: www.ginasthma.org.
10. Silverman M. Standardization of exercise tests in asthmatic children / M. Silverman, S.D. Anderson // *Arch. Dis. Child.* – 1972. – V. 47. – P.882–889.
11. Сидельников В.М. Практическая аллергология детского возраста / В.М. Сидельников, Л.А. Безруков, В.Г. Мигаль. – К. : Здоров'я, 1985. – С.22–23.

Реферат

ПОКАЗАТЕЛИ ЛАБИЛЬНОСТИ БРОНХОВ РАЗНОГО КАЛИБРА У ШКОЛЬНИКОВ С ТЯЖЕЛОЙ И СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ ПЕРСИСТУВАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Безруков Л.О., Богуцкая Н.К., Гарас М.Н., Чепура О.Я.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, тяжесть, диагностика, лабильность бронхов.

Для определения показателей лабильности бронхов различного калибра у больных тяжелой и среднетяжелой БА детей школьного возраста, обследовано 57 пациентов с тяжелым и 65 школьников со среднетяжелым персистирующим вариантом заболевания. Лабильность бронхов определяли путем оценки их реакции на дозированную физическую нагрузку и ингаляцию β_2 -адреномиметика короткого действия (200 мкг сальбутамола). Показано, что у 19–27% детей обеих групп в ответ на физическую нагрузку наблюдалось улучшение проходимости бронхов различного диаметра. Установлено, что у больных тяжелой БА школьников по сравнению с пациентами со среднетяжелым вариантом заболевания наблюдалась тенденция к более выраженному бронхоспазму в ответ на дозированную физическую нагрузку и бронходилатационному ответу на ингаляции бронхолитиков на уровне бронхов мелкого, среднего и крупного калибра,

Summary

INDICES OF BRONCHIAL LIABILITY IN SCHOOLCHILDREN WITH SEVERE AND MODERATE PERSISTENT BRONCHIAL ASTHMA

Bezrukov L.O., Bohutska N.K., Haras M.N., Tchepura O.Ya.

Key words: bronchial asthma, children, severity, diagnosis, bronchial liability.

To determine the indices of liability of bronchi of different calibers in schoolchildren suffering from severe

and moderate asthma 57 children with severe persistent asthma, and 65 pupils with moderate persistent bronchial asthma were examined. Bronchial liability was determined by measuring their response to graduated exercise and inhalation of short-acting β 2-agonists (salbutamol 200 μ kg). It was shown that 19-27% children of both groups demonstrated the improved patency of bronchi of different diameters in response to physical activity. It was also found out that schoolchildren suffering from severe persistent bronchial asthma had had tendency to more marked bronchospasm in response to graduated exercise and to bronchodilating response to the inhalation of bronchodilators on the level of small, medium and large bronchi in comparison with the patients with moderate variant of the disease.

УДК: 616.329/33-002-009.2-02:616-002.77]-07:616.316-008.8-07

Бичков М.А., Бичкова С.В., Швидкий Я.Б.

ЗМІНИ СКЛАДУ СЛИНИ У ПАЦІЄНТІВ РЕВМАТОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ЗІ СКАРГАМИ НА ПЕЧІЮ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Метою даного дослідження було вивчити окремі показники слини серед пацієнтів гастроентерологічного та ревматологічного профілів, що мали скарги на інтенсивну щоденну печію і/або відрижку кислим. Нормальні значення рівня кальцію, фосфору та білка в слині людини, встановлені на 12 практично здорових добровольцях. Показано, що вміст кальцію, фосфору та білка у слині пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою статистично достовірно нижчий від контролю. У пацієнтів ревматологічного профілю відмічено ще більш суттєве зниження даних показників слини відносно контролю.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, показники слини.

Фрагмент НДР: Епідеміологія, діагностика, фактори ризику та патогенетичне обґрунтування лікування функціональних та органічних захворювань органів травлення у людей та на експериментальних моделях", № державної реєстрації 0105U007854.

Ушкодження травного тракту є частою вісцеральною патологією, яка закономірно виникає при лікуванні ревматологічних страждань. Найпоширенішим захворюванням верхніх відділів шлунково-кишкового тракту є гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). ГЕРХ визначається як хвороба, що виникає, якщо шлунковий рефлюкс спричиняє характерні симптоми (печія, регургітація кислим) та/або ускладнення [5]. Її частота становить від 4 до 70% загальної популяції [3]. За даними літератури, печія - основна ознака ГЕРХ, турбує хворих ревматологічного профілю в 2,4 рази частіше, ніж у середньому у популяції [7].

При власному вивченні поширеності печії серед пацієнтів ревматологічного профілю було встановлено, що цей симптом турбує близько 50% осіб з даною патологією, а у хворих на ревматоїдний артрит та деформівний остеоартроз достовірно частіше виникає щоденна печія [2]. При дослідженні ендоскопічних ознак ураження стравоходу серед пацієнтів ревматологічного профілю ерозивні зміни виявлені у 4,1% осіб [1]. Отже, є достатньо велика кількість пацієнтів ревматологічного профілю з клінікою гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

Головними агресивними факторами, які пошкоджують слизову оболонку стравоходу і викликають симптоми ГЕРХ, є хлористоводнева кислота, пепсин, жовчні кислоти [8]. Власні захисні механізми слизової оболонки стравоходу надійно оберігають її від шкідливого впливу рефлюктату. До них відносяться передепітеліальний, епітеліальний та постепітеліальний бар'єри. Передепітеліальний бар'єр включає секрет

слинних залоз та залоз підслизової оболонки стравоходу, які виробляють муцин, немуцинові протеїни, бікарбонати, простагландин E_2 , епідермальний фактор росту [9]. Слину і секрет підслизових залоз стравоходу розглядають як фактори, які забезпечують хімічний кліренс стравоходу [4]. Останнім часом велику увагу приділяють вивченню передепітеліальних механізмів захисту слизової оболонки стравоходу від шкідливого вмісту рефлюктату, оскільки саме слина і секрет підслизових залоз першими контактують з агресивними факторами [4].

Слина відіграє важливу роль у забезпеченні ефективного захисту стравоходу, підтриманні гомеостазу в'язкоеластичного гелевого шару слизової оболонки стравоходу. Також існують рефлекторні зв'язки між рецепторним апаратом слизової оболонки стравоходу і еферентними нервовими волокнами слинних залоз, які можуть порушуватись при ГЕРХ [4]. Враховуючи все вищенаписане, важливим є вивчення складу слини у хворих ревматологічного профілю із скаргами на печію.

Мета роботи

Метою нашого дослідження було виміряти вміст кальцію, фосфору та білка у слині пацієнтів, які тривало приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і мають клінічні прояви ГЕРХ.

Матеріали та методи

Проаналізовано зразки слини 14 хворих з ГЕРХ (середній вік склав $52,2 \pm 5,5$ років) та 64 пацієнтів, що тривало приймали НПЗП і мали клінічні прояви ГЕРХ (середній вік - $60,8 \pm 2,1$ років). Для дослідження брали нестимульовану

слину, зібрану через 30 хвилин після чищення зубів і ретельного ополіскування порожнини рота дистильованою водою. Вимірювали вміст кальцію в слині за допомогою кальцій-чутливого барвника арсеназо III, вміст білка за методом Лоурі та вміст неорганічного фосфору в слині за методом Фіске-Суббароу. Нормальні значення рівня кальцію, фосфору та білка в слині людини встановлені на 12 практично здорових добровольцях.

Усім пацієнтам проводили анкетування за допомогою модифікованої анкети Лікерта та ендоскопічне обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Під час анкетування визначали типові (печія, відрижка кислим) для ГЕРХ скарги, а також тривалість основного (ревматологічного) захворювання, тип НПЗП. Ендоскопічними критеріями гастроєзофагеального рефлюксу (неерозивної ГЕРХ) були: недостатність кардіального жому, почервоніння слизової оболонки, закидання шлункового і/або дуоденального вмісту в нижній відділ стравоходу; ерозивної ГЕРХ - ерозивно-виразкові пошкодження слизової оболонки стравоходу.

Статистична обробка отриманого матеріалу проводилась з використанням комп'ютерної програми Excel. Вірогідними вважали відмінності

при рівні значимості $p < 0,05$ [6].

Результати та їхнє обговорення

За даними анкетування 14 хворих з ГЕРХ, щоденна печія встановлена у 13 (92,9%), відрижка кислим - у 10 (71,4%), неприємний кислий присмак у роті - у 10 (71,4%). Ендоскопічні ознаки ерозивної форми ГЕРХ встановлено у 3 (21,4%) хворих, а гастроєзофагеальний рефлюкс ендоскопічно виявлено у 6 (42,9%) пацієнтів.

При аналізі анкет 64 хворих ревматологічного профілю, щоденна печія встановлена у 52 (81,3%), дисфагія - у 14 (21,9%), відрижка кислим - у 38 (59,4%), неприємний кислий присмак у роті - у 41 (64,1%). Ендоскопічні ознаки ерозивної форми ГЕРХ встановлено у 2 (3,1%) хворих, що тривало вживали НПЗП. Гастроєзофагеальний рефлюкс ендоскопічно підтверджено у 16 (25,0%) пацієнтів ревматологічного профілю.

Таким чином, виявлено переважання суб'єктивних скарг (печія, відрижка кислим та інші) над об'єктивними (ендоскопічні ознаки ГЕРХ).

Показники слини пацієнтів відображені у таблиці 1.

Таблиця 1.
Концентрація кальцію, фосфору та білка у слині пацієнтів.

Показник слини	Контрольна група (n=12)	Хворі з ГЕРХ (n=14)	Ревматологічні хворі (n=64)
Кальцій, ммоль/л	1,02±0,1	0,65±0,095*	0,26±0,04**
Фосфор, ммоль/л	5,9±0,4	3,97±0,74**	3,1±0,6**
Білок, г/л	1,05±0,3	0,92±0,53	0,2±0,04*

* $p < 0,05$ відносно контролю, ** $p < 0,01$ відносно контролю

Як видно з табл. 1, встановлено достовірне зниження кальцію в слині хворих з ГЕРХ на 36,3% та зниження рівня фосфору на 32,9% порівняно з контрольною групою. У слині пацієнтів, які тривало приймали НПЗП, виявлено достовірне зниження кальцію на 74,9%, зниження рівня фосфору на 47,4% та зменшення вмісту білка на 81,8% порівняно з контрольною групою.

Таким чином, встановлені порушення складу слини, яка забезпечує хімічний кліренс стравоходу, у хворих з ГЕРХ. Ще більш виражені зміни складу слини виявлені у пацієнтів, які тривало приймали НПЗП і мали клінічні прояви ГЕРХ. Отже, дослідження складу слини (кальцій, фосфор, білок) може бути діагностичним маркером ГЕРХ у пацієнтів ревматологічного профілю.

Висновки

У слині хворих з ГЕРХ достовірно знижується концентрація кальцію на 36,3% та вміст фосфору на 32,9% порівняно з контролем.

2. У слині пацієнтів ревматологічного профілю з клінікою ГЕРХ встановлено достовірне зниження кальцію на 74,9%, фосфору на 47,4% та білка на 81,8% відносно контролю.

3. Дослідження показників слини є простим та водночас важливим діагностичним методом визначення розвитку ГЕРХ у хворих, що тривало приймають НПЗП.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні механізмів езофагопротекції серед пацієнтів ревматологічного профілю із клінічними проявами ГЕРХ.

Література

- Бичков М.А. Поширеність ендоскопічних змін стравоходу серед пацієнтів ревматологічного профілю / М.А. Бичков, А.М. Бичкова // Гастроентерологія : Міжвід. зб. - Дніпропетр., 2008. - Вип. 40. - С. 136-141.
- Вдовиченко В.І. Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби серед пацієнтів ревматологічного профілю / В.І. Вдовиченко, А.В. Острогляд, Я.С. Денисюк [та ін.] // Укр. тер. журнал. - 2006. - №4. - С. 65-67.
- Вдовиченко В.І. Ефективність лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу / В.І. Вдовиченко, М.А. Джигед, А.В. Острогляд // Сучасна гастроентерологія. - 2011. - №2 (58). - С. 20-23.
- Дорофеев А.Э. Некоторые механизмы эзофагопротекции у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и их коррекция / А.Э. Дорофеев, М.В. Афанасьев, О.А. Рассохина // Сучасна гастроентерологія. - 2011. - № 1 (57). - С. 78-83.
- Заздравнов А.А. Особливості медикаментозної реабілітації уражень стравоходу у хворих на ревматоїдний артрит / А.А. Заздравнов // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». - 2011. - № 40. - С. 92-95.
- Лапач С.Н. Статистические методы в медико - биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - К. : «Морион», 2000. - 315 с.
- Свінцицький А.С. Ревматичні хвороби та синдроми / А.С. Свінцицький, О.Б. Яременко, О.Б. Пузанова, Н.І. Хомченкова. - К. : Книга-плюс., 2006. - 680 с.
- Boni L. Free radical production in the esophago-gastro-duodenal mucosa in response to acid and bile / L. Boni, A. Benevento, S.M. Shimi // Diseases of the Esophagus - 2006. - V. 19. - P. 99.
- Fox M. Gastro-oesophageal reflux disease / M. Fox, I. Forgacs // BMJ. - 2006. - V. 332. - P. 88-93.

Реферат

ИЗМЕНЕНИЯ СОСТАВА СЛЮНЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ЖАЛОБАМИ НА ИЗЖОГУ

Бычков Н.А., Бычкова С.В., Швыдкий Я.Б.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, показатели слюны.

Целью данного исследования было изучить некоторые показатели слюны среди пациентов гастроэнтерологического и ревматологического профилей, у которых были жалобы на интенсивную ежедневную изжогу и/или отрыжку кислым. Нормальные значения уровня кальция, фосфора и белка установлены на 12 практически здоровых добровольцах. Показано, что концентрация кальция, фосфора и белка в слюне пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью статистически ниже в сравнении с контролем. У пациентов ревматологического профиля отмечено еще более существенное снижение данных показателей относительно контроля.

Summary

CHANGES IN SALIVA COMPOSITION IN RHEUMATIC PATIENTS WITH COMPLAINTS ABOUT HEARTBURN

Bychkov M.A., Bychkova S.V., Shvydkiy Ya.B.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, gastroesophageal reflux disease, saliva composition.

The research was aimed to study some values of saliva composition in patients with gastroenterology pathologies and in rheumatoid patients with complaints about every day intensive heartburn and/or acidic regurgitation. The normal calcium, phosphorus and protein values in saliva were established in 12 healthy volunteers. It was shown that calcium and phosphorus concentration in saliva in patients with GERD was reliably decreased in comparison with the control group. The patients with rheumatic diseases had more intensive decreasing of calcium, phosphorous and protein values in their saliva compared to control group.

УДК: 616-002.5:614(477)(094)

Борисова Л.І.

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА СИТУАЦІЯ З ТУБЕРКУЛЬОЗУ В ЗОНАХ РАДІОЕКОЛОГІЧНОГО КОНТРОЛЮ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Метою нашої роботи було оцінити епідеміологічну ситуацію з туберкульозу в тих районах Вінницької області, що постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, порівняно з забрудненими радіонуклідами районами області за останні 25 років. Матеріали, методи та результати дослідження. Аналіз основних показників проведений нами згідно офіційних «Показників протитуберкульозної служби у Вінницькій області за період з 1986 по 2010 р.р.». Встановлено, що за останні 25 років зросли показники захворюваності, збільшилася питома вага деструктивних та бактеріальних форм туберкульозу, випадки несвоєчасного виявлення захворювання, що впливає на підвищення кількості занедбаних форм туберкульозу та летальних випадків від нього. Порівняння епідеміологічних показників з туберкульозу на забруднених територіях із чистими зонами підтвердило, що в районах посиленого радіоекологічного контролю значно вищі цифри деструктивних та бактеріальних форм, а також занедбаного туберкульозу. Висновки. Таким чином, можна стверджувати, що радіонукліди чинять несприятливу дію на всі органи і системи, зокрема на дихальну. Це проявляється підвищенням захворюваності на туберкульоз, особливо деструктивними, бактеріальними, занедбаними клінічними формами. Це спонукає до більш детального вивчення даної проблеми.

Ключові слова: туберкульоз, захворюваність, хворобливість, смертність, аварія на ЧАЕС, радіоекологічне забруднення.

В теперішній час, коли продовжується епідемія туберкульозу в Україні, актуальним залишається питання надання фтизіатричної допомоги хворим, які проживають в радіаційно забруднених зонах, що охоплюють значну за площиною територію нашої країни [4-6].

Попередні наукові дослідження через декілька років після аварії на Чорнобильській АЕС показали, що у осіб, які мешкають на забрудненій радіонуклідами територіях, збільшилась питома вага патологічних процесів з боку органів дихання [9, 11]. Проте, на думку Калечиц О. М. і Альхимович В. А. [3], незначний період часу, який минув після аварії на Чорнобильській АЕС, ще не дозволяв однозначно висловити думку про вплив радіації на епідеміологічні показники та клінічний перебіг туберкульозу.

Дещо іншу думку висловили автори робіт [2, 10], за даними яких захворюваність усіма фор-

мами туберкульозу серед дорослого населення зон посиленого радіоекологічного контролю за період з 1986 по 1992 р.р. зросла в порівнянні із захворюваністю серед мешканців відносно «чистих» територій. Так, лише захворюваність на деструктивні форми туберкульозу легень зросла у забруднених зонах з 13,7 до 18,4 на 100 тис. населення, а в чистих регіонах знизилася з 18,4 до 14,3 на 100 тис. населення, відповідно. Аналогічну точку зору висловлює і інший дослідники [1], за даними яких на забруднених територіях за 8 років після катастрофи на ЧАЕС показники захворюваності на туберкульоз серед населення були в 1,5 рази вищими порівняно з іншими регіонами і мали щорічну тенденцію до зростання. В районах посиленого радіологічного контролю, окрім зростання захворюваності на туберкульоз, погіршилася також і його структура. Так, за результатами авторів роботи [8], в зонах ра-

діоекологічного нагляду зросли показники захворюваності на деструктивні форми туберкульозу, а також смертності внаслідок прогресування туберкульозного процесу.

Особливе занепокоєння викликає погіршення епідеміологічних показників серед дітей та підлітків, що проживають на забруднених територіях. Так, за даними досліджень Суркової Л.К., Штильман М.Е. [8] показники захворюваності на туберкульоз серед дітей та підлітків за період з 1986 по 1993 р.р. зросли в 2 рази [8]. Як вказує інший автор [2], аналогічна захворюваність серед дітей з 1986 по 1994 р.р. зросла з 16,1 до 23,1, тоді як на незабруднених радіонуклідами територіях - з 8,9 до 11,6. Крім того, за період з 1996 по 2005 р.р. зросла кількість інфікованих мікобактеріями туберкульозу дітей і підлітків, що пояснюється негативним впливом малих доз радіаційного опромінення на організм дитини [4].

Ефективність лікування хворих на туберкульоз, які мешкають у зонах радіоекологічного контролю, також виявляється більш низькою порівняно з пацієнтами з «чистих» районів. Як свідчать дані авторів робіт [5, 6], хворі на туберкульоз із забруднених регіонів мають більш високий ступінь ендогенної інтоксикації, а тому позитивна динаміка клініко-лабораторних показників та рентгенологічної картини захворювання спостерігається більш повільно, ніж у хворих із «чистих» територій, а частота припинення бактеріовиділення і загоснення порожнин розпаду в легенях у перших нижча, ніж у других.

З урахуванням вищенаведених даних слід вважати дану проблему актуальною для фтизіатрії, але слід вказати, що за останні роки наукових досліджень, присвячених вивченню поширеності туберкульозу, особливостей його перебігу та оцінки результатів лікування пацієнтів, що в різній мірі постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, за останні роки в доступній літературі зовсім небагато.

Мета роботи

Оцінити епідеміологічну ситуацію з туберкульозу в тих районах Вінницької області, що постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, порівняно з незабрудненими радіонуклідами районами області за останні 25 років.

Матеріали, методи та результати дослідження

Аналіз основних показників, які характеризують епідеміологічну ситуацію з туберкульозу у забруднених радіонуклідами територіях та відносно «чистих» зонах Вінницької області проведений нами згідно офіційних «Показників проти-туберкульозної служби у Вінницькій області за період з 1986 по 2010 р.р.».

Згідно вище згаданих показників, у Вінницькій області нараховується вісім районів, які належать до зон підвищеного радіоекологічного контролю. А саме: Гайсинський, Немирівський, Тиврівський, Тростянецький, Тульчинський, Чечельницький, Шаргородський райони та м. Ладижин Тростянецького району. Для аналізу ситуації по захворюваності на туберкульоз, що склалася в нашій області після аварії на ЧАЕС, ми вирішили дослідити показники захворюваності на вперше виявлений туберкульоз, простежити за кількістю деструктивних та занедбаних форм перебігу туберкульозного процесу, в тому числі і питому вагу бактеріовиділювачів серед хворих на туберкульоз легень, а також вивчити показники хворобливості та смертності від даної патології. Для порівняння ми обрали три територіально віддалені регіони Вінницької області – Барський, Могилів-Подільський райони та м. Вінницю.

Період з 1986 по 2010 рр. ми розбили на п'ятирічки (I-V) щоб наочніше продемонструвати отримані дані, які наведені в таблиці. Так, проводячи порівняльну характеристику показників по забруднених регіонах можна стверджувати, що захворюваність на туберкульоз легень була найнижчою в I п'ятирічку (1986-1990 рр.) і становила 41,3 на 100 тис. населення в забруднених районах, 35,3 на 100 тис. населення в чистих районах та 39,3 на 100 тис. населення по області в цілому і значно збільшилась в IV п'ятирічку (2001-2005 рр.) спостереження до 66,5, 66,1 і 65,8 на 100 тис. населення відповідно. Хоча за останні п'ять років показники захворюваності дещо знизились, а на відносно «чистих» територіях навіть зросли з 66,1 до 66,8 на 100 тис. населення.

Таблиця
Епідеміологічні показники з туберкульозу у Вінницькій області за 1986-2010рр.

5 річки	Райони	Захворюваність	Деструктивний	Бактеріальний	Занедбаний	Хворобливість	Смертність
I	Забруднені	41,3	14,7	69,8	-	236,8	8,2
	Чисті	35,3	9,6	60,4	-	203,3	9,1
	Область в цілому	39,3	12,5	72,7	-	214,5	7,8
II	Забруднені	37,5	16,0	33,0	-	212,2	7,5
	Чисті	34,5	12,4	26,7	-	165,8	6,9
	Область в цілому	37,9	15,2	31,8	-	198,5	7,1
III	Забруднені	45,5	19,9	25,8	33,3	223,8	14,4
	Чисті	43,0	11,6	15,9	18,8	194,9	10,8
	Область в цілому	46,3	16,8	22,5	24,6	211,1	11,8
IV	Забруднені	66,5	25,5	27,0	32,1	220,8	13,3
	Чисті	66,1	18,2	17,9	16,4	200,2	12,2
	Область в цілому	65,8	23,2	25,6	27,1	219,1	12,5
V	Забруднені	62,4	25,7	28,6	37,8	151,5	11,3
	Чисті	66,8	22,1	22,0	24,9	152,4	10,7
	Область в цілому	60,1	25,2	27,4	32,6	145,4	11,7

За останні роки у Вінницькій області майже в 2 рази зросли показники, які характеризують наявність деструктивних форм туберкульозу: з 14,7 до 25,7 на 100 тис. населення зон радіологічного контролю, з 9,6 до 22,1 на 100 тис. населення незабруднених районів та з 12,5 до 25,2 на 100 тис. населення по області в цілому. Проте клінічні форми туберкульозу з бактеріовиділенням мали тенденцію до зниження, починаючи з 1986 року, коли вони становили 79,3 на 100 тис. населення, до 1992 року, коли вони становили 19,8 на 100 тис. населення, та почали знову поступово зростати і в 2010 році становили 27,0 на 100 тис. населення.

Занедбаний туберкульоз до 1995 року включно не досліджувався, тому у нас присутні показники лише за останні 15 років, тобто з 1996 по 2010 роки. Але саме протягом цих років він поступово зростає по всіх трьох категоріях показників, від 33,3 до 37,8 на 100 тис. населення на забруднених територіях, з 18,8 до 24,9 у відносно «чистих» районах та з 24,6 до 32,6 по області в цілому.

Показники хворобливості мали тенденцію до зниження, починаючи з 1986 року. Так, якщо протягом першої п'ятирічки хворобливість у підконтрольних радіоактивно забруднених районах становила 236,8 на 100 тис. населення, то вже в останню п'ятирічку вона знизилась до 151,5 на 100 тис. населення. Приблизно така ж ситуація і серед незабруднених районів. Так, в I п'ятирічці показник хворобливості складав 203,3 на 100 тис. населення, в V п'ятирічці – 152,4 на 100 тис. населення. Така ж тенденція характерна і для середніх показників по області – 214,5 і 145,4 на 100 тис. населення відповідно. В той же час смертність від туберкульозу поступово зростала з 8,2 до 11,3 на 100 тис. населення на постраждалих територіях, з 9,1 до 10,7 у чистих районах та з 7,8 до 11,7 на 100 тис. населення по області в цілому.

Порівнюючи епідеміологічні показники з туберкульозу серед населення забруднених територій із чистими зонами, можна стверджувати, що в районах посиленого радіоекологічного контролю значно вищі цифри деструктивних (25,7 на 100 тис. населення серед мешканців радіоекологічного контролю та 22,1 на 100 тис. населення серед проживаючих на чистих територіях) і бактеріальних (28,6 на 100 тис. населення забруднених районів та 22,0 на 100 тис. населення відносно «чистих» районів відповідно) форм туберкульозу. Також на забруднених територіях значно вищий показник занедбаного туберкульозу, який становить 37,8 на 100 тис. населення у підконтрольних регіонах і 24,9 на 100 тис. населення у чистих районах. Показники смертності теж дещо вищі у хворих на туберкульоз, що проживають на радіоактивно забруднених територіях, ніж у хворих з незабруднених районів (11,3 та 10,7 на 100 тис. населення відповідно), але вони істотно не відрізняються від загальнообласних (11,7 на 100 тис. населення).

Висновки

Таким чином, можна стверджувати, що радіонукліди чинять несприятливу дію на всі органи і системи, зокрема на дихальну. Це проявляється зростанням показників захворюваності на туберкульоз в останнє десятиліття, особливо у мешканців радіоактивно забруднених територій, збільшенням питомої ваги деструктивних та бактеріальних форм туберкульозу, несвоєчасним виявленням захворювання, що впливає на підвищення кількості занедбаних форм туберкульозу та летальних випадків, що спонукає до більш серйозного вивчення даної проблеми.

Література

1. Абрамовская А. К. Особенности выявления и клиники туберкулеза в районах с неблагоприятной радиационной обстановкой / А. К. Абрамовская, Г. Л. Гуревич, Л. К. Суркова [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1994. – №2. – С. 18-19.
2. Горбатюк І. М. Ситуація з туберкульозу і особливості його перебігу у мешканців зони посиленого радіоекологічного контролю / І. М. Горбатюк // Український пульмонологічний журнал. – 1994. – №1. – С. 16-17.
3. Калечиц М. О. Туберкулез и Чернобыльская трагедия: состояние и прогноз / М. О. Калечиц, В. А. Альхимович // Проблемы туберкулеза. – 1990. – №11. – С. 14-16.
4. Костик О. П. Моніторинг організаційно-методичних, діагностичних і лікувально-профілактичних заходів при туберкульозі у дітей та підлітків, які проживають на територіях радіаційного забруднення / О. П. Костик, Л. І. Ільницька, І. С. Вівчар [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2007. – №7. – С. 66-68.
5. Мельник В. М. Ефективність лікування вперше діагностованого туберкульозу легень у хворих, що зазнали малих доз радіації після аварії на Чорнобильській АЕС / В. М. Мельник, В. В. Доскуч // Укр. пульмонолог. журн. – 2001. – №2. – С. 25-26.
6. Петренко В. М. Клініка та лікування туберкульозу легень у осіб, що зазнали впливу малих доз іонізуючої радіації / В. М. Петренко, С. О. Черненко, А. І. Гайович, В. Б. Яроцинський // Укр. пульмонолог. журн. – 1994. – №3. – С. 18-20.
7. Суркова Л. К. Показники протитуберкульозної служби у Вінницькій області за період з 1986 по 2010 рр. Суркова, Л. К. Особенности танатогенеза и патоморфологии туберкулеза в Gomельской области в связи с аварией на Чернобыльской АЭС / Л. К. Суркова, М. Е. Штильман // Проблемы туберкулеза. – 1993. – С. 20-24.
8. Ткачишин В. С. Динаміка патологічних процесів органів дихання у ліквідаторів наслідків аварії ЧАЕС / В. С. Ткачишин // Укр. пульмонолог. журн. – 2001. – №2. – С. 27-28.
9. Фещенко Ю. І. Комплексне лікування хворих туберкульозом легень, які зазнали дії іонізуючого випромінювання / Ю. І. Фещенко, В. М. Петренко, А. І. Гайович [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 1993. – №3. – С. 5-7.
10. Хронічні неспецифічні захворювання легень у ліквідаторів наслідків Чорнобильської катастрофи / Під ред. В. П. Терещенко, В. О. Сушка. – К.: Медінформ. – 252 с.

Реферат

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В ЗОНАХ РАДИОЭКОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ВИННИЦКОЙ ОБЛАСТИ
Борисова Л. И.

Ключевые слова: туберкулез, заболеваемость, смертность, авария на ЧАЭС, радиоэкологическое загрязнение.

Целью нашей работы было оценить эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС районах Винницкой области в сравнении с незагрязненными радионуклидами районами области за последние 25 лет. Материалы, методы и результаты исследования. Анализ основных показателей проведен нами согласно официальных «Показателей

противотуберкулезной службы в Винницкой области за период с 1986 по 2010 г.г.». Установлено, что за последние 25 лет выросли показатели заболеваемости, увеличился удельный вес деструктивных и бактериальных форм туберкулеза, случаи несвоевременного выявления заболевания, что сопровождается повышением количества запущенных форм туберкулеза и летальных случаев вследствие них. Сравнение эпидемиологических показателей по туберкулезу на загрязненных территориях с чистыми зонами подтвердило повышение в районах усиленного радиоэкологического контроля показателей деструктивных и бактериальных форм, а также запущенного туберкулеза. Выводы. Таким образом, можно утверждать, что радионуклиды неблагоприятно воздействуют на все органы и системы, в частности на дыхательную. Это проявляется повышением заболеваемости на туберкулез, особенно деструктивными, бактериальными, запущенными формами. Это толкает на более серьезное изучение данной проблемы.

Summary

EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF TUBERCULOSIS IN AREAS OF RADIOLOGICAL CONTROL OF VINNITSA REGION

Borisova L. I.

Keywords: tuberculosis, morbidity, mortality, Chernobyl accident, radiation pollution.

The aim of our study was to evaluate the epidemiological situation of tuberculosis (TB) in radiation-polluted districts (Chernobyl accident) of Vinnitsa region compared with the unpolluted areas over the past 25 years. Materials, methods and results. We carried out the analysis of basic indices according to the "Indicators of TB services in the Vinnitsa region for the period from 1986 to 2010 years." It has been found out that for the past two decades the morbidity and mortality rates due to TB have increased as well as the weight of destructive and bacterial forms of TB, cases of the late detected disease accompanied with increased number of advanced TB and high lethality. Comparison of epidemiological indices of tuberculosis in contaminated areas with clean areas confirmed the significant increase in destructive, bacterial as well as advanced TB in areas of enhanced radiation monitoring. Conclusions. Thus, we may suggest the radioactive nuclides aggravate the condition of all organs and systems, including the respiratory system. This is manifested by the increase in TB incidence, especially its destructive, bacterial clinical forms. This requires a more detailed study of the problem.

УДК 616.12 – 005.4 – 085.22 – 008.9

Винник Н.І.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧІСТЬ ПІОГЛІТАЗОНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТРИВАЛІЙ ТЕРАПІЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ НА ФОНІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

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

В результаті проведених досліджень встановлена ефективність та безпечність піоглітазону в комплексній тривалій терапії хворих із ішемічною хворобою серця у поєднанні з метаболічним синдромом. Лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі метаболічного синдрому з додаванням до стандартної терапії піоглітазону протягом 12-ти місяців приводило до достовірних незначних знижень показників маси тіла, індексу маси тіла, окружності стегон, талії, їх відношення. Прийом піоглітазону протягом року також значно знижував концентрацію глюкози в крові, вірогідно поліпшував показники ліпідного обміну, що в цілому призвело до зниження атерогенності крові та нормалізації ліпідного обміну і значного зменшення ступеня виразності інсулінорезистентності. Це дозволяє рекомендувати включення піоглітазону до комплексної терапії ішемічної хвороби серця на фоні метаболічного синдрому.

Ключові слова: піоглітазон, ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, ліпідний обмін, інсулінорезистентність, проліфератор-активуючі рецептори.

Дана робота є фрагментом планової НДР НДІ ГІОРПФ ВДНЗУ «УМСА»: «Розробка методів профілактики та лікування хвороб, які походять із метаболічного синдрому, препаратами, що стимулюють рецептори PPAR-γ, шляхом удосконалення критеріїв діагностики» (№ держреєстрації КПКВК 2301050).

Вступ

Як відомо, комплекс факторів метаболічного синдрому (МС) призводить до порушення функції ендотеліальних та гладком'язових клітин судин, локального інтраваскулярного запалення, посилення функції тромбоцитів та тромбоутворення [3,16]. Внаслідок цього значно підвищується ризик розвитку кардіоваскулярної патології, прогресує ішемічна хвороба серця (ІХС), зростає рівень інвалідизації та летальності. В зв'язку з цим останнім часом значна увага приділяється дослідженню та застосуванню препаратів-сенситайзерів (тіазолідиніони – ТЗД),

ефективність яких відображена в клінічних дослідженнях (DREAM, STARR, 2006) [3,4].

Група ТЗД і досі дуже цікавить фундаментальну науку, беручи до уваги те, що ці речовини є лігандами для пероксисомних проліфератор-активованих рецепторів – PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor). Інтерес до ролі PPAR і нуклеарних рецепторів у атеросклеротичному процесі очевидний [6,14]. Ядерні рецептори активатора проліферації пероксисом (PPAR) відіграють важливу роль у механізмах накопичення та витрати жирних кислот, володіють плейотропною біологічною функцією, зок-

рема, беруть участь у регуляції метаболізму ліпідів та енергетичному обміні [1,6]. Впливаючи на всі компоненти метаболічного синдрому, глітазони знижують ризик розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань. Результати проспективного клінічного дослідження PROactive показали, що використання піоглітазону у хворих на ЦД 2-го типу знижує ризик нефатальних серцевих подій та інсультів на 16%, зменшуючи прогресію атеросклерозу коронарних артерій [3,12]. Однак, і дотепер недостатньо вивчені особливості впливу глітазонів у хворих на ІХС на фоні метаболічного синдрому.

Мета дослідження

Вивчення ефективності та безпечності піоглітазону в комплексній тривалій терапії ішемічної хвороби серця на фоні МС для покращення результатів лікування таких пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження були включені 55 хворих на ІХС з МС обох статей (17 чоловіків та 38 жінок) віком від 45-75 років. Дослідження проводилось на базі терапевтичного відділення 1-ї міської клінічної лікарні м. Полтава та Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «УМСА» у період з 2008 по 2010 рр.

До включення в дослідження всі хворі проходили скринінгове загально-клінічне обстеження з метою верифікації діагнозів ІХС та МС. Діагноз ІХС встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ, а МС - відповідно до модифікованих критеріїв Американської асоціації кардіологів та Міжнародної діабетичної асоціації (IDF) [8,9]. Після скринінгу всім пацієнтам для досягнення стабілізації показників ІХС призначали стандартний комплекс медикаментозної терапії: ізосорбід динітрат 20 мг 2 рази на добу, ацетилсаліцилова кислота 75 мг 1 раз на добу на ніч, амлодипін 10 мг 1 раз на добу, бісопролол 2,5-5 мг 1 раз на добу, аторвастатин 10 мг 1 раз на добу зранку. Загальноприйняте лікування хворі отримували не менше місяця до установаження стабілізації показників.

На другому етапі проводили включення пацієнтів у дослідження на основі визначених критеріїв та проведеного комплексного клініко-інструментального і лабораторного обстеження. Всі пацієнти, включені у дослідження, були рандомізовані на 2 групи: група порівняння (n=27) – пацієнти, які приймали стандартну терапію та група спостереження (n=28) – пацієнти, із включенням в стандартну терапію піоглітазону в дозі 30 мг 1 раз на добу (Піоглар, Ранбаксі, Індія). Групи були співставлені на ідентичність за всіма критеріями, які могли вплинути на висновки щодо дії піоглітазону. Після включення у дослідження всі хворі знаходились під наглядом та отримували відповідний курс терапії, який тривав протягом 3 місяців та 12 місяців. Для подальшого лікування протягом 12 місяців продовжили участь 10 пацієнтів з групи порівняння та 15 пацієнтів з групи спостереження.

При включенні у дослідження і через 3, 12 мі-

сяців лікування всім пацієнтам проводили клініко-інструментальне (збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження, реєстрацію антропометричних показників, проведення електрокардіографії (ЕКГ), ультразвукової діагностики (УЗД) нирок, печінки та серця) та лабораторне обстеження з метою верифікації та встановлення ступеню тяжкості основного захворювання, а також оцінки ефективності та безпечності лікування. Дослідження змін ліпідного обміну проводили біохімічними методами за допомогою наборів реагентів (Біо-Ла-Тест, Чехія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері із використанням програм "Microsoft Excel 2007", "Statistica for Windows. Version 6.0" (StatSoft, США) та "SPSS for Windows. Release 13.0" з розрахунком середніх вибірових значень (M) та середньквдратичного відхилення (σ). Для кількісних показників вірогідність відмінностей результатів визначалася за методом Стюдента, для напівкількісних та якісних показників вірогідність відмінностей розраховували за Манном-Уїтні та Уїлкоксоном. Дані приводяться у вигляді середніх значень ($M \pm \sigma$) і міжквартильного інтервалу (інтервал між 25-м та 75-м перцентилями).

Результати дослідження та їх обговорення

Патогенетичною сутністю впливу піоглітазону на клінічний перебіг ІХС є його дія на стан ліпідного обміну, інсулінорезистентності та хронічного запалення. Відомо, що вплив піоглітазону на ліпідний обмін пояснюється роллю ППАР- γ , як ключового регулятора ліпідного обміну [1]. Нами вивчена динаміка цих показників (таблиця 1).

В результаті 3-х місячного лікування у пацієнтів, які отримували традиційну терапію, не відмічалось покращання показників ліпідного обміну, більш того, відмічалось достовірне збільшення рівня загальних ліпідів (на 23%, $p < 0,01$) протягом курсу терапії. У групі ж спостереження, незважаючи на більші показники ліпідного обміну до початку терапії, під дією піоглітазону достовірно зменшилися усі показники ліпідного обміну, за винятком рівня α -холестерину: рівень тригліцеридів (в 1,7 рази, $p < 0,01$), β -ліпопротеїдів (в 1,43 рази, $p < 0,001$), холестерину (в 1,26 рази, $p < 0,001$), загальних ліпідів (в 1,37 рази, $p < 0,001$) та коефіцієнта атерогенності (в 1,37 рази, $p < 0,001$).

При подальшому лікуванні та після закінчення стандартної 12-ти місячної терапії в групі порівняння відмічено подальше погіршення за показниками ліпідного обміну (достовірне збільшення, в порівнянні з вихідними даними, рівня загальних ліпідів в 1,35 рази, $p < 0,01$). Рівень глюкози також достовірно збільшився ($p < 0,001$). На відміну, у групі спостереження відбулось подальше поліпшення усіх показників ліпідного обміну: достовірне зменшення рівня тригліцеридів в 2,3 рази ($p < 0,001$), β -ліпопротеїдів в 1,82 рази ($p < 0,001$), загального холестерину в 1,48 рази ($p < 0,001$), загальних ліпідів в 1,56 рази ($p < 0,001$), коефіцієнта атерогенності в 2,48 рази ($p < 0,001$) та достовірне збільшення рівня α -

холестерину в 1,22 рази ($p < 0,01$). Під дією піоглітазону відмічено покращання у вуглеводному обміні – відбулось достовірне подальше зниження рівня глюкози в 1,26 рази.

Отримані нами достовірні зміни ліпідного обміну під дією піоглітазону у хворих з ІХС та МС співпадають з даними мета-аналізу, проведеного на 3092 пацієнтах з погано контрольованим діабетом 2 типу, який показав досить різнопланові зміни таких показників як загальний холестерин та тригліцериди, на відміну від холестерину ЛПВЩ, який не мав значної тенденції до змін [5]. Отже, піоглітазон покарщує ліпідний обмін, що попереджує та знижує ризик розвитку ССЗ та позитивно впливає на перебіг ІХС та МС. Також, отримані нами результати про зниження рівня глюкози під дією піоглітазону підтверджується даними літератури [10]. Встановлено, що піоглітазон ефективно впливає на зниження рівня глюкози при застосуванні протягом тривалого часу (більше 3 місяців) [15].

Оцінюючи ефективність застосування піоглітазону у хворих з ІХС на фоні МС, ми враховували зміни за антропометричними показниками до та після лікування. У групі пацієнтів, які отримували терапію з піоглітазоном, після трьох місяців лікування достовірно зменшилися всі досліджені антропометричні показники: вага (з $101,71 \pm 12,65$ кг до $100,25 \pm 12,30$ кг, $p < 0,001$), обсяг талії (у середньому на 1,93 см, $p < 0,001$), обсяг стегон ($p < 0,001$), індекс маси тіла

($p < 0,001$), показник співвідношення обсягу талії до обсягу стегон ($p < 0,001$). У групі порівняння антропометричні показники за 3-ох місячний курс лікування достовірно не змінилися.

Впродовж подальшого 12-ти місячного лікування у пацієнтів з групи порівняння антропометричні показники незначно збільшились, зокрема вага тіла (з $97,70 \pm 8,30$ до $98,70 \pm 8,35$ кг, $p < 0,02$), обсяг талії (з $103,60 \pm 6,54$ до $104,90 \pm 7,25$ см, $p < 0,05$) та індекс маси тіла ($p < 0,02$), а в групі ж спостереження відбулося незначне зменшення антропометричних показників: вага тіла (в середньому на 0,86 кг, $p < 0,005$), обсяг талії (в середньому на 1,8 см, $p < 0,001$), обсяг стегон ($p < 0,05$), показник співвідношення обсягу талії до обсягу стегон (з $0,96 \pm 0,09$ до $0,95 \pm 0,09$, $p < 0,001$). Отримані результати співпадають з даними літератури [2,13]. Це свідчить про відсутність негативного впливу піоглітазону в застосованих дозах у відношенні до маси тіла та зменшенню ступеню ожиріння.

Висновки

Отже, отримані нами дані показують ефективність та безпечність тривалого застосування ПГ в комплексному лікуванні ІХС на фоні МС і свідчать про позитивну дію піоглітазону на показники ліпідного та вуглеводного обміну, на покращення антропометричних показників. Це дає підстави рекомендувати включення піоглітазону до комплексної терапії ІХС на фоні МС.

Таблиця 1
Показники лабораторного обстеження у хворих на ІХС на фоні метаболічного синдрому в групах лікування протягом року ($M \pm \sigma$, 25/75 перцентиль)

Показник, одиниці виміру	Групи клінічного дослідження								Вірогідність розбіжностей між групами
	Група порівняння (n=10)				Група спостереження (n=15)				
	До лікування	Після 3 міс. лікування	Після 12 міс. лікування	Вірогідність розбіжностей	До лікування	Після 3 міс. лікування	Після 12 міс. лікування	Вірогідність розбіжностей	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Тригліцериди, 0,45-1,86 ммоль/л	1,66 ± 0,84, 1,10/1,87	2,21 ± 0,74, 1,69/2,84	2,20 ± 0,73, 1,70/2,81	p2=0,0932 p3=0,3616 p4=0,1035	2,31 ± 1,07, 1,42/3,18	1,32 ±0,76, 0,80/1,40	0,98 ± 0,66, 0,56/1,24	p5=0,0005 p6=0,0000 p7=0,0000	p1=0,1144 p8=0,0002
α-холестерин, 0,9-1,9 ммоль/л	1,68 ± 0,44, 1,30/2,03	1,60 ± 0,48, 1,34/1,69	1,78 ± 0,41, 1,57/1,93	p2=0,6295 p3=0,0022 p4=0,5035	1,57 ± 0,40, 1,23/2,00	1,56 ± 0,41, 1,22/1,93	1,93 ± 0,24, 1,74/2,14	p5=0,9763 p6=0,0000 p7=0,0026	p1=0,5145 p8=0,2425
β-ліпопротеїди, до 3,4 г/л	2,38 ± 0,68, 1,82/2,75	2,28 ± 0,79, 1,54/3,07	2,31 ± 0,83, 1,52/3,14	p2=0,7109 p3=0,3248 p4=0,8107	2,57 ± 0,89, 1,71/3,30	1,68 ±0,77, 0,94/1,84	1,41 ± 0,72, 0,88/1,62	p5=0,0003 p6=0,0000 p7=0,0000	p1=0,5757 p8=0,0085
Холестерин, 4,65-6,46 ммоль/л	5,88± 1,54, 4,44/6,83	6,98 ± 1,47, 5,87/7,99	5,26 ± 1,07, 4,14/6,18	p2=0,0908 p3=0,0000 p4=0,2660	6,62 ± 1,84, 5,45/7,64	4,63 ±0,68, 4,10/5,22	4,47 ± 0,33, 4,34/4,56	p5=0,0005 p6=0,1876 p7=0,0002	p1=0,3030 p8=0,0124
Загальні ліпіди, 4-8 г/л	6,01 ± 1,97, 4,00/7,37	7,82± 1,89, 6,07/9,52	8,17 ± 1,73, 6,36/9,80	p2=0,0104 p3=0,0038 p4=0,0025	6,39 ± 2,15, 4,60/8,50	4,34 ±1,21, 3,50/4,80	4,09 ± 1,12, 3,40/4,26	p5=0,0021 p6=0,0006 p7=0,0006	p1=0,6601 p8=0,0000
Коефіцієнт атерогенності, 2-3	2,51± 0,37, 2,27/2,75	3,73 ± 1,84, 1,73/4,94	2,08 ± 0,89, 1,31/2,55	p2=0,0674 p3=0,0006 p4=0,1845	3,33 ± 1,08, 2,57/3,88	2,14 ±1,10, 1,15/2,53	1,34 ± 0,34, 1,00/1,58	p5=0,0022 p6=0,0020 p7=0,0000	p1=0,0316 p8=0,0076
Глюкоза крові, 4,2–6,1 ммоль/л	5,95 ± 1,07, 5,275/6,55	6,96 ± 1,03, 6,20/7,50	7,57 ± 0,95, 6,95/8,07	p2=0,0053 p3=0,0000 p4=0,0002	6,50 ± 1,88, 5,10/7,30	6,02 ±2,01, 5,10/6,40	4,77 ± 1,18, 4,20/5,00	p5=0,3467 p6=0,0001 p7=0,0007	p1=0,4120 p8=0,0000

Примітка 1: $p1$ – відмінності між групами спостереження до початку лікування, $p2$ – відмінності до та після 3 міс. лікування в групі порівняння, $p3$ – відмінності після 3 міс. та 12 міс. лікування в групі порівняння, $p4$ – відмінності до та після 12 міс. лікування в групі порівняння, $p5$ – відмінності до та після 3 міс. лікування в групі спостереження, $p6$ – відмінності після 3 міс. та 12 міс. лікування в групі спостереження, $p7$ – відмінності до та після 12 міс. лікування в групі спостереження, $p8$ – відмінності між групами спостереження після лікування протягом 12 міс.

Примітка 2: порівняння всередині груп ($p2$ – $p7$) проведено за методом Ст'юдента для попарно зв'язаних варіантів, порівняння між групами до ($p1$) та після ($p8$) лікування проведено за стандартним t-тестом Ст'юдента.

Література

1. Anghel S.I. Fat poetry: a kingdom for PPAR gamma / S.I. Anghel, W. Wahli // *Cell Res.* – 2007. – V. 17. – P. 486-511.
2. Semple R.K. PPAR gamma and human metabolic disease / R.K. Semple, V.K. Chatterjee, S.O'Rahilly // *J. Clin. Invest.* – 2006. – V. 116. – P. 581-589.
3. Bailey C.J. Treating insulin resistance in type 2 diabetes with metformin and thiazolidinediones / C.J. Bailey // *Diabetes Obes. Metab.* – 2005. – V. 7. – P. 675-691.
4. Betteridge D.J. CHICAGO, PERISCOPE and PROactive: CV risk modification in diabetes with pioglitazone / D.J. Betteridge // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2009. – V. 23, №6. – P. 675-679.
5. Biscetti F. Pioglitazone enhances collateral blood flow in ischemic hindlimb of diabetic mice through an Akt-dependent VEGF-mediated mechanism, regardless of PPAR γ stimulation / F. Biscetti, G. Straface, V. Arena [et al.] // *Cardiovascular Diabetology.* – 2009. – V. 8. – P. 49-56.
6. Clar C. Adding pioglitazone to insulin containing Regimens in Type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis / C. Clar, P. Poyle, N. Waugh // *PloS ONE.* – 2009. – V. 4, №7.
7. Desvergne B. Peroxisome proliferators activated receptors: nuclear control of metabolism / B. Desvergne, W. Wahli // *Endocr. Rev.* 20. – 1999. – P. 649–688.
8. Diehm C. Metabolic syndrome and peripheral arterial occlusive disease as indicators for increased cardiovascular risk / C. Diehm, H. Darius, D. Pittrow [et al.] // *Dtsch. Med. Wschr.* – 2007. – V. 132, №1-2. – P. 15-20.
9. Gordon D.J. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American heart association / National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary / D.J. Gordon, P.J. Savage, Jr S.C. Smith [et al.] // *Cardial Review.* – 2005. – V. 13, №6. – P. 322-327.
10. 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 / S. M. Grundy, H. B. Brewer Jr., J. Cleeman // *Circulation.* – 2004. – V. 109. – P. 433-438.
11. Gupta A.K. Pioglitazone treatment in type 2 diabetes mellitus when combined with portion control diet modifies the metabolic syndrome / A.K. Gupta, S.R. Smith, F.L. Greenway, G.A. Bray // *Diabetes Obes. Metab.* – 2009. – V. 11, №4. – P. 330-337.
12. Haffner S.M. Hyperinsulinemia in a population at high risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus / S.M. Haffner, M.P. Stern, H.P. Hazuda [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – V. 315. – P. 220-224.
13. Kawamori R. Evidences demonstrating the effects of anti-atherosclerotic actions of pioglitazone – special emphasis on PROactive study and PERISCOPE study / R. Kawamori // *Nippon Rinsho.* – 2010. – V. 68, №2. – P. 235-241.
14. Mandeep B. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone treated type 2 diabetic patients / B. Mandeep, G. Surramorlad, P. Piper [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – V. 1. – P. 200-206.
15. Oates J.C. Peroxisome proliferator_activated receptor gamma agonists: potential use for treating chronic inflammatory diseases / J.C. Oates, C.M. Reilly, M.B. Crosby, G.S. Gilkeson // *Arthritis Rheum.* – 2002. – 46. – P. 598-605.
16. Tan H.M. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes / H.M. Tan, A. Baksi, B. Krahulec [et al.] // *Diabetes Care.* – 2005. – V. 28. – P. 544-550.
17. Valek J. The metabolic syndrome, its heredity, methods of detection and clinical significance / J. Valek, Z. Vlasakova // *Vnitř. Lek.* – 1997. – V. 43, № 9. – P. 566-573.

Реферат

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПИОГЛИТАЗОНА ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Винник Н.И.

Ключевые слова: пиоглитазон, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, липидный обмен, инсулинорезистентность, пролифератор-активирующие рецепторы.

В результате проведенных исследований установлена эффективность и безопасность пиоглитазона в комплексной длительной терапии больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с метаболическим синдромом. Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома с добавлением к стандартной терапии пиоглитазона в течении 12-ти месяцев приводило к достоверным незначительным снижениям показателей массы тела, индекса массы тела, окружности бедер, талии, их отношения. Прием пиоглитазона в течении года также значительно снижал концентрацию глюкозы в крови, достоверно улучшал показатели липидного обмена, что в целом приводит к снижению атерогенности крови и нормализации липидного обмена, значительно уменьшает степень выраженности инсулинорезистентности. Это позволяет рекомендовать включение пиоглитазона в комплексную терапию ишемической болезни сердца на фоне метаболического синдрома.

Summary

EFFICIENCY AND SAFETY OF PYOGLITAZONE IN COMPLEX PROLONGED THERAPY OF CORONARY ARTERY DISEASE AGAINST THE BACKGROUND OF METABOLIC SYNDROME

Vinnik N.I.

Key words: pyoglitazone, coronary artery disease, metabolic syndrome, lipid metabolism, insulin resistance, proliferation-activating receptors.

The investigations we have carried out allow to find out the efficiency and safety of pyoglitazone in prolonged complex therapy of patients with coronary artery disease (CAD) and concomitant metabolic syndrome. The treatment of the patients with CAD and concomitant metabolic syndrome including pyoglitazone as an additional component to the conventional therapy for 12 months led to reliable non significant lowering of body wt indices, waist and hip circumferences, and their relation. Intake of pyoglitazone for one year significantly lowered concentration of blood glucose, reliably improved indices of lipid metabolism that led to the lowering of blood atherogenicity and normalization of lipid metabolism, significantly decreased the intensity of insulin resistance. This allows to recommend pyoglitazone as a component of complex therapy of CAD complicated with metabolic syndrome.

УДК 616.33-002-053.2-07-085

Волошин К.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

В статье представлены результаты исследования уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у детей с функциональной диспепсией при различных вариантах эндоскопического и морфологического состояния слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, дети, морфология, цитокины

Функциональная патология широко распространена в детском возрасте. Одним из наиболее часто встречающихся функциональных заболеваний пищеварительной системы у детей является функциональная диспепсия (ФД) [1,3,6]. Согласно Римским критериям III (РК III) ФД определяется как комплекс симптомов, относящихся к гастродуоденальной области, при отсутствии каких-либо органических, системных или метаболических заболеваний, которые могли бы объяснить эти проявления.

В соответствии с РК III выделяются два клинических варианта ФД: постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) и синдром эпигастральной боли (СЭБ) [3,5,6]. Согласно РК III к ФД рекомендовано относить как случаи эндоскопически неизменной слизистой оболочки желудка (СОЖ), так и наличия поверхностных приходящих изменений, которые обозначаются как эритематозная гастропатия [3,7]. Западные авторы рекомендуют ставить диагноз ФД при отсутствии деструктивных изменений СОЖ. Это обосновано тем, что четкой связи клинических проявлений заболевания и морфологических изменений СОЖ не установлено. Таким образом, диагноз хронический гастрит в РК III рассматривается лишь как морфологический. Такая точка зрения не всегда разделяется отечественными учеными, считающими, что наличие даже катаральных, поверхностных изменений свидетельствует о наличии воспалительного процесса и такие больные должны быть отнесены в группу хронического гастрита [1]. Достоверно оценить состояние СОЖ можно лишь при морфологическом исследовании, однако, в педиатрической практике не всегда имеется возможность и существует целесообразность проведения инвазивного исследования. В этом плане представляет интерес поиск неинвазивных или менее инвазивных методов выявления воспалительного процесса. К таким методам можно отнести определение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-альфа и др.) в сыворотке крови. У здоровых детей они содержатся в минимальных количествах, достаточных для проявления биологического эффекта. При патологических состояниях общее число и содержание отдельных цитокинов возрастает, а в динамике патологического процесса их соотношение претерпевает существенные изменения [4].

Цель работы

Цель работы: изучить уровень провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли (ФНО-α) и интерлейкин 1α (ИЛ-1α)) в сыворотке крови детей с ФД при различных вариантах эндоскопического и морфологического состояния СОЖ.

Материалы и методы

Под наблюдением в детском гастроэнтерологическом отделении г. Харькова на базе ГДКБ №19 находились 79 детей в возрасте 7-17 лет. Все дети были госпитализированы в стационар в периоде обострения заболевания с жалобами и объективными данными, характерными для патологии органов гастродуоденальной зоны. На первом этапе исследования всем детям с целью верификации диагноза и исключения деструктивных изменений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, было проведено эндоскопическое исследование желудка и ДПК с помощью гибкого гастрофиброскопа Olympus GIF P10. Критериями постановки диагноза ФД (в соответствии с РК III) было либо полное отсутствие эндоскопически определяемых изменений СОЖ (n=20), либо наличие эритематозной гастропатии (n=59). При проведении эндоскопического исследования у всех больных были взяты биоптаты СО антрального отдела, тела желудка и ДПК. После изучения жалоб и объективных данных, все дети были разделены на две клинические группы (в соответствии с РК III) – ПДС (n=37) и СЭБ (n=42).

Для исключения сопутствующей органической патологии всем детям, помимо клинико-анамнестического исследования, было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и, при необходимости, ректороманоскопия.

Уровень ФНО-α был изучен с помощью набора реагентов "ProConTNF alfa" производства ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия); уровень ИЛ-1α определялся с помощью тест-системы иммуноферментной для определения ИЛ-1α человека производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия). Оптическую плотность измеряли на фотометре-анализаторе иммуноферментном «Humareader». Исследования проводились в иммунологической лаборатории Института терапии им. Л.Т. Малой (Харьков).

Морфологическое исследование биоптатов СО фундального и антрального отделов желудка, а также ДПК проведено на кафедре патологической морфологии Харьковского национального медицинского университета. Биоптаты СО зафиксированы в 10% нейтральном формалине, залиты в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашены гематоксилином-эозином. Микроскопический анализ осуществлен с использованием

микроскопа "Axiostar-plus" (Zeiss, ФРГ), фотографирование микропрепаратов производили с помощью цифровой фотокамеры "ProgRes C10 plus".

Результаты и их обсуждение

Результаты гастроскопии при различных клинических вариантах ФД представлены в таблице 1.

Таблица 1.
Результаты гастроскопии у детей с ФД

Эндоскопическая картина СОЖ	Клинический вариант ФД			
	Поспрандиальный дистресс-синдром (n=37)		Синдром эпигастральной боли (n=42)	
	n	%±m	n	%±m
Неизменная слизистая	19	51,3±8,2 (p<0.05)	1	2,3±2,3
Эритематозная гастропатия	18	48,7±8,2	41	97,7±2,3 (p<0.05)

Как видно из таблицы, достоверно чаще неизменная СОЖ встречалась при ПДС; эритематозная гастропатия была характерна для СЭБ (p<0.05).

В общей группе детей с ФД уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови был достоверно повышен. Показатели ФНО-α – неизменные M=26.76±1.10; m=0.19; повышен-

ные M=463.22±27.41; m=5.84; p<0.01; ИЛ1-1α – неизменные M=53.29±3.28; m=0.69; повышенные M=148.06±6.06; m=1.03; (p<0.01).

Результаты определения уровня ФНО α, и ИЛ-1α в сыворотке крови детей с ФД в зависимости от клинического варианта заболевания представлены в таблице 2.

Таблица 2.
Уровень провоспалительных цитокинов ФНО α, и ИЛ-1α в сыворотке крови детей с ФД при СЭБ и ПДС

	СЭБ	ПДС
	Повышение (n=17) M=513.94±34.26; m=7.88 (p<0.01)	Повышение (n=14) M=142±125.66; m=72.64
ФНО-α		
ИЛ-1α	Повышение (n=25) M=153.88±8.79; m=1.84 (p<0.05)	Повышение (n=23) M=136.90±13.67; m=3.98

Характерно, что уровень ФНО-α оказался достоверно выше в группе детей, больных ФД с вариантом СЭБ, чем в группе с вариантом ПДС (p<0.01). Уровень ИЛ-1α в аналогичных группах также оказался достоверно повышенным (p<0.05).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при ФД уровень провоспалительных цитокинов повышен, причем это повышение в большей степени характерно для ФНО-α. В то же время повышение уровня как ФНО-α, так и ИЛ-1α достоверно более значимо при СЭБ.

Результаты морфологического исследования показали, что при эндоскопически неизменной СОЖ (что соответствует ПДС) выявлены признаки повреждения эпителия СОЖ. Масштабы его варьировали от минимального – повреждены апикальные части эпителиоцитов на верхушках валиков в СО желудка и верхушках ворсинок в СО ДПК – до выраженного – десквамированные эпителиоциты, группы эпителиоцитов обнаруживались в глубине ямок и в просвете желез. Гиперпролиферирующий эпителий выглядел узким, высоким. Обращало на себя внимание отсутствие дезэпителизированных участков СОЖ в данной группе случаев. Субэпителиальная собственная пластинка СОЖ отека, местами с диапедезными кровоизлияниями. Наблюдалась ускоренная пролиферация эпителиоцитов с регенераторной целью.

В группе пациентов с эндоскопически опре-

деляемой эритематозной гастропатией (характерной для СЭБ) наблюдались признаки аналогичных процессов, но в более выраженной форме. Эпителий на желудочных валиках и ворсинках ДПК местами был уплощен или отсутствовал, местами наблюдалась его выраженная гиперпролиферация с псевдомногорядным расположением узких, длинных эпителиоцитов. Особое внимание вызывал факт обнаружения участков эпителиального покрова СО желудка и ДПК, лишенных базальной мембраны, что могло быть связано с незрелостью эпителиоцитов вследствие их ускоренной гибели и ускоренного обновления. Такие микроскопические изменения свидетельствуют о наличии контакта клеток – производных эктодермы и мезодермы, которые в норме разделены гемато-тканевым барьером. Повреждения барьера приводят к развитию аутоиммунных органоспецифических заболеваний.

Субэпителиально в собственной пластинке СО отмечался не только отек, но и полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, более объемные диапедезные кровоизлияния, плазматизация. Выраженность макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации варьировала, но отчетливо просматривалась положительная зависимость густоты макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации собственной пластинки СО желудка и ДПК от выраженности феномена отсутствия базальной мембраны эпителия. Способность СО к регенерации была

снижена, а в ряде случаев полностью отсутствовала.

Описанные выше изменения, согласно международным рекомендациям (РК III), считаются ФД, однако, с точки зрения патоморфологии, они свидетельствуют о начальных проявлениях хронического гастрита [2].

Характер изменения уровня провоспалительных цитокинов связан с морфологическим состоянием СОЖ.

Выводы

1. Морфологические изменения СО желудка и ДПК разной степени выраженности определяются как при эндоскопически неизменной СОЖ, так и при эритематозной гастропатии.

2. Эндоскопически определяемая эритематозная гастропатия характерна для СЭБ. Характер морфологических изменений СО при эритематозной гастропатии соответствует проявлениям хронического гастрита, что позволяет предположить, что данный клинический вариант ФД тождествен хроническому гастриту, либо яв-

ляется прямым риском его развития.

3. Повышение уровня ФНО α , и ИЛ-1 α значительно выражено при СЭБ, в меньшей степени при ПДС, что соответствует характеру морфологических изменений СОЖ при этих вариантах ФД.

Литература

1. Белоусов Ю.В. Функциональные заболевания пищеварительной системы у детей / Ю.В.Белоусов, О.Ю.Белоусова. – Харьков : – «ИД «ИНЖЭК», 2005. – 256 с.
2. Л. Хэм. Гистология / Л. Хэм, Д. Кормак – М. : – «Мир», 1982-1983.
3. Пиманов С.И. Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии. Пособие для врачей. / С.И.Пиманов, Н.Н.Силивончик. – Витебск : Издательство ВГМУ, 2006. – 256 с.
4. Цапегородцева Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т.М.Цапегородцева, Т.И. Серова. – М. : «Анахарсис», 2003. – 96 с.
5. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D.A.Drossman // Gastroenterology. – 2006. – V.130, № 5. – P.1377-1378.
6. Tack J. Functional gastroduodenal disorders / J.Tack, N.J.Talley, M.Camilleri [et al.] // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №6. – С.73-81.
7. Минимальная стандартная терминология эндоскопии пищеварительного тракта [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://endoscopy.com.ua>

Реферат

ПРОЗАПАЛЬНІ ЦИТОКІНИ У ДІТЕЙ З ФУНКЦІОНАЛЬНОЮ ДИСПЕПСІЄЮ ПРИ РІЗНОМАНІТНИХ ЕНДОСКОПІЧНИХ ТА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІНАХ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА

Волошин К.В.

Ключові слова: функціональна диспепсія, діти, морфологія, цитокіни.

У статті наведені результати дослідження рівня прозапальних цитокинів у сироватці крові дітей з функціональною диспепсією при різних варіантах ендоскопічного та морфологічного стану слизової оболонки шлунка.

Summary

PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN CHILDREN WITH FUNCTIONAL DYSPEPSIA UNDER DIFFERENT ENDOSCOPIC AND MORPHOLOGICAL CHANGES OF STOMACH MUCOUS MEMBRANE

Voloshyn K.V.

Key words: functional dyspepsia, children, morphology, cytokines.

This paper presents the results of studying the level of proinflammatory cytokines in blood serum of children with functional dyspepsia under different endoscopic and morphological states of stomach mucous membrane.

УДК 616.12-005.4-008.331.1-053.9-08

Єфіменко О.В.

ВИЗНАЧЕННЯ КЛІНІКО-БІОХІМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, ПОЄДНАНОЇ З РЕНОПАРЕНХІМАТОЗНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ЖІНОК ТА МАТЕМАТИЧНА ОБРОБКА РЕЗУЛЬТАТІВ.

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Ішемічна хвороба серця, поєднана з артеріальною гіпертензією у жінок залишаються основними причинами інвалідності та смертності в Україні. У статті наведено сучасні дані щодо клініко-біохімічних особливостей перебігу ішемічної хвороби серця, поєднаної з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією у жінок, вплив комбінованої гіполіпідемічної терапії та математична обробка отриманих у дослідженні результатів.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ренопаренхіматозна артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, комбінована гіполіпідемічна терапія.

Дана робота є фрагментом НДР: "Значення протизапальних, проаритмічних, дисметаболических факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця: діагностика, лікування", № 0106U003238, 2006р.

Незважаючи на сучасні досягнення в діагностиці та лікуванні, ішемічна хвороба серця (ІХС) в поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) залишаються основними причинами інвалідності та смертності в Україні.

Серед факторів ризику для прогнозу та перебігу ІХС виділяють унікальний для жінок - гіпоестрогенія, що особливо актуально для жінок похилого віку - в менопаузі. Визначення статевих відмінностей патофізіологічних механізмів розвитку ІХС у жінок може дати можливість диференційованого медикаментозного лікування із пріоритетним впливом не тільки в залежності від виду атеросклеротичного ураження, стадії розвитку ІХС і особливостей фармакодинамічної дії препаратів, але й від статі пацієнтів [12].

Більшість широкомасштабних досліджень по вивченню ліпідного профілю, впливу його на виникнення та розвиток ІХС, та можливості корекції за допомогою гіполіпідемічної терапії проводились в основному на чоловіках (4S, CARE, LIPID, ASCOT). До часу настання менопаузи холестерин (ХС) ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) у жінок нижчий, ніж у чоловіків. Рівень тригліцеридів (ТГ) також зростає, тоді як концентрація холестерину ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ) знижується після менопаузи. Після часу настання менопаузи рівень ХС ЛПНГ починає зростати, і пізніше стає вищим, ніж у чоловіків. Знижується також активність ферменту печінкової ліпази зі зниженням рівня естрогенів, що також може впливати на концентрацію ХС ЛПВГ [5]. Високий вміст ХС ЛПНГ є потужним предиктором розвитку інфаркту міокарду (ІМ) у жінок [10]. Найбільш значимим фактором ризику ІХС серед показників ліпідного обміну у жінок вважається низький рівень ХС ЛПВГ. Дефіцит естрогенів призводить до підвищення рівнів ХС ЛПНГ, збільшення ТГ, зниження вмісту ХС ЛПВГ [9]. Оскільки ліпідний профіль у жінок і чоловіків значно відрізняється, важко визначити, чи справедливі результати вказаних досліджень і для жінок.

У жінок АГ є по значимості таким же ФР, як і у чоловіків [5]. Ризик, викликаний гіпертензією, збільшується з віком, а у пременопаузальних жінок наявність АГ збільшує ризик смертності від ІХС до 10 разів.

У пацієнок з ІХС відзначають суттєві відмінності у клінічній картині захворювання і певні особливості діагностики, що при низькій націленості 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 [11].

У жінок больовий синдром у грудній клітці частіше пов'язаний з атиповими для ІХС симптомами: болем у животі, задишкою, нудотою і загальною слабкістю; частіше зустрічаються "атипові" болі у ділянці грудної клітки, які обумовлені більшою схильністю жінок до вазоспастичних реакцій. Більшість досліджень довела, що початкові прояви ІХС у жінок пов'язані з розвитком стенокардії, тоді як у чоловіків з розвитком інфаркту міокарда [1].

Гіполіпідемічна терапія в наш час розглядається як необхідний компонент лікування пацієнтів з ІХС поєднаною з АГ, що аргументується її сприятливими ефектами практично на всі компоненти атерогенезу [13]. Провідне місце серед ліпідзнижуючих середників займають статини, але на фоні їх застосування у біля 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).

На сьогоднішній час є актуальним пошук оптимальних ліпідознижуючих середників та мож-

ливості комбінованої гіполіпідемічної 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

Визначити особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця, поєднаної з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією у жінок похилого віку, та підвищити ефективність лікування 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 знаходилося 112 жінок, що хворіли на ішемічну хворобу серця, поєднану з артеріальною гіпертензією. Діагноз ІХС ґрунтувався на даних клініки, анамнезу, ЕКГ, ЕхоКС та даних холтерівського моніторингу ЕКГ. Критеріями діагностики ренопаренхіматозної АГ вважали: дані анамнезу, наявність в сечовому осаді наявність лейкоцитів, еритроцитів, білку, бактерій; за даними УЗД нирок - деформація чашково-мискової системи.

При проведенні добового моніторування реєстрацію ЕКГ проведеною за Холтером, визначення АТ проведено за Коротковим та осцилометричним методом із обчисленням середніх арифметичних САТ та ДАТ, нічного зниження тиску в %, індексу навантаження тиском. Добове Холтерівське моніторування ЕКГ хворих на ІХС поєднану з АГ проведено за допомогою системи CARDIOSPY «ЕС-24», ДМАТ проводилось монітором артеріального тиску «ABPM-04» із визначенням АТ через 30 хв. вдень, та 60 хв. вночі.

З метою ж вивчення показників ліпідного профілю та можливості підвищення ефективності лікування всі 112 хворих були розподілені на дві біохімічні групи: першу контрольну групу (48 осіб) хворих на ІХС з АГ та другу групу (64 особи) хворих на ІХС поєднану з РАГ. Пацієнти першої (контрольної) групи отримували стандартну терапію (інгібітори-АПФ, кардіоселективні β-адреноблокатори, пролонговані нітрати, антиагреганти, антагоністи кальцію та аторвастатин компанії «Фармак» (Аторвакор) в дозі 10 мг/добу ввечері). Пацієнтам другої групи 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 гіполіпідемічної терапії проводилась оцінка показників функціонального стану печінки (загальний білірубін та його фракції, АЛТ, АСТ, тимолова проба).

Результати та їх обговорення

Порівняльний аналіз результатів анкетування та моніторного спостереження хворих на ІХС у поєднанні з РАГ та без неї показав, що суб'єктивні оцінки їх відчуттів були неоднорідні.

Пацієнти першої групи 18 хворих на ІХС у поєднанні із АГ при фізичному навантаженні в 83% випадків реєстрували обтяження суб'єктивних відчуттів (біль в ділянці серця 17%, задишку 55% та серцебиття 11%), які були об'єднані у 3 групи, в 17% випадків після дозованого навантаження свій стан пацієнти визначили як норму. Зміна самопочуття обстежуваних супроводжувалась у 56% випадків прийомом ліків, які покращували стан хворого, в 44% випадків, як свідчать показання з "Щоденників пацієнтів", такої необхідності не виникало. У другій групі хворих на ІХС у поєднанні із РАГ при фізичному навантаженні в 79% випадках пацієнти реєстрували суб'єктивні відчуття (біль в ділянці серця 29%, задишку 42% та серцебиття 8%), які були об'єднані у 3 групи та у 21% випадків вони були відсутні. Зміна самопочуття у обстежуваних при фізичному навантаженні супроводжувалась у 71% випадків одноразовим прийомом ліків, які покращували стан хворого, в 29% випадків, як свідчать дані з "Щоденників пацієнтів", такої необхідності не було.

За даними холтерівського моніторингу ЕКГ в групі хворих на ІХС у поєднанні із РАГ виявлено схильність до надшлуночкових порушень ритму та порушень провідності в порівнянні із другою групою хворих: миготлива аритмія пароксизмальної та постійної форм, переважно тахісistolічний варіант. За даними ДМАТ встановлено, що відсоткова частка зниження як САТ, так і ДАТ у нічні часи відносно середньоденних показників у групі хворих на ІХС з ГХ більша, ніж у групі хворих на ІХС з РАГ.

Аналіз добової динаміки електрокардіограми та артеріального тиску при ішемічній хворобі серця поєднаній з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією у жінок похилого віку показав: зниження циркадного індексу частоти серцевих скорочень з недостатньою варіабельністю артеріального тиску на протязі доби, зміною середньостатистичного добового артеріального тиску "монотонного" характеру, недостатність нічного зниження, переважно діастолічного артеріального тиску, які характеризують їх циркадну реакцію як "non-dipper".

Щодо біохімічних груп: було встановлено по-

зитивний вплив комбінованої терапії у пацієнтів з ІХС, поєднаної з РАГ. 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. На фоні стандартного лікування у пацієнтів першої групи відмічено позитивну динаміку показників ліпідного спектру крові. Через 3 та 6 місяців лікування відзначили 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 ($p < 0,05$) (рис. 1–4). 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 ($p < 0,05$) (рис. 1–4).

Рис. 1. Динаміка рівня загального холестерину, %:

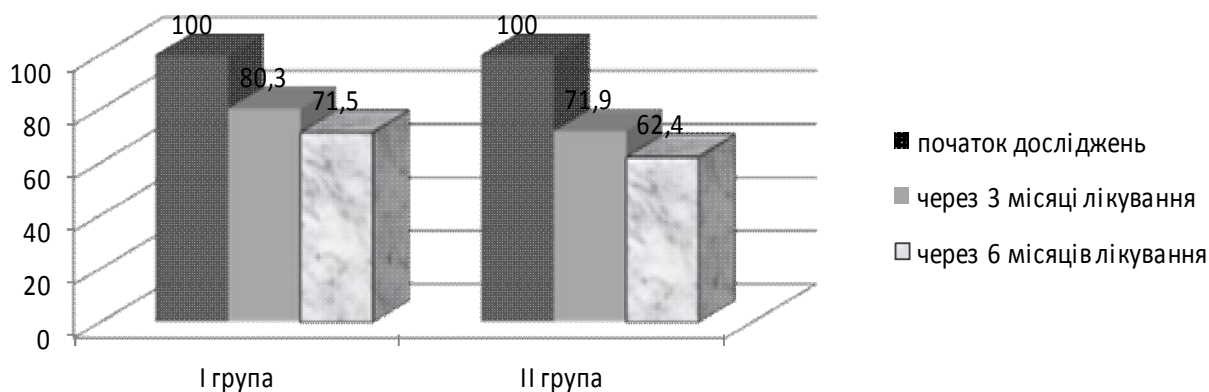


Рис. 2. Динаміка рівня ХС ЛПНГ, %:

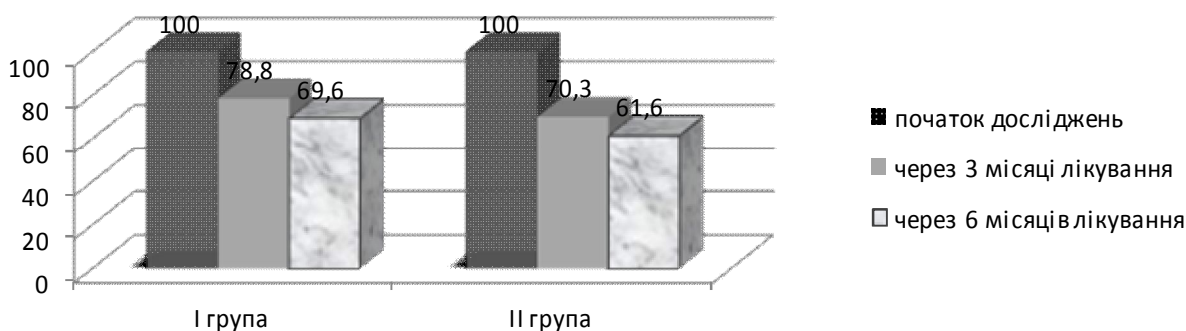


Рис. 3. Динаміка рівня ТГ, %:

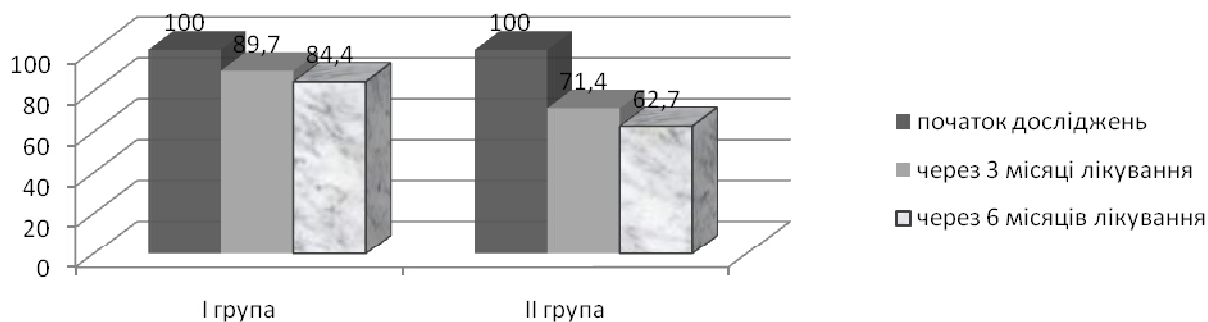
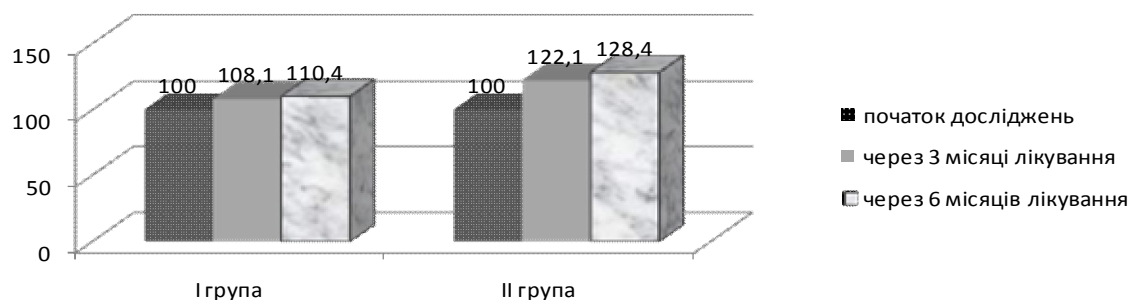


Рис. 4. Динаміка рівня ХС ЛПВГ, %:



Математична обробка отриманих результатів з метою розробки та аналізу алгоритмів гіпотези супутнього перебігу хвороб нами були використані обчислювальні методи, які базуються на клінічному досвіді: в систему вводився алгоритм розпізнавання, тобто спосіб визначення простору об'єкту, який розпізнається. Найбільш розповсюдженим з вірогідних методів без навчання є метод Байєса [2] і процедура розпізнавання, яка логічно завершує його. Формула Байєса дозволяє вибрати одну або декілька гіпотез, ґрунтуючись на обчисленні імовірності патологічного процесу за імовірностями встановлених симптомів. За допомогою цієї формули на підставі наступних даних: $-P/A_k$ - апіорна імовірність кожної хвороби у вибірці; $-P/(X_y/A_k)$ - умовна імовірність (частка) кожного симптому кожної хвороби A_k ; $-P(X_y)$ - апіорна імовірність симптому X_y , обчислювали послідовні імовірності кожної діагностичної гіпотези і вибирали найбільш імовірну з них.

Для визначення захворювання $P(A_k/X_y)$ у формулі Байєса використовували величину повної імовірності симптому X_y , тобто:

$$P(A_k/X_y) = \frac{P(A_k)P(X_y/A_k)}{\sum P(A_k)P(X_y/A_k)}$$

Нами була використана формула при комплексі незалежних симптомів: гіпотезу хвороби $P(A_k)$ обчислювали як добуток незалежних симптомів:

$$\frac{P(X_1/A_1) \cdot P(X_2/A_2) \cdot P(X_i/A_i)}{P(X_1/A_1) \cdot P(X_2/A_2) \cdot P(X_i/A_i)}$$

Аналізуючи алгоритми гіпотези супутнього перебігу хвороб, ми складали їх за сумарними циркадними індексами ЧСС, площі та часу перевищення АТ за даними добового моніторингу.

Визначення ступеня достовірності та сили зв'язку між тестованими патологічними станами і досліджуваними ознаками проводили за стандартними методами математичної статистики шляхом обчислення коефіцієнтів кореляції і рівнянь регресії.

Були проведені обчислення середньої арифметичної (\bar{x}) вибірки, її середньоквадратичного відхилення (σ), стандартної похибки середньої арифметичної (μ), так званої похибки репрезентативності.

Залежності ознак, які ми вивчали, визначали шляхом обчислення лінійної залежності за загально-

льовісною формулою: $(Y=f(x), Y= a_0+a_1x)$. Для проведення оцінки вірогідності результатів досліджень через визначення вірогідних меж досліджуваних ознак використовували формулу: $(X=\bar{x} \pm t\mu)$, де t - стандартний коефіцієнт Ст'юдента, що визначали при $n < 30$ з довірчою імовірністю $P=0,05$ (на рівні значимості 95%). Визначення ступеня достовірності та сили зв'язку між тестованими патологічними станами і досліджуваними ознаками проводили за стандартними методами математичної статистики шляхом обчислення коефіцієнтів кореляції і рівнянь регресії.

Ідентифікуємо дані: Y - тестованими станами (залежний фактор); X - досліджуваними станами (незалежний фактор). Специфікуємо економетричну модель лінійною функцією виду:

$$Y = a_0 + a_1 X + e$$

де a_0, a_1 - коефіцієнти лінійної моделі, e - випадкова складова. Для того, щоб обчислити параметри лінійної регресії, в MS Excel передбачена вбудована функція ЛИНЕЙН, яка обчислює основні параметри регресії (коефіцієнти регресії, стандартні похибки коефіцієнтів, коефіцієнт детермінації, стандартну похибку, критерій Фішера, сума квадратів різниць між фактичним та середнім значенням фактора Y та суму квадратів залишків). Всі інші параметри можуть бути обчислені згідно означень.

Застосувавши функцію ЛИНЕЙН (пакет аналізу), одержимо:

a_1	0,708334	2,532781	a_0
Sa_1	0,097453	0,46888	Sa_0
R^2	0,534558	0,619233	E
F	52,83084	46	$n-k$
S^2_{per}	20,25798	17,63869	$S^2_{\text{зал}}$

Одержимо табличне значення критерію Фішера $F_{\text{таб}}$. Так як $F_{\text{роз}} > F_{\text{таб}}$, то отримана економетрична модель достовірна, або така, що відповідає статистичним даним. Згідно критерію Фішера, отримана модель достовірна.

Для підтвердження достовірності та обчислення параметрів парної лінійної регресії користувались матричним способом.

У матричному вигляді оцінки коефіцієнтів (матриця коефіцієнтів A) записується у вигляді:

$$A = (X'X)^{-1}X'Y$$

Обчислення ефективності лікування проводилось за допомогою непараметричних методів за

методикою Уайта, Вілкоксона [6]. Проводили оцінку критеріїв Вілкоксона (T), при дослідженні нами кількості хворих та таблиці значення (T_{05}) з ймовірністю $p=0,05$. При умові $T \leq T_{05}$, тобто критерій Вілкоксона менше чи дорівнює табличному, різницю між серіями показників кожного біохімічного аналізу вважали суттєвою $p \leq 0,05$.

За даними середньоарифметичних показників скласти уявлення про достовірну різницю у особливостях клінічного перебігу та даних проведених обстежень у досліджуваних групах хворих на ІХС з РАГ чи з ГХ не виявляється можливим. Тому нами було проведено кореляційний аналіз біохімічних показників ліпідного профілю з довірчою ймовірністю $p=0,05$ у хворих двох досліджуваних груп з урахуванням нормативних показників. До першої групи віднесені хворі на ІХС з ГХ(контрольна), до другої - хворі на ІХС поєднану з РАГ. Серед досліджених параметрів ліпідного стану усі вони мали зв'язки із формою ІХС та РАГ середні або сильні, саме головне, ці ознаки були вірогідними.

Висновки

У жінок, хворих на ренопаренхіматозну артеріальну гіпертензію з різними клінічними формами ішемічної хвороби серця, виявлено вірогідні відмінності: підвищення атерогенних ліпідних чинників та схильність до надшлуночкових порушень ритму та порушень провідності в порівнянні із групою хворих на ішемічну хворобу серця без ренопаренхіматозної артеріальної гіпертензії. Визначені особливості добової динаміки електрокардіограми та артеріального тиску при ішемічній хворобі серця поєднаній з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією у жінок похилого віку: зниження циркадного індексу частоти серцевих скорочень з недостатньою варіабельністю артеріального тиску на протязі доби, зміною середньостатистичного добового артеріального тиску "монотонного" характеру, недостатність нічного зниження, переважно діастолічного артеріального тиску, які характеризують їх циркадну реакцію як "non-dipper".

Перебіг ішемічної хвороби серця, поєднаної з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією, у хворих супроводжувався болями після дозового навантаження у 1,7 разів частіше, ніж у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією та вимагав у 1,3 рази частіше екстреного прийому ліків.

У жінок похилого віку з ішемічною хворобою серця в поєднанні з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією характерною особливістю ліпідного обміну є високий рівень гіпертригліцеридемії та зниження рівня антиатерогенних ліпопротеїдів високої густини.

Застосування в комплексній терапії ішемічної хвороби серця поєднаної з ренопаренхіматоз-

ною артеріальною гіпертензією у жінок похилого віку комплексного метаболічного препарату Кардонат призводить до стабілізації показників 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 з даною поєднаною патологією.

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи вище перелічені особливості перебігу та лікування ішемічної хвороби серця, поєднаної з артеріальною гіпертензією, у жінок актуальним та перспективним є проведення подальших досліджень в даному напрямку. На основі отриманих результатів досліджень будуть оцінені взаємозв'язки між показниками гемодинаміки, функціонального стану ендотелію, метаболічними параметрами та якістю життя при ішемічній хворобі серця, поєднаній з артеріальною гіпертензією у жінок. Будуть запропоновані та обґрунтовані нові підходи до діагностики та визначена лікувальна тактика ішемічної хвороби серця, поєднаної з артеріальною гіпертензією, у жінок.

Література

1. 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.
2. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Гублер Е.В. – Ленинград : Медицина, 1978. – 296 с.
3. Дзяк Г.В. Вплив дефіциту естрогенів та заміної гормональної терапії на функцію серцево-судинної системи / Г.В. Дзяк, З.М. Дубоссарська // – ПАГ. – 1999. – № 2. – С.77-80.
4. Доборджиндзе Л.М. Метаболические факторы риска у женщин с преждевременной ишемической болезнью сердца / Л.М. Доборджиндзе, А.С. Нечаев, Н.А. Грацианский // Кардиология. – 1999. – Т.39, № 9. – С.31-39.
5. Ильяш М.Г. Артериальная гипертензия после менопаузы / М.Г. Ильяш, Е.Г. Несукай // Український кардіологічний журнал. – 1999. – № 2. – С.21-24.
6. Минцер О.П. Методы обработки медицинской информации / О.П. Минцер, Б.Н. Угаров, В.В. Власов. – [2-е изд., перераб. и доп.]. - К. : Выща шк., 1991. - 271 с.
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. Татарчук Т.Ф. Особенности лечения ишемической болезни сердца у женщин / Т.Ф. Татарчук, М.Г.Ильяш // Український кардіологічний журнал - 1998. - №4. - С.16-18.
10. Brochier M.L. Coronary heart disease risk factors in women / M.L. Brochier, P. Arwidson // Eur. Heart J. – 1998. – V.19. – P.45-52.
11. 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.
12. Jochmann N. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases / N.Jochmann, K.Stangl, E.Garbe [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – V.26, №16. – P.1585-1595.
13. 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. Smith, S.N. Blair, R.O. Bonow [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2001. – №38. – P. 1581-1583.

Реферат

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, В СОЧЕТАНИИ С РЕНОПАРЕНХИМАТОЗНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У ЖЕНЩИН И МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ .

Ефименко А.В.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ренопаренхиматозная артериальная гипертензия, дислипидемия, комбинированная гиполипидемическая терапия.

Ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия остаются основными причинами инвалидности и смертности в Украине. В статье приведены современные данные о клинико-биохимических особенностях течения ишемической болезни сердца, в сочетании с ренопаренхиматозной артериальной гипертензией у женщин и комбинированной гиполипидемической терапии.

Summary

DEFINITION OF CLINICAL AND BIOCHEMICAL PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE OF CORONARY ARTERY DISEASE, ASSOCIATED WITH RENOPARENCHYMAL ARTERIAL HYPERTENSION IN WOMEN AND MATHEMATICAL PROCESSING OF RESULTS
Yefimenko A.V.

Key words: coronary artery disease, renoparenchymal arterial hypertension, dyslipidemia, combined hypolipidemic therapy.

Coronary artery disease and arterial hypertension are the principal cause of disability and death in Ukraine. This article presents the latest data of the clinical and biochemical features of coronary artery disease, associated with renoparenchymal arterial hypertension in woman and combined hypolipidemic therapy.

УДК 616-056.3:613.287.5]-053.3/.4

Івахненко О.С., Яворська М.О.

ВПЛИВ РАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ НЕМОДИФІКОВАНОГО КОРОВ'ЯЧОГО МОЛОКА НА ЧАСТОТУ ХАРЧОВОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ТА АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ У ДІТЕЙ ПЕРШИХ ТРЬОХ РОКІВ ЖИТТЯ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

На сьогоднішній день існує багато питань щодо використання немодифікованого коров'ячого молока у дітей перших років життя. Метою нашої роботи було вивчити можливий вплив раннього застосування немодифікованого коров'ячого молока в перші три роки життя на частоту харчової гіперчутливості і алергічних реакцій у дітей. Показано, що у дітей, які вживали коров'яче молоко в ранньому віці, істотно збільшується загальна кількість алергічних реакцій, проявів харчової алергії, обструктивних бронхітів, госпіталізацій. У зв'язку з цим, можна зробити висновки, що раннє введення немодифікованого коров'ячого молока у харчування дітей не тільки на першому, а й на другому році життя збільшує реакції харчової гіперчутливості і алергічні реакції.

Ключові слова: діти раннього віку, харчування, коров'яче молоко, захворюваність.

Харчові звички, що сформувались у ранньому дитинстві, супроводжують нас усе життя. Важко уявити раціон дитини без молока. Для України традиційним є вживання коров'ячого молока і як складової багатьох страв, і як самостійний харчовий продукт, який вважається корисним для осіб будь-якого віку.

На сьогоднішній день існує багато дискусій щодо віку, в якому введення немодифікованого коров'ячого молока (НKM) принесе максимум користі для дитини, наскільки його раннє застосування може впливати на виникнення соматичних, інфекційних та алергічних захворювань у дітей, на їхнє подальше здоров'я, фізичний та інтелектуальний розвиток.

Згідно даних вчених Європейського регіону ВООЗ, коров'яче молоко (KM) можна безпечно вводити в раціон дитини після 12 місячного віку, а переваги модифікованого молока не доведені [3, 6, 7]. На думку інших, наприклад Французького Товариства педіатрії та Національної програми харчування й охорони здоров'я Франції, KM не підходить для дітей цього віку, тому слід рекомендувати модифіковане коров'яче молоко,

яке вони називають «молоком росту» (MP). [3, 4, 5] Оскільки йдеться про обговорення переваг і недоліків KM та MP, практично неможливо використовувати прийом типу "медицина, основана на доказах", що базується головним чином на рандомізованих клінічних випробуваннях. На жаль, ця доказова база практично не підходить для більшості тем відносно харчування. Доволі часто відсутність обґрунтованих і авторитетних рекомендацій щодо використання коров'ячого молока і спеціальних молочних продуктів наштовхує лікарів, спеціалістів охорони здоров'я і батьків до думки, що вибір KM/MP не має великого значення. Проте все більше накопичується аргументів, що використання KM для дітей від 1 до 3 років є незаперечним фактором невідповідності їх харчового споживання порівняно з рекомендованим денним споживанням, які не можуть бути адекватно відкориговані шляхом вживання немолочних продуктів. Власне тому вживання НКМ після 1 року є типовим для харчування більшості дітей. Доведено, що раннє споживання коров'ячого молока має кілька патологічних механізмів, які можуть діяти синергічно, посилюючи

небажані наслідки. [1, 2] Хоча зовнішня схожість грудного і коров'ячого молока може ввести в оману, слід розуміти, що це продукти різних біологічних видів, які суттєво відрізняються. Грудне молоко відноситься до групи альбумінових, тоді як коров'яче – до казеїнових. Казеїн і білки молочної сироватки – це потенційні алергени і фактори формування реакції харчової гіперчутливості. Найбільш виражені антигенні властивості має термостабільний в-лактоглобулін молочної сироватки, концентрація якого у коров'ячому молоці становить близько 3-5 г/л. Всмокування у травній системі частково перетравлених частин білку може призводити до посилення синтезу IgE, IgA, IgM та IgG, з відповідними клінічними ознаками харчової непереносимості. І якщо роль білків коров'ячого молока часто вдається визначити при розвитку IgE залежної реакції, то роль цих білків у стимулюванні інших важливих патологічних реакцій та захворювань часто залишається невизначеною. КМ містить іншу комбінацію жирних кислот (більший вміст насичених жирних кислот і менше поліненасичених n-6 і n-3 жирних кислот), практично не містить олігосахаридів, які є невід'ємним фактором для формування кишкової мікробіоти та розвитку інтестинальної та загальної імунної системи малюка, формуванню адекватного біоценозу кишок та харчової толерантності.

Важливе значення має менший вміст заліза у коров'ячому молоці, порівняно з грудним, що важливим фактором розвитку залізодефіцитної анемії і інших клінічних ознак дефіциту заліза. Значний вміст кальцію і казеїну в коров'ячому молоці додатково порушує всмоктування заліза в кишківнику, посилюючи його нестачу. Надлишок білку і мінеральних речовин навантажує нирки, змушуючи їх посилено працювати і виділяти більше рідини.

У подальшому, невідповідність складу коров'ячого молока фізіологічним потребам дитини може сприяти розвитку ожиріння, підвищеного артеріального тиску, серцево-судинних, алергічних захворювань. Все більше даних говорить, що розвиток багатьох захворювань у дорослому віці тісно пов'язаний з характером харчування на першому році життя. [3]

В Україні на даний час відсутні достовірні дані епідеміологічних досліджень щодо особливостей вигодовування дітей перших років життя та його впливу на показники здоров'я і розвитку дітей.

Мета дослідження

Вивчення особливостей вигодовування, зокрема вивчення впливу застосування немодифікованого коров'ячого молока (НKM) у дітей пер-

ших трьох років життя на частоту харчової гіперчутливості та алергічних реакцій.

Матеріал та методи

На першому етапі анкетування у поперечне дослідження були залучені 5354 доношених дітей, віком від 1 до 18 міс. (жителі м. Києва, Львова та Львівської області), у яких визначався характер та особливості харчування на першому і другому році життя.

На другому етапі у ретроспективному когортному дослідженні ми оцінювали показники частоти алергічних реакцій, харчової гіперчутливості у 1000 дітей з попередньої вибірки у віці 20 місяців, які були розподілені у 2 групи залежно від типу вигодовування протягом першого року життя (471 дитина, які отримували і 529 немовлят, які не отримували немодифіковане коров'яче молоко).

На третьому етапі дослідження ми провели аналіз частоти алергічних реакцій і реакцій гіперчутливості, розділивши дітей з попередньої вибірки на 3 групи. 1 групу склали 135 немовлят, які протягом першого і другого року життя не отримували немодифіковане коров'яче молоко, 2 групу склали 471 дитина, які почали приймати коров'яче молоко на першому році життя і 3 групу склали 394 дитини, які почали отримувати немодифіковане коров'яче молоко на другому році життя. Середній вік дітей у групах на момент опитування був біля 20 міс.

На четвертому етапі дослідження ми провели аналіз частоти алергічних реакцій і реакцій гіперчутливості дітей з попередньої вибірки, які були розділені на 3 групи у віці 3х років. 1 групу склали 135 немовлят, які протягом першого і другого року життя не отримували немодифіковане коров'яче молоко, 2 групу склали 471 дитина, які почали приймати коров'яче молоко на першому році життя і 3 групу склали 394 дитини, які почали отримувати немодифіковане коров'яче молоко на другому році життя. Кількість дітей у виборці дещо зменшилась через втрату контактів із батьками або їх відмову від опитування.

Аналіз проводився методом телефонного опитування батьків з використанням спеціально розробленої анкети.

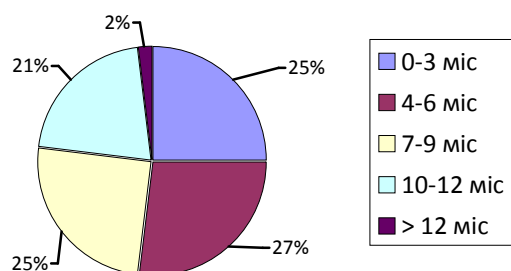
У роботі використані стандартні методи описового, порівняльного і категоріального аналізу. Попередньо оцінювали характер змінних (кількісні, якісні) і нормальність розподілу даних. Для безперервних змінних залежно від особливостей їх розподілу розраховували середнє і стандартне квадратичне відхилення (SD).

За умови нормального розподілу даних для

порівняння двох груп застосовували t-критерій Стюдента для незалежних вибірок. За умови непараметричного розподілу даних групи порівнювали за допомогою критерію Мана-Уїтні. Відмінності за номінальними (категоріальними) змінними оцінювали за допомогою критерію χ^2 або точного критерію Фішера. Усі результати вважали достовірними за умови, що $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

На першому етапі анкетування у поперечне дослідження були залучені 5354 доношених дітей, віком від 1 до 18 міс. (жителі м. Києва, Львова та Львівської області), віковий розподіл яких представлений на рис.1.



с. 1 Віковий розподіл дітей, залучених у поперечне дослідження.

На другому етапі у ретроспективному когортному дослідженні ми оцінювали показники частоти алергічних реакцій, харчової гіперчутливості у 1000 дітей з попередньої вибірки, які були розподілені у 2 групи залежно від типу вигодовування протягом першого року життя. За нашими даними загальна частота вияву будь-яких клінічних ознак реакцій гіперчутливості, алергічних реакцій була достатньо високою в обох групах, хоча і була достовірно вищою у дітей, які отримували коров'яче молоко – 49,26% та 47,78% ($p=0,04$), відповідно. Цікавим виявився і той факт, що у дітей з основної групи вдвічі вищою була частота алергічних реакцій на медикаменти (13,16% у дітей з основної проти 7,47% у дітей з контрольної групи; $p=0,002$) і на високоадаптовані суміші, які вони споживали (відповідно 6,38% і 3,43%; $p=0,02$). У дітей, які отримували коров'яче молоко, спостерігалась тенденція до більшої частоти алергічних реакцій на яйця, цитрусові, фрукти, овочі, шоколад, рибу, хоча відмінності були статистично невірогідними. Ми не виявили достовірних відмінностей між групами за частотою алергічних ознак, пов'язаних зі споживанням м'яса. Частота інших алергічних реакцій також була достовірно вищою у дітей з основної групи (14,0% проти 8,9% відповідно; $p=0,01$) (рис.2).

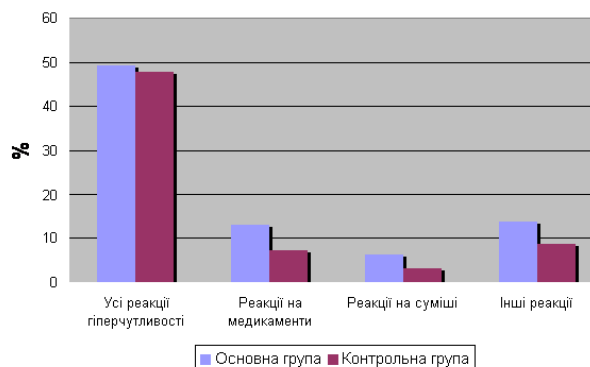


Рис. 2 Частота алергічних реакцій харчової гіперчутливості й алергічних реакцій у дітей основної та контрольної груп ($p < 0,05$).

На третьому етапі дослідження ми провели аналіз частоти алергічних реакцій і реакцій гіперчутливості, розділивши дітей з попередньої вибірки на 3 групи. 1 групу склали 135 немовлят, які протягом першого і другого року життя не отримували немодифіковане коров'яче молоко, 2 групу склали 471 дитина, які почали приймати коров'яче молоко на першому році життя і 3 групу склали 394 дитини, які почали отримувати немодифіковане коров'яче молоко на другому році життя.

За нашими даними загальна частота вияву будь-яких клінічних ознак реакцій гіперчутливості, алергічних реакцій була достатньо високою в усіх групах, проте достовірно вищою у дітей, які у своєму раціоні на 1 або 2 році життя мали НКМ. Так у дітей, які взагалі не отримували НКМ, частота таких проявів сягала 40,74%, в групі дітей, які почали отримувати НКМ на 1 році життя – 43,74%, в групі дітей, які почали отримувати НКМ на 2 році життя – 50,76% ($p=0,048$).

Оцінюючи, за даними анкетування батьків, частоту харчової алергії, ми визначили істотне збільшення патологічних реакцій на харчові продукти у дітей, які отримували НКМ як на першому, так і на другому році життя. Якщо серед дітей 1 групи алергічні реакції на харчові продукти спостерігалися у 17,04%, то в 2 групі у 49,26%, в 3 групі у 51,52% ($p < 0,001$). Як можна побачити з наведених даних, спостерігається певна тенденція до збільшення частоти алергічних реакцій на їжу протягом 2 року життя дітей, які почали отримувати коров'яче молоко.

Враховуючи, що діти, які практично досягли 2-річного віку, споживають достатню кількість різноманітних продуктів, ми провели аналіз частоти алергічних реакцій на конкретні харчові продукти. Достовірну відмінність за частотою харчової алергії ми отримали у дітей 1, 2, 3 груп при вживанні яєць (2,22% проти 8,49% і 10,41%; $p=0,013$), цитрусових (6,67% проти 19,96% і 18,78%; $p=0,001$), шоколаду (2,96% проти 13,61% і 14,5%; $p=0,002$).

Достовірно рідше, у дітей, які не отримували НКМ (1 група), спостерігались алергічні реакції на прийом медикаментів (4,44% проти 13,16% і 8,38%; $p=0,004$) (рис. 3).

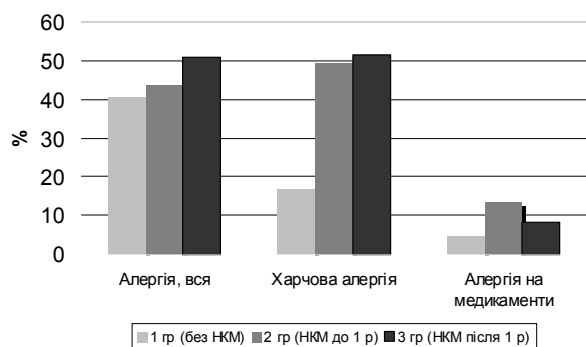


Рис.3 Частота алергічних реакцій у дітей, залежно від терміну введення коров'ячого молока ($p < 0,05$).

В той же час ми не отримали достовірної відмінності за частотою алергічних реакцій у дітей в групах спостереження на вживання фруктів, овочів, риби і м'яса, хоча тенденція до збільшення несприятливих реакцій на ці харчові продукти неспостерігалась у дітей 2 і 3 групи.

У дітей, які не отримували НКМ на 1 і 2 році життя (1 група), достовірно рідше, порівняно з дітьми 2 і 3 груп, спостерігалась алергічний висип на обличчі (10,37% проти 39,87% і 36,8%; $p < 0,001$) і на всьому тілі (8,89% проти 18,72% і 19,29%; $p = 0,014$).

У своїх дослідженнях ми отримали достовірну відмінність в групах спостереження за частотою діарей (4,48% проти 17,2% і 13,23% ($p = 0,014$), відповідно) і недостовірну тенденцію до більшої частоти у дітей 2 і 3 груп епізодів кашлю, нудоти, діарей, які супроводжувалися температурою, закрепом.

На четвертому етапі дослідження середній вік дітей, на момент опитування в групах дослідження не відрізнявся (для 1 групи - $32,63 \pm 2,55$ міс, 2 групи - $32,69 \pm 2,82$, 3 групи - $33,13 \pm 2,66$ ($p > 0,05$)).

При аналізі ситуації в групах протягом 3-го року життя ми визначили, що за загальною частотою алергічних реакцій не було істотної різниці між дітьми 1 і 2 груп спостереження (38,24% та 41,78%, $p = ,51$), проте спостерігалась істотна різниця (на межі достовірності) між показниками 1 і 3 групи (38,24% та 49,84%, $p = ,04$) та між показниками 2 та 3 груп (41,78% та 49,84%, $p = ,03$).

Аналізуючи частоту харчової алергії ми також

Реферат

ВЛИЯНИЕ РАННЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕМОДИФИЦИРОВАННОГО КОРОВЬЕГО МОЛОКА НА ЧАСТОТУ ПИЩЕВОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ТРЕХ ЛЕТ ЖИЗНИ
Ивахненко О.С., Яворская М.О.

Ключевые слова: дети раннего возраста, питание, коровье молоко, заболеваемость.

На сегодняшний день существует много вопросов относительно использования немодифицированного коровьего молока у детей первых лет жизни. Целью нашей работы было изучить возможное влияние раннего применения немодифицированного коровьего молока в первые три года жизни на частоту пищевой гиперчувствительности и аллергических реакций у детей. Показано, что у детей, которые употребляли коровье молоко в раннем возрасте, существенно увеличивается общее количество аллергических реакций, проявлений пищевой аллергии, obstructивных бронхитов, госпитализаций. В связи с этим, можно сделать вывод, что раннее введение НКМ в питание детей не только на первом, но и на втором году жизни увеличивает реакции пищевой гиперчувствительности и аллергические реакции.

не визначили істотної різниці між показниками дітей 1 і 2 груп (29,41% та 33,15%, $p = ,47$), проте зауважили істотну різницю між показниками 1 і 3 груп (29,41% та 42,32%, $p = 0,02$) та між показниками 2 та 3 груп (33,15% та 42,32%, $p = ,03$). При оцінці локалізації алергічного висипу визначено, що у дітей, які в своєму харчуванні отримували НКМ (як на 1-му, так і на 2-му році життя), істотно частіше висип спостерігалась на обличчі. У дітей, які отримували коров'яче молоко, спостерігалась тенденція до більшої частоти алергічних реакцій на яйця, цитрусові, фрукти, овочі, шоколад, рибу, хоча відмінності були статистично невірними.

Висновок

Таким чином, на підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що вживання немодифікованого коров'ячого молока в харчуванні дітей раннього віку збільшує ризик розвитку харчової гіперчутливості та алергічних реакцій у дітей перших трьох років життя. Для уточнення характеру впливу КМ на стан здоров'я дітей перших 3 років життя необхідним є проведення подальших різноманітних, в тому числі міжнародних мультицентрових досліджень.

Література

1. Няньковський С.Л. Особливості виховання дітей першого року життя в Україні та його вплив на частоту реакцій харчової гіперчутливості, захворюваності у дітей перших 2 років життя / С.Л. Няньковський, Д.О.Добрянський, О.Г. Шадрін, Ю.В. Марушко // Здоров'я ребенка. - 2010. - № 3 (24). - С. 14-18.
2. Няньковський С.Л. Проблеми харчування дітей раннього віку / С.Л. Няньковський, О.С.Івахненко, Д.О.Добрянський // Здоров'я ребенка. - 2010. - №4 (25). - С. 24-26.
3. Няньковський С.Л. Вплив раннього споживання коров'ячого молока на стан здоров'я дітей третього року життя / С.Л.Няньковський, О.Г.Шадрін, О.С.Івахненко, Д.О.Добрянський // Здоров'я ребенка. - 2011. - №3 (30). - С.31-34.
4. Ghisolfi J. Comite de nutrition de la Societe fransaise de pediatrie Lait de vache ou lait de croissance : quel lait recommander pour les enfants en bas age (1-3 ans)? Cows' milk or growing-up milk: What should we recommend for children between 1 and 3 years of age? / J. Ghisolfi, M. Vidailhet, M. Fantino // Archives de pediatrie. - 2011. - V. 18, №4. - P. 355-358.
5. Pediatric Nutrition in Practice / Ed. by B.Koletzko. - Basel : Karger, 2008. - 305 p.
6. The WHO Child Growth Standards. [Електронний ресурс]. - Режим доступу : URL : <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/index.html>. - Назва з екрана.
7. Cow's Milk Allergy in Children [Електронний ресурс]. - Режим доступу : URL : <http://www.nutrained.com/children/kidsmilk.htm> - Назва з екрана.

Summary

EFFECT OF EARLY USE OF UNMODIFIED COW'S MILK ON INCIDENCE RATE OF FOOD HYPERSENSITIVITY AND ALLERGIES IN CHILDREN OF FIRST THREE YEARS OF LIFE

Ivakhnenko O.S., Yavorska M.O.

Key words: toddlers, nutrition, cow's milk, incidence rate.

Nowadays there are a lot of problems referring to the use of unmodified cow's milk for feeding infants. Therefore our research was aimed to study the possible effect of unmodified cow's milk during the first 3 years of life on the incidence rate of food hypersensitivity and allergies in children. It was shown that the total number of allergic reactions, food allergy manifestations, episodes of obstructive bronchitis and hospitalizations was higher in children who had been fed with cow's milk. It allows to conclude the early introduction of unmodified cow's milk into baby's diet not only during the first year of life but later leads to increase of hypersensitivity reaction incidences.

УДК 614:616.12/.14

Іщайкіна Ю.О. Іщайкін К.Є.

ІНТЕГРАЛЬНІ СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНІ ТА СОЦІАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У даній роботі була проведена оцінка ролі середньорічного подушного прибутку та забезпеченість житлоплощею, як інтегральних факторів формування патології серцево-судинної системи. Були проаналізовані рівні життя 330 сімей (подушний прибуток та забезпеченість житлоплощею), показник задоволеності соціально-побутовими умовами. В ході дослідження виявлено що при зменшенні середньорічного подушного прибутку рівень захворюваності збільшується та навпаки. Також визначено що частота виникнення хвороб системи кровообігу серед груп населення, що проживають в некомфортних житлово-побутових умовах вища, ніж серед тих, хто мешкає у комфортних умовах.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, фактори ризику, населення, подушний прибуток, забезпеченість житлоплощею

Вступ

Аналіз численних наукових праць як зокрема вітчизняних, так і зарубіжних авторів свідчить, що спосіб життя людини в цілому та різні його складові відіграють суттєву роль у виникненні та розвитку серцево-судинних захворювань [1- 4]. Проте ці дані є досить розрізненими та суперечливими [5,6]. До цього часу залишається недостатньо вивчена диференційована ступінь патологічної значущості соціально-побутових факторів у детермінації патології органів кровообігу в сучасних умовах.

Мета роботи

Провести оцінку ролі середньорічного подушного прибутку та забезпеченості житлоплощею як інтегральних факторів формування патології серцево-судинної системи.

Об'єкт та методи дослідження

Дані табл.1 свідчать, що паралельно з падін-

ням протягом 12 років (1986-1998 рр.) подушного прибутку населення і прогресивним зростанням у суспільстві безробіття зростала частота первинної захворюваності населення на ІХС, ГХ та стенокардію. Особливо виразно збільшувалася частота випадків ГХ і ІХС. Подібна залежність показників захворюваності населення на хвороби системи кровообігу від економічних показників зумовлюється двома факторами: різким падінням якості життя населення і різким збільшенням стресорної напруги в суспільстві, що є чинниками, які, як відомо, здатні виступати пусковим механізмом виникнення і розвитку хвороб системи кровообігу.

Зазначена залежність між динамічними процесами захворюваності та економічним становищем населення підтверджується порівняльними показниками серцево-судинної захворюваності населення з максимальним і мінімальним рівнем подушного прибутку.

Таблиця 1

Порівняльна динаміка показників захворюваності населення на хвороби системи кровообігу та соціально-психологічного стану первинних хворих

Роки	Динаміка падіння подушного прибутку, %	Динаміка зростання безробіття, %	Коефіцієнт тривожності, %	Динаміка зростання ішемічної хвороби серця		Динаміка зростання гіпертонічної хвороби		Динаміка зростання стенокардії	
				в показниках наочності, %	у випадках на 10 000 населення	в показниках наочності, %	у випадках на 10 000 населення	в показниках наочності, %	у випадках на 10 000 населення
1986	100,0	0,0	<10,0	100,0	49,6±5,0	100,0	56,0±6,4	100,0	14,0±2,0
1990	87,0	25,0	>25,0	134,1	66,4±4,0 t=2,6	161,4	90,4±7,2 t=3,6	17,0	23,8±2,5 t=3,1
1994	61,0	35,0	>40,0	161,1	79,8±4,5 t=2,2	203,8	114,1±7,0 t=2,4	220,7	30,9±2,0 t=2,2
1998	45,0	51,0	>50,0	201,4	99,9±7,0 t=2,4	260,5	145,9±8,0 t=3,0	255,7	35,8±1,8 t=2,1

Так, як видно з табл. 2, групи міського та сільського населення з більш високим середньорічним подушним прибутком (максимально існуючим) мають нижчі показники як загальної серцево-судинної захворюваності, так і за окремими нозологічними формами хвороб системи кровообігу. Особливо значна різниця в показниках серцево-судинної захворюваності характер-

на для сільського населення з різним рівнем середньорічного подушного прибутку. Так, загальна серцево-судинна захворюваність міського населення з максимальним середньорічним подушним прибутком нижча на 19,3% порівняно з сільським населенням з мінімальним середньорічним подушним прибутком.

Таблиця 2
Порівняльні показники захворюваності на хвороби системи кровообігу населення Донецької та Полтавської областей з різним рівнем середньорічного подушного прибутку

Максимальний середньорічний подушний прибуток: місто – 663,7±16,7 у.о. село – 419,4±11,1 у.о.		Мінімальний середньорічний подушний прибуток: місто – 362,4±13,9 у.о. село – 130,7±10,2 у.о.	
Населення пункти та райони	захворюваності у випадках на 10000 на- селення	Населення пункти та райони	Показники захворюваності у випадках на 10000 населення
ЗАГАЛЬНА СЕРЦЕВО-СУДИННА ЗАХВОРИВАНІСТЬ			
Слов'янськ, Артемівськ, Полтава	331,7±20,2	Добропілля, Єнакієве, Дзержинськ, Миргород	395,6±18,4 t = 2,3
Слов'янський, Олександрівський, Полтавський райони	266,5 ± 17,4	Володарський, Старобешівський, Глобинський райони	364,1±20,0 t=3,7
Гіпертонічна хвороба			
Слов'янськ, Артемівськ, Полтава	134,4 ± 5,0	Добропілля, Єнакієве, Дзержинськ, Миргород	154,5±6,0 t=2,6
Слов'янський, Олександрівський, Полтавський райони	103,1 ± 4,0	Володарський, Старобешівський, Глобинський райони	119,8±4,4 t=2,8
Цереброваскулярні хвороби			
Слов'янськ, Артемівськ, Полтава	53,5 ± 4,0	Добропілля, Єнакієве, Дзержинськ, Миргород	77,9±3,5 t=4,6
Слов'янський, Олександрівський, Полтавський райони	49,0 ± 4,5	Володарський, Старобешівський, Глобинський райони	76,5±4,0 t=4,6
Ішемічна хвороба серця			
Слов'янськ, Артемівськ, Полтава	103,0 ± 4,5	Добропілля, Єнакієве, Дзержинськ, Миргород	119,3±4,3 t=2,7
Слов'янський, Олександрівський, Полтавський райони	69,0 ± 5,0	Володарський, Старобешівський, Глобинський райони	124,9±6,0 t=7,2

Захворюваність на ГХ населення з максимальним середньорічним подушним прибутком нижча відповідно до мінімального прибутку на 14,9% серед міського та на 16,2% серед сільського контингенту. Особливо істотні відмінності захворюваності відзначаються між групами населення з максимальним і мінімальним подушним прибутком за ЦВХ. Це патологія нижче серед груп населення з максимальним подушним прибутком на 45,6% (місто) та на 56,1% (село). ІХС теж більш рідко зустрічається серед населення з максимальним середньорічним прибутком – на 15,8% рідше серед міського та на 80,6%

серед сільського.

Отже, середньорічний подушний прибуток як інтегральний соціально-економічний чинник відображає значення якості життя у формуванні серед населення хвороб системи кровообігу.

Проте окремі соціальні фактори виступають як самостійні з високим ступенем відносного й атрибутивного ризику. До таких факторів належать деякі показники соціально-побутових умов життя. Як видно з табл. 3 і 4, захворюваність населення на хвороби системи кровообігу знижується зі збільшенням забезпеченості населення житлом.

Таблиця 3
Порівняльна динаміка частоти захворюваності на хвороби системи кровообігу і показників питомої величини забезпеченості житлоплощею первинних хворих

Забезпеченість житлоплощею, м ² /людину	Коефіцієнт незадоволеності, %	Частота захворювань, випадки на 100 оглянутих
6 - 10	> 85,0	28,04
11 - 15	72,0	31,42
16 - 20	54,0	29,73
21 - 25	15,0	6,38
26 - 30	7,2	4,40
31 - 35	2,2	1,35
36 - 40	2,7	1,03
41 - 45	1,5	1,01
46 - 50	1,9	1,01
51 - 55	0,9	0,68

Однак, різке падіння частоти виникнення серцево-судинних хвороб серед населення відбувається при питомій житлової площі вище 20 м²/людину, коли її показники зменшуються у 4,7 рази.

Другий період падіння серцево-судинної захворюваності спостерігається при питомій величині житлозабезпеченості більше 30 м²/людину. При більш високих показниках питомої забезпеченості людини житловою площею захворюваність населення практично вже не змінюється. При цьому мінімальні показники частоти виникнення хвороб системи кровообігу характерні для груп населення з питомою забезпеченістю житлоплощею від 30 до 56 м²/людини.

Істотним фактором ризику у формуванні хвороб системи кровообігу серед населення виступає некомфортність житлових умов. Як видно з табл. 4, частота виникнення хвороб системи кровообігу серед груп населення, що проживають в некомфортних житлово-побутових умовах у 2,1 рази вища, ніж серед груп населення, які мешкають в комфортних житлово-побутових умовах.

Таблиця 4
Залежність частоти захворюваності на хвороби системи кровообігу від рівня комфортності житлових умов первинних хворих

Рівень комфортності житлових умов	Частота захворювань, випадків на 100 оглянутих
Комфортні	31,8
Некомфортні	68,2

Таким чином, якість життя населення і стресорна напруга суспільства здатні визначати динаміку і рівень захворюваності населення на хвороби системи кровообігу, тобто детермінувати зростання і зниження серцево-судинної захворюваності населення, а також визначати диференційовані рівні цієї патології серед різних груп населення.

Реферат

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ищейкина Ю. А., Ищейкин К.Е.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, население, подушевой доход, обеспеченность жилплощадью

В работе была проведена оценка роли среднегодового подушного дохода, а так же обеспеченности жилплощадью как интегрального фактора формирования патологии сердечно-сосудистой системы. Были проанализированы уровни жизни 330 семей (среднегодовой подушный доход, обеспеченность жилплощадью), показатель удовлетворенности социально-бытовыми условиями, комфортностью жилищно-бытовых условий. В ходе исследования выяснено, что при уменьшении среднегодового подушного дохода, уровень заболеваемости увеличивается, и наоборот. А также определено, что частота возникновения болезней системы кровообращения среди групп населения, которые проживают в некомфортных жилищно-бытовых условиях, выше, нежели среди тех, которые живут в комфортных условиях.

Summary

INTEGRATED SOCIAL, ECONOMIC AND PSYCHOLOGICAL RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASE

Yschiekina Yu.A., Yschiekyn K.Ye.

Key words: cardiovascular disease, risk factors, population, average per capita income, provision with living space

This work estimates the role of the average annual per capita income as well as the provision with living

Висновки

1. Середньорічний подушний прибуток має суттєву роль у виникненні гіпертонічної та ішемічної хвороби серця, а також цереброваскулярних захворювань. При зменшенні середньорічного подушного прибутку серед міського населення у 1,8 рази рівень захворюваності збільшується: цереброваскулярними захворюваннями – на 45,6%, ішемічною хворобою серця – на 15,8%, гіпертонічною хворобою – на 14,9%. Серед сільського населення при зменшенні подушного прибутку у 3,2 рази рівень захворюваності цереброваскулярними хворобами зростає на 56,1%, ішемічною хворобою – на 81%, гіпертонічною хворобою – на 15,8%.

2. Частота виникнення хвороб системи кровообігу серед груп населення, що проживають в некомфортних житлово-побутових умовах у 2,1 рази вища, ніж серед тих, хто мешкає у комфортних умовах. Різке падіння частоти виникнення хвороб при питомій вазі вище 20 м²/людину, коли її показники зменшуються у 4,7 разів.

3. Середньорічний подушний прибуток та забезпеченість житловою площею слід вважати інтегральними соціально-економічними факторами ризику виникнення та розвитку гіпертонічної, ішемічної хвороб та цереброваскулярних захворювань.

Література

1. Агарков В.И. Атлас гигиенических характеристик окружающей сред Донецкой области / Агарков В.И. – Донецк, 2001. – 140 с.
2. Агарков В.И. Болезни системы кровообращения среди населения урбанизированного региона / В.И.Агарков, С.В.Грищенко, В.П.Коровина. – Донецк : НОРД-Пресс, 2004. – 167 с.
3. Рудень В.В. Кореляційний взаємозв'язок між показниками захворюваності, смертності від вроджених вад серед населення України і деякими медико-соціальними факторами / В.В.Рудень // Вісн. соц. гігієни та організ. охорони здоров'я України. – 2001. – С.73-76.
4. Андрієвський І.Ю. Соціальні чинники хвороб системи кровообігу сільської місцевості / І.Ю. Андрієвський // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2005. – №3. – С.41-46.
5. Бритов А.Н. Изучение социально-экономических факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний на примере скрининга 4-х городов Московской области / А.Н.Бритов // Рос. кардиол. журнал. – 2001. – №5(31). – С. 34-37.

space as an integral factor in the formation of cardiovascular pathology. We have analyzed the living standards of 330 families (the average per capita income, provision with living space), the rate of satisfaction with social conditions and comfort of living conditions. It has been found out the reducing of the average annual per capita income is inversely proportional to the increase of incidence rate of the above mentioned diseases. It has been also determined that the incidence rate of cardiovascular diseases in groups of population who live in uncomfortable living conditions is higher than among those who live in comfortable conditions.

УДК 616.37-008.64

Карпушенко Ю.В.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЖКТ

Харьковский национальный медицинский университет

В статье представлены результаты исследования клиничко-функциональных изменений поджелудочной железы у детей с функциональными нарушениями пищеварительной системы.

Ключевые слова: дети, поджелудочная железа, функциональные нарушения ЖКТ.

Вопросы функциональных заболеваний различных органов и систем всегда привлекали внимание педиатров, поскольку в детском и подростковом возрастах изменения внутренних органов чаще обусловлены не нарушениями их морфологической структуры, а нарушениями функций того или иного органа или системы. При этом следует подчеркнуть, что понятия функциональные заболевания и нарушения функций в педиатрии всегда разграничивались. Под функциональными понимают изменения, возникающие вследствие нарушений регуляции того или иного органа или системы центрального или периферического происхождения. Нарушение функции трактуется как изменение деятельности того или иного органа, которое может развиваться как на фоне функционального заболевания, так и органического поражения. Так, например, нарушение экзокринной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите представляет собой именно нарушение функции. Однако это нарушение функции может отмечаться и при отсутствии морфологических изменений со стороны pancreas [1,2]. Обычно у каждого пациента, страдающего гастроэнтерологической патологией, выявляется не одна болезнь, а сочетание патологических изменений, связанных с нарушением различных органов. В основе этого феномена лежит взаимосвязь органов пищеварения, содружественно вовлекающихся в патологический процесс [4,2]. Своеобразие строения поджелудочной железы таково, что даже небольшое нарушение кровообращения приводит к отеку и, как следствие, снижению поступления к клеткам кислорода и питательных веществ. Однако поджелудочная железа обладает высокими компенсаторными возможностями, и в большинстве случаев лишь специальное обследование может выявить ее поражение. Тем не менее, игнорировать изменения в ней не следует, так как длительное нарушение кровообращения может привести к хроническому воспалению (панкреатит) и экзок-

ринной недостаточности. При этом частота развития панкреатита нарастает с возрастом больного и продолжительностью заболевания.

В настоящее время не существует единого термина, наиболее емко и полно отражающего реактивные изменения поджелудочной железы. В литературе они обозначаются как: реактивный панкреатит, панкреатопатия, диспанкреатизм. Российские детские гастроэнтерологи широко используют термин «диспанкреатизм», понимая под этим термином наличие обратимых нарушений внешнесекреторной функции поджелудочной железы компенсированного характера при отсутствии явных признаков морфологических изменений по данным инструментальных методов исследования. Широко обсуждается диагноз «реактивный панкреатит», который считают не самостоятельным заболеванием, а переходящим симптомокомплексом, проявляющимся на фоне заболеваний органов, функционально связанных с поджелудочной железой, или при другой патологии [3,5,6]. В МКБ-10 нет диагнозов «диспанкреатизм» или «реактивный панкреатит», «панкреатопатия», а существуют «дисфункциональные расстройства билиарного тракта» (K82.8), которые подразделяются на 2 подтипа: дисфункцию желчного пузыря и дисфункцию сфинктера Одди. Для панкреатического варианта дисфункции сфинктера Одди нехарактерны структурные изменения паренхимы железы и нарушение ее функции. Таким образом, при отсутствии признаков панкреатита и наличии характерных жалоб диагноз «дисфункция сфинктера Одди, панкреатический вариант» является единственно приемлемым в настоящее время [3]. Однако и украинские, и российские детские гастроэнтерологи отмечают дискуссионность этого вопроса и необходимость более четкой и конкретной формулировки подобных изменений поджелудочной железы, которые, несомненно, имеют значение в педиатрической практике [5].

Таким образом, в отношении оценки состоя-

ния поджелудочной железы в настоящее время обоснованно следует считать 2 основных диагноза: дисфункция сфинктера Одди, панкреатический вариант и хронический панкреатит.

Цель исследования

Целью данного исследования было изучение состояния поджелудочной железы у детей с функциональными нарушениями ЖКТ.

Материалы и методы исследования.

Под нашим наблюдением в детском городском гастроэнтерологическом отделении г. Харькова находилось 49 детей в возрасте 3-18 лет. У всех обследованных детей отмечались различного характера функциональные изменения со стороны пищеварительной системы, причем ведущее место занимали изменения со стороны желчевыводящей системы (100%) и под-

желудочной железы в виде дисфункции сфинктера Одди (ДСО), панкреатического варианта (84%). Наличие функциональной диспепсии (ФД) встречалось у 32% обследованных детей, а синдром раздраженного кишечника (СРК) – у 20%. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в структуре функциональной патологии ЖКТ у детей преобладают изменения со стороны желчного пузыря и поджелудочной железы. С одной стороны, это подтверждает сочетание функциональной патологии у детей, с другой свидетельствует о частоте поражения поджелудочной железы, которая превалирует над ФД и СРК.

Учитывая анатомо-физиологические особенности в различные возрастные периоды, все дети были разделены на 3 группы:

Таблица 1
Группы сравнения

Возраст	мальчики	девочки	всего
Дошкольный (3-6 лет)(n=27)	n=14 (51.8%±9,6%)	n=13 (48.2%±9,6%)	n=27 (55.1%±7,1%)
Младший школьный (7-11 лет)(n=15)	n=8 (53.3%±12,9%)	n=7 (46.7%±12,9%)	n=15 (30.6%±6,6%)
Старший школьный (12-18 лет)(n=7)	n=3 (42.9%±18,7%)	n=4 (57.1%±18,7%)	n=7 (14.3%±5%)

Как видно из представленной таблицы 1, наиболее многочисленную группу с функциональной патологией составили дети дошкольного и младшего школьного возраста.

Изучение характера наследственности у обследованных больных показало, что у 41%±7% обследованных детей имела место отягощенная

наследственность по заболеваниям ЖКТ.

При оценке длительности заболевания преобладающее большинство детей (65%±6,7%) отмечало длительность заболевания более 1 года, однако группа детей до 1 года также достаточно велика -(17%±5,4%).

Таблица 2
Жалобы в зависимости от возраста

	3-6 лет (n=27)		7-11 лет (n=15)		12-18 лет (n=7)	
	N	M±m	N	M±m	N	M±m
жалобы на боли						
До еды	n=0		n=1	6.6%±6,4% (p>0.05)	n=0	
после еды	n= 9	33.3%±9% (p>0.05)	n= 4	26.6%±11,4% (p>0.05)	n= 3	42.8%±18,7% (p>0.05)
не связаны с едой	n=11	40.7%±9,4% (p>0.05)	n=8	53.3%±12,9% (p>0.05)	n=4	57.1%±18,7% (p>0.05)
в эпигастр.обл	n=1	3.7%±3,6% (p>0.05)	n=7	46.6%±12,9% (p<0.05)* (t=3.2)	n=3	42.8%±18,7% (p<0.05) * (t=2.0)
в прав. подреб.	n=3	11.1%±6% (p>0.05)	n=1	6.6%±6,4% (p>0.05)	n=1	14.3%±13,2% (p>0.05)
в лев. подреб.	n=0	0	n=2	13.3%±8,7% (p>0.05)	n=2	28.6%±17,08% (p>0.05)
вокруг пупка	n=16	59.2%±9,4% (p<0.05) ** (t=2.1)	n=13	86.6%±8,8% (p<0.05) ** (t=3.0)	n=2	28.6%±17,08%
нет болей	n=8	29.6%±8,8% (p<0.05) ** (t=3.3)	n=2	13.3%±8,7%	n=0	

*-статистически значимое отличие группы детей 7-11 лет и 12-18 лет от группы 3-6 лет

** - статистически значимое отличие группы детей 3-6 лет и 7-11 лет от группы 12-18 лет

Из таблицы 2 видно, что в группе детей дошкольного возраста преобладали жалобы на боли в околопупочной области (которые при математической обработке выявились статистиче-

ски значимыми по сравнению с группой детей старшего школьного возраста), преимущественно не связанные с приемом пищи, либо после еды, почти у трети детей болевой синдром от-

существовал, что также явилось статистически значимым в данной возрастной группе относительно старших школьников. В группе младшего школьного возраста у подавляющего большинства детей также отмечались боли вокруг пупка (статистически значимый показатель относительно группы детей старшего школьного возраста), в эпигастриальной области (достоверно значимо относительно детей дошкольного воз-

раста), более половины детей в этой группе не связывали боли с приемом пищи, каждый четвертый отмечал наличие болевого синдрома после еды. У детей в старшей возрастной группе отмечались преимущественно боли в эпигастриальной области (достоверный показатель по сравнению с группой детей дошкольного возраста), чаще не связанные с приемом пищи, либо после еды.

Таблица 3
Диспептические явления в зависимости от возраста

диспептические явления	3-6 л (n=27)		7-11 л (n=15)		12-18 л (n=7)	
	N	M±m	N	M±m	N	M±m
тошнота	n=4	14.8%±6,8%	n=8	53.3%±12,9% (p<0.05) * t=2.6	n=4	57.1%±18,7% (p<0.05) * t=2.1
рвота	n=5	18.5%±7,5% (p<0.05) ** t=2.4	n=5	33.3%±12,1% (p<0.05) ** t=2.7	n=0	0
снижение ап-та	n=5	18.5%±7,5% (p<0.05) ** t=2.4	n=4	26.6%±11,4% (p<0.05) ** t=2.3	n=0	0
дискомфорт в верх. полов. жив.	n=1	3.7%±3,6% (p>0.05)	n=3	20%±10,3% (p>0.05)	n=2	28.5%±17% (p>0.05)
отрыжка	n=6	22.2%±8% (p<0.05) ** t=2.77	n=5	33.3%±12,1% (p<0.05) ** t=2.75	n=0	0
метеоризм	n=3	11.1%±6% (p>0.05)	n=3	20%±10,3% (p>0.05)	n=0	0
склон. к запору	n=6	22.2%±8% (p<0.05) ** t=2.7	n=8	53.3%±12,9% (p<0.05) * t=4.1	n=0	0
склон. к послабл. стула	n=12	44.4%±9,5% (p<0.05) *** t=2.4	n=2	13.3%±8,7% (p>0.05)	n=2	28.5%±17% (p>0.05)
отсутствуют	n=7	25.9%±8,4% (p>0.05)	n=1	6.6%±6,4% (p>0.05)	n=1	14.2%±13,2% (p>0.05)

*-статистически значимое отличие группы детей 7-11 лет и 12-18 лет от группы 3-6 лет

** - статистически значимое отличие группы детей 3-6 лет и 7-11 лет от группы 12-18 лет

***- статистически значимое отличие группы детей 3-6 лет от группы 7-11 лет

Наличие разнообразия диспептических явлений, представленных в таблице 3, было характерно для детей дошкольного и раннего школьного возраста. Достоверно значимыми явились: тошнота (сравнительно с группой дошкольного возраста), рвота, снижение аппетита и отрыжка в группах дошкольного и раннего школьного возраста по сравнению со старшими школьниками. У детей в старшей возрастной группе более половины предъявляли жалобы на тошноту (достоверно значимый показатель относительно группы дошкольного возраста) и дискомфорт в верхней половине живота. Характер стула у этих групп достоверно отличается: для детей дошкольного возраста характерным было послабление стула, у школьников младшего возраста - склонность к запору.

Наличие астеновегетативного синдрома от-

мечалось преимущественно у детей дошкольного и младшего школьного возраста, что можно объяснить особенностями вегетативной нервной системы в эти возрастные периоды, одинаково часто во всех возрастных группах отмечалось наличие головной боли и головокружения. Статистически достоверными явились эмоциональная лабильность, слабость и вялость у детей дошкольного возраста по сравнению с группой детей старшего школьного возраста. Также статистически значимым оказалось отсутствие астеновегетативного синдрома у детей старшего школьного возраста относительно дошкольников.

При объективном исследовании больных, были получены данные, представленные в таблице 4.

Таблиця 4
Болезненность при пальпации живота

Группа	3-6 лет (n=27)		7-11 лет (n=15)		12-18 лет (n=7)	
Болезненность при пальпации:	N	M±m	N	M±m	N	M±m
Эпигастральная обл.	n=3	11,1%±6%	n=7	46,6%±12,9% (p<0.05) * t=2.49	n=5	71,4%±17% (p<0.05) * t=3.4
Пилородуоденальная зона	n=0	0	n=2	13,3%±8,7% (p<0.05) * t=3.0	n=5	71,4%±17% (p<0.05) * t=4.2
Правое подреберье	n=12	44,4%±9,5% (p>0.05)	n=11	73,3%±11,4% (p>0.05)	n=5	71,4%±17% (p>0.05)
Зона проекции поджелуд. железы	n=13	48,1%±9,6% (p<0.05) ** t=2.0	n=10	66,6%±12,2% (p<0.05) ** t=2.9	n=1	14,2%±13,2%
Околопупочная обл.	n=9	33,3%±9% (p<0.05) ** t=3.7	n=4	26,6%±11,4% (p<0.05) ** t=2.3	n=0	0
По ходу толстого к-ка	n=3	11,1%±6% (p>0.05)	n=4	26,6%±11,4% (p>0.05)	n=2	28,5%±17% (p>0.05)
отсутствует	n=9	33,3%±9% (p<0.05) ** t=3.7	n=0	0	n=0	0

* - статистически значимое отличие группы детей 7-11 лет и 12-18 лет от группы 3-6 лет

** - статистически значимое отличие группы детей 3-6 лет и 7-11 лет от группы 12-18 лет

Из представленной таблицы 4 видно, что в группе детей дошкольного возраста по сравнению с группой старшего школьного возраста достоверно чаще болевой синдром отсутствовал или отмечалась болезненность в зоне проекции поджелудочной железы, околопупочной области. В группе младшего школьного возраста достоверно чаще преобладала болезненность в эпигастральной области, пилородуоденальной зоне по сравнению с группой дошкольного возраста и в зоне проекции поджелудочной железы и околопупочной области по сравнению со старшими школьниками. В старшей возрастной группе достоверно значимыми были болезненность в эпигастральной и пилородуоденальной зонах в сравнении с группой дошкольного возраста.

Всем больным было проведено УЗИ органов брюшной полости, в результате которого у всех детей была диагностирована дискинезия желчевыводящих путей по гипокинетическому (93,9%) или гиперкинетическому (6,1%) типу. При статистической обработке полученных данных, достоверно чаще в группе детей старшего школьного возраста встречалась однородная структура поджелудочной железы с неизменной экзогенностью по сравнению с группой детей дошкольного возраста. В группе же детей дошкольного возраста достоверно чаще по сравнению со старшей школьной группой регистрировалась неоднородная структура поджелудочной железы с пониженной экзогенностью. Относительно других показателей достоверно значимых различий во всех возрастных группах выявлено не было.

Наличие либо отсутствие острого воспалительного процесса в ткани поджелудочной железы мы определяли путем исследования показателей уровня ферментов (липазы, трипсина,

α-амилазы) в крови, в результате чего были получены следующие данные: у детей в старшей возрастной группе имеет место незначительное повышение уровня трипсина в крови (среднего показателя). По абсолютным значениям у 70% (14 чел.) детей дошкольного возраста, 30% (3 чел.) младшего школьного и 66,6% (4 чел.) старшего школьного возраста имеют уровень трипсина в крови, превышающий норму. При статистической обработке достоверно высоким оказался уровень трипсина в группе детей старшего школьного возраста относительно младшей школьной группы ($t = 2.6$ $p < 0.05$).

Несмотря на то, что среднее значение уровня α-амилазы в крови не превышал границ допустимой нормы, увеличение этого показателя в каждой возрастной группе имело место: у дошкольников в 17,4% случаев (4 реб.), у младших школьников 42,8% (6 чел.), в старшей группе - 42,8% (3 чел.). Однако при математической обработке полученных результатов уровня α-амилазы во всех группах достоверно значимых различий выявить не удалось ($t < 2$).

Повышения уровня липазы в крови не отмечалось ни в одной группе. Достоверно значимых различий по уровню липазы во всех группах также выявлено не было ($t < 2$).

Для диагностики изменений экзокринной функции поджелудочной железы всем детям было проведено расширенное копрологическое исследование, в результате которого значительных изменений выявлено не было, преобладала относительная панкреатическая недостаточность умеренно выраженная, преимущественно у детей дошкольного и младшего школьного возраста.

Выводы

1. В структуре функциональной патологии

ЖКТ у дітей значительное место занимает нарушения поджелудочной железы в виде дисфункции сфинктера Одди, панкреатический вариант (84%), по частоте встречаемости уступает только дискинезии желчевыводящих путей (100%).

2. Несмотря на статистически достоверные для каждого возрастного периода клинические проявления заболевания, нельзя утверждать, что они характерны только для дисфункции сфинктера Одди, панкреатического варианта, поскольку у всех обследованных детей имеет место дискинезия желчевыводящих путей, имеющая сходные клинические проявления.

3. Диагноз дисфункция сфинктера Одди, панкреатический вариант, может быть установлен на основании УЗИ поджелудочной железы, которое позволяет выявить неоднородность структуры и изменение эхогенности поджелудочной железы.

4. Нарушение внешнесекреторной функции поджелудочной железы, выявленные при ко-

прологическом исследовании, статистически недостоверно.

5. Исследование ферментативного профиля сыворотки крови свидетельствует о достоверном увеличении показателей трипсина, дальнейшего изучения которого для оценки состояния внешнесекреторной функции pancreas является перспективным.

Литератури

1. Белоусов Ю.В. Педиатрическая гастроэнтерология. Учебное пособие / Белоусов Ю.В. – Х., 2007. – С. 213-229.
2. Гасилина Т. В. Панкреатиты у детей / Т.В. Гасилина, С.В. Бельмер // «Лечащий врач». – 2009. – №1. – С.7-8.
3. Рылова Н.В. Диагностика заболеваний поджелудочной железы у детей / Н.В.Рылова // Практическая медицина. Фармацевтический вестник. – 2010. – №2. – С.4-13.
4. Кокуева О.В. Дискуссионность понятия "сочетанные гастроэнтерологические заболевания" и тактика их ведения / О.В.Кокуева, Н.В.Новоселян, Л.Н.Елисеева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – №2. – С. 70-74.
5. Корниенко Е.А. Клинические особенности хронического панкреатита у детей / Е.А.Корниенко, А.А.Ягупова // Мать и дитя. Педиатрия. – 2010. – Т.18, № 20. – С.6-8.
6. Васильев Ю.В. Дисфункция сфинктера Одди как один из факторов развития хронического панкреатита: лечение больных / Ю.В. Васильев // Трудный пациент. – 2007. – №5. – С.5-6.

Реферат

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ШКТ.

Карпушенко Ю.В.

Ключові слова: діти, підшлункова залоза, функціональні порушення ШКТ.

У статті наведені результати дослідження клініко-функціональних змін підшлункової залози у дітей з функціональними порушеннями травної системи.

Summary

CLINICAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN PANCREAS IN CHILDREN WITH FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS.

Karpushenko Yu.V.

Key words: children, pancreas, functional disorders, gastrointestinal tract.

This article presents the findings obtained by studying the clinical and functional changes in the pancreas in children who have functional disorders of digestive system.

616.12-005:4:616.155.194.1+616.379-008.64]-053-08

Коломоєць М.Ю., Павлюкович Н.Д., Ходоровський В.М., Трефаненко І.В., Ткач Є.П.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ, ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ТА АНЕМІЇ У ХВОРИХ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

В результаті проведеного дослідження встановлено, що у пацієнтів літнього та старечого віку із поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця, цукрового діабету 2-го типу та анемії має місце порушення функціонального стану нирок, що об'єктивно оцінюється за мірою зниження швидкості клубочкової фільтрації та зростанням вмісту сечовини й креатиніну в сироватці крові у всіх групах обстежуваних. Ступінь виразності вказаних змін обумовлений ступенем тяжкості супутньої анемії.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, анемія, швидкість клубочкової фільтрації, вік

Робота виконана відповідно до планів наукових досліджень Буковинського державного медичного університету та є частиною планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб на тему „Механізми формування та особливості поліморбідності: клінічна, функціональна та біохімічна оцінка перебігу поєднаної патології внутрішніх органів, методи диференційованої корекції” (номер держреєстрації 0109U003913).

Аналіз дослідження SOLVD показав, що рівень гематокриту є незалежним чинником смертності хворих з хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС). Silverberg D. S. et al. (2007), аналізуючи 28 проспективних досліджень хворих з ІХС та серцевою недостатністю, дійшли до висновку, що анемічний синдром (АС) є незалеж-

ним предиктором смертності від серцево-судинних захворювань. У пацієнтів з ІХС та АС зниження рівня гемоглобіну на кожні 10 г/л підвищує ризик смерті на 13% (Silverberg D.S., Wexler D., Sheps D et al., 2001).

Одними із органів-мішеней для цукрового діабету (ЦД) як 1-го, так і 2-го типу традиційно

важаються нирки. У індустріально розвинутих країнах діабетична нефропатія на сьогоднішній день відіграє першочергову роль у розвитку термінальної ниркової недостатності [2]. У міру збільшення кількості хворих на ЦД 2-го типу можна очікувати і зростання ролі діабетичної нефропатії у структурі причин хронічної хвороби нирок. Анемія приблизно у половині випадків ускладнює перебіг діабетичної нефропатії [1, 4, 5], а також розвивається раніше та перебігає важче, ніж у пацієнтів із захворюванням нирок іншого походження [6]. Зважаючи на це, актуальність вивчення функціонального стану нирок у хворих на ІХС, ЦД 2-го типу та супутню анемію залежно від ступеня тяжкості останньої не викликає сумніву.

У відповідності до мети та завдань роботи за допомогою сучасних інструментальних неінвазивних методів дослідження проведено комплексне обстеження 120 хворих на ІХС, ЦД 2-го типу та АС, які знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Обласного госпіталю для інвалідів Великої Вітчизняної війни (м. Чернівці). Середній вік склав $76,04 \pm 1,84$ роки. Усі обстежені пацієнти в залежності від супутньої патології були розподілені на наступні підгрупи: I – хворі на ІХС з супутнім ЦД 2-го типу ($n=12$), II – хворі на ІХС з супутньою анемією різного ступеня тяжкості ($n=32$), III – хворі на ІХС, що супроводжувалась супутніми анемією та ЦД 2-го типу ($n=76$). Контрольну групу для порівняльних досліджень склали 12 пацієнтів з ІХС без супутнього АС та ЦД 2-го типу, вік яких статистично вірогідно не відрізнявся від середнього віку хворих дослідної групи та відповідав їм у розподілі за статтю. Хворі II та III дослідних груп мали додатковий розподіл на підгрупи залежно від ступеня тяжкості супутньої анемії.

Функціональний стан нирок оцінювали за рівнем у сироватці крові креатиніну та сечовини, а також шляхом розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Вміст сечовини та креатиніну в сироватці крові пацієнтів визначали за допомогою наборів реактивів ТОВ НВП «Філісит-Діагностика» (Україна). За нормальний рівень креатиніну рахували 71-115 мкмоль/л для чоловіків та 53-106 мкмоль/л для жінок, сечовини – 2,9-8,2 ммоль/л.

ШКФ визначали розрахунковим способом за формулою MDRD (Modification Diet in Renal Disease) [3]. За нормальні значення ШКФ для чоловіків вважали показники в межах $97-137 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^2$, для жінок – $90-128 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^2$.

Аналіз отриманих даних свідчить про наявність субклінічних проявів ураження нирок у пацієнтів усіх дослідних груп порівняно із групою контролю. Так, у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу відмічали тенденцію до зростання у сироватці крові рівня креатиніну у 1,2 раза ($p>0,05$) та статистично вірогідне підвищення рівня сечовини у 1,6 раза порівняно з пацієнтами із ІХС ($p<0,05$), що може свідчити, на нашу думку, про розвиток діабетичної нефропатії як ускладнення цукрового діабету у цієї категорії хворих. При поєднаному перебігу ІХС та анемії мало місце зростання

рівня креатиніну сироватки крові на 30% порівняно із контрольною групою ($96,10 \pm 2,89$ проти $73,48 \pm 1,29$ мкмоль/л відповідно). Незважаючи на істотну різницю між виявленими показниками, статистично вірогідної відмінності нами виявлено не було ($p>0,05$). Натомість уміст сечовини у сироватці крові пацієнтів із ІХС та АС склав $6,31 \pm 0,23$ ммоль/л та статистично вірогідно ($p<0,05$) різнився від такого показника у групі контролю ($4,04 \pm 0,36$ ммоль/л). Найбільш виразні зміни функціонального стану нирок спостерігали у групі хворих із поєднаним перебігом ІХС, ЦД 2-го типу та АС. Рівень креатиніну сироватки крові майже удвічі перевищував аналогічний показник у групі контролю ($p<0,05$) та статистично вірогідно різнився і від такого у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу ($p<0,05$), і від пацієнтів з ІХС та анемією ($p<0,05$). Подібна тенденція мала місце і при порівнянні вмісту сечовини в крові у вказаних групах пацієнтів: $7,67 \pm 0,27$ проти $4,04 \pm 0,36$ ммоль/л у групі контролю ($p<0,05$) та $6,31 \pm 0,23$ ммоль/л при ІХС та АС ($p<0,05$).

Отримані дані свідчать про те, що ураження нирок мають місце у всіх групах обстежуваних пацієнтів, проте найбільш виразні зміни їх функціонального стану спостерігаються при поєднаному перебігу ІХС та анемії, а також при їх ускладненні ще й ЦД 2-го типу. Це наводить на думку про те, що анемічний синдром, який має місце у наших пацієнтів, ймовірно, саме ниркового ґенезу. Зважаючи на це, ми проаналізували залежність змін азотовидільної функції нирок хворих дослідних груп залежно від ступеня тяжкості супутньої анемії.

Аналізуючи динаміку змін рівня креатиніну сироватки крові у хворих основних дослідних груп, ми помітили наступну чітку тенденцію (рис. 1): у міру прогресування ступеня тяжкості супутнього АС має місце зростання даного показника як у пацієнтів з ІХС та АС, так і у випадку поєднаного перебігу ІХС, АС та ЦД 2-го типу, хоча статистично вірогідно дані різнилися лише порівняно з контрольною групою.

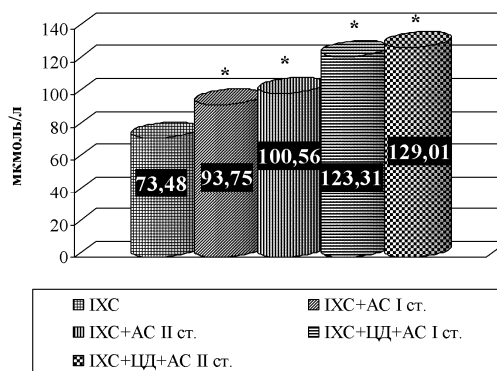


Рис. 1. Рівень креатиніну в сироватці крові хворих на ІХС та ЦД 2-го типу залежно від ступеня тяжкості супутньої анемії
Примітка: * – різниця вірогідна проти хворих контрольної групи ($p<0,05$)

Подібна тенденція спостерігалась і при аналізі вмісту сечовини у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу залежно від рівня гемоглобіну. Як видно з

рис. 2, рівень сечовини у сироватці крові залежав від ступеня тяжкості анемії у хворих на ІХС та АС й у групі пацієнтів з ІХС, ЦД 2-го типу та АС. Так найвищі показники сечовини спостерігались при ІХС, ЦД та анемії II ступеня, причому цей показник був більшим за такий у пацієнтів з ІХС, ЦД 2-го типу та АС I ступеня ($7,75 \pm 0,4$ проти $7,58 \pm 0,35$, $p > 0,05$). Хворі з нижчим рівнем гемоглобіну мали вищий рівень сечовини у сироватці крові й у випадку поєднаного перебігу ІХС та анемічного синдрому ($5,59 \pm 0,47$ ммоль/л при ІХС та АС I ступеня проти $6,55 \pm 0,26$ ммоль/л при ІХС та АС II ступеня, $p > 0,05$). Статистично вірогідно відрізнялися показники сечовини крові хворих усіх вищевказаних підгруп від аналогічних у пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$).

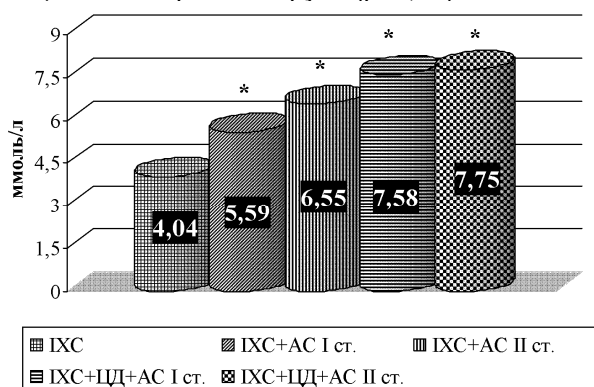


Рис. 2. Рівень сечовини в сироватці крові хворих на ІХС та ЦД 2-го типу залежно від ступеня тяжкості супутньої анемії

Примітка: * – різниця вірогідна проти хворих контрольної групи ($p < 0,05$)

Додатково про міру зниження функціонального стану нирок у обстежуваних усіх груп судили за рівнем ШКФ. У всіх групах обстежуваних хворих остання була нижчою за нижню межу нормального діапазону значень (табл. 1), що свідчить про порушення функціонального стану нирок різного ступеня прояву у всіх обстежуваних пацієнтів.

Таблиця 1
Швидкість клубочкової фільтрації у хворих на ІХС, ЦД 2-го типу та анемічний синдром ($M \pm SEM$)

Показник	Контроль (n=12)	ІХС+ЦД (n=12)	ІХС+АС (n=32)	ІХС+ЦД+АС (n=76)
ШКФ, мл·хв ⁻¹ ·1,73 м ²	85,17±1,52	76,75±2,43	70,14±2,06	52,41±2,72

Примітка: * – різниця вірогідна проти хворих контрольної групи ($p < 0,05$);
– різниця вірогідна проти хворих із ІХС та ЦД ($p < 0,05$);
□ – різниця вірогідна проти групи хворих із ІХС та АС ($p < 0,05$)

У хворих на ІХС без супутніх ЦД та АС середній показник ШКФ був близьким до нижньої межі норми. При поєднаному перебігу ІХС та ЦД 2-го типу спостерігали його помірне зниження до $76,75 \pm 2,43$ мл·хв⁻¹·1,73 м², хоча різниця була статистично невірогідною ($p > 0,05$). Аналогічно статистично недостовірно нижчою, ніж у групі конт-

ролю, ШКФ була і у пацієнтів із поєднаним перебігом ІХС та анемії ($p > 0,05$). Найсуттєвіші зміни функціонального стану нирок спостерігались у групі хворих на ІХС з супутніми ЦД 2-го типу та АС. На користь цього свідчило зниження ШКФ у цих пацієнтів до $52,41 \pm 2,72$ мл·хв⁻¹·1,73 м², що статистично вірогідно різнилось на 40% від аналогічного показника у контрольній групі ($p < 0,05$), на 32% – від групи хворих на ІХС та ЦД 2-го типу ($p < 0,05$) та на 25% – від групи пацієнтів із ІХС та анемією ($p < 0,05$).

Враховуючи нижчі показники ШКФ у хворих усіх груп із анемією середнього ступеня тяжкості, можна припустити, що на виразність зниження функціонального стану нирок при ІХС, цукровому діабеті та анемії чинить вплив перебіг захворювання.

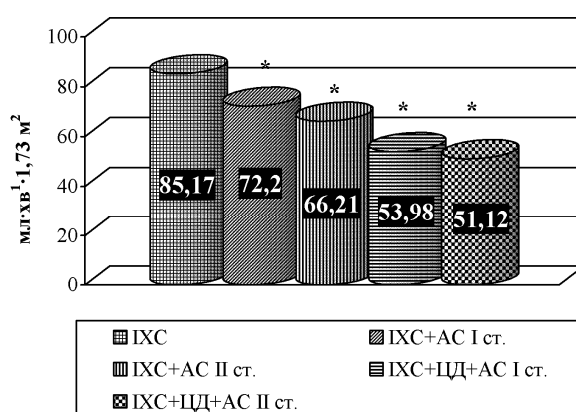


Рис. 3. Швидкість клубочкової фільтрації у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу залежно від ступеня тяжкості супутньої анемії

Примітка: * – різниця вірогідна проти хворих контрольної групи ($p < 0,05$)

Проведений аналіз результатів порівняння ШКФ у пацієнтів основних дослідних груп виявив тісну залежність даного показника від ступеня тяжкості анемії. Як видно із рис. 3, ШКФ найбільшою була у хворих контрольної групи, перевищуючи таку при поєднаному перебігу ІХС та АС I ступеня в 1,18 рази ($p < 0,05$), при ІХС та АС II ступеня тяжкості – у 1,29 рази ($p < 0,05$). Статистично значимою також була різниця між показниками ШКФ осіб групи контролю та хворих на ІХС, ЦД та анемію легкого (1,58 рази, $p < 0,05$) та середнього ступеня важкості (1,67 рази, $p < 0,05$).

Таким чином, можна стверджувати, що у пацієнтів із поєднаним перебігом ІХС, ЦД 2-го типу та анемії має місце порушення функціонального стану нирок, що об'єктивно оцінюється за мірою зниження ШКФ та зростанням рівня сечовини й креатиніну в сироватці крові у всіх групах обстежуваних. Ступінь виразності виявлених змін зумовлено ступенем тяжкості супутньої анемії. Особливо яскравою ця залежність спостерігалась у хворих із поєднаним перебігом ІХС та АС, що підтверджується вірогідним кореляційним зв'язком середньої сили між рівнем гемоглобіну та показником ШКФ у вказаній категорії пацієнтів ($r = 0,69$, $p < 0,05$).

Література

1. Демидова Т. Ю. Актуальные проблемы оптимизации и индивидуализации управления сахарным диабетом 2 типа / Т. Ю. Демидова // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 10. – С. 698-702.
2. Жестовский С. С. Современное состояние проблем профилактики и лечения сахарного диабета (обзор) / С. С. Жестовский, Л. В. Петрова, А. С. Аметов // Терапевтический архив. – 2007. – № 10. – С. 46-50.
3. Шестакова М. В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек / М. В. Шестакова, И. И. Дедов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 482 с.
4. Choudhury D. Diabetic nephropathy – a multifaceted target of new therapies / D. Choudhury, M. Tuncel, M. Levi // Discov. Med. – 2010. – V. 10, № 54. – P. 406-415.
5. Kelly K. J. Postischemic inflammatory syndrome: a critical mechanism of progression in diabetic nephropathy / K. J. Kelly, J. L. Burford, J. H. Dominguez // American journal of physiology. Renal physiology. – 2009. – V. 297, № 4. – P. 923-931.
6. Murphy F. Managing anaemia of chronic kidney disease / F. Murphy, L. Bennett, K. Jenkins // Br. J. Nurs. – 2010. – V. 19, № 20. – P. 1281-1282.

Реферат

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА И АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Коломоец М.Ю., Павлюкович Н.Д., Ходоровский В.М., Трефаненко И.В., Ткач Е.П.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, анемия, скорость клубочковой фильтрации, возраст

В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов пожилого и старческого возраста с сочетанным течением ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2-го типа и анемии имеет место нарушение функции почек, что объективно оценивается по степени снижения скорости клубочковой фильтрации и возрастанием содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови во всех группах обследуемых. Степень выраженности указанных изменений обусловлена степенью тяжести сопутствующей анемии.

Summary

KIDNEY FUNCTION IN ELDERLY PATIENTS WITH COMBINED COURSE OF CORONARY ARTERY DISEASE, DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND ANEMIA

Kolomoets M.Yu., Pavlyukovich N. D., Khodorovskiy V. M., Trefanenko I.V., Tkach E.P.

Key words: coronary artery disease, diabetes mellitus type 2, anemia, glomerular filtration rate, age.

This investigation allows to find out the elderly and senile patients with combined course of coronary heart disease, diabetes mellitus type 2 and anemia manifest disorders of kidney function, which are objectively assessed by the degree of reduction in glomerular filtration rate and increasing concentrations of urea and serum creatinine levels. Intensity of above-mentioned changes is conditioned by the severity of concomitant anemia.

УДК 616.1-009.86:577.1

Кричун І.І., Пашковський В.М., А.А. Гудима

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТО-СУДИННОЇ ДИСТОНІЇ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Встановлено особливості скарг, описані зміни об'єктивної вегетологічної симптоматики, неврологічного статусу та даних параклінічних методів обстеження у хворих на ВСД з АГ. Встановлено розбалансування в системі стабілізації АТ «ренін-ангіотензинова система- α-передсердний натрійуретичний пептид» у вигляді зменшення в плазмі крові активності АПФ та концентрації ангіотензину II на тлі підвищення вмісту α-ПНП у даній категорії хворих

Ключові слова: вегето-судинна дистонія, артеріальна гіпотензія, ренін-ангіотензинова система, альфа-передсердний натрійуретичний пептид.

Робота виконана в рамках комплексної НДР кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології БДМУ на тему: Принципи диференційованого лікування уражень нервової системи різної етіології з урахуванням особливостей їх патогенезу та психічних розладів. № держреєстрації - 0110U003081.

Вступ

Вегето-судинна дистонія (ВСД) — поліетіологічний синдром, який характеризується дисфункцією вегетативної нервової системи та функціональними порушеннями з боку практично всіх систем організму (в основному серцево-судинної) [1, 2, 3, 4]. Пацієнти з ВСД представляють групу ризику, так як у них потім частіше розвиваються органічні захворювання серцево-судинної системи [2, 3]. Тому вивчення різних аспектів ВСД є важливим завданням сучасної медицини.

Мета дослідження

Вивчити клінічні особливості перебігу ВСД з артеріальною гіпотензією з метою покращання її діагностики та диференційованого лікування.

Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження 68 хворих на ВСД з артеріальною гіпотензією та 27 практично здорових осіб, які не відрізнялись за віком від групи обстежених хворих. Середній вік обстежених хворих склав $24,87 \pm 6,7$. При відборі хворих ми керувались класифікацією вегетативних пору-

шень О.М.Вейна (2000) [3] з урахуванням клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на ВСД (Наказу № 487 МОЗ України від 17.08.2007 року «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Неврологія“»). Згідно класифікації О.М.Вейна до дослідження увійшли хворі на первинний вегетативно-емоційний синдром (55 хворих – 80,9%), хворі на вторинний синдром ВСД при неврозах (4 хворих – 5,9%), хворі на вторинний синдром ВСД пубертатного періоду (9 хворих – 13,2%).

Враховуючи складність розмежування норми і патології, особливо у дітей, артеріальний тиск (АТ) хворим вимірювався згідно рекомендаціям ВОЗ по визначенню цифр АТ. При цьому вимірювання проводили систематично в стаціонарі (з інтервалом в декілька днів) зважаючи на лабільність показників і велику роль емоційного чинника. Критеріями включення хворих в цю групу були наступні цифри АТ: у віці 8-9 років - АТ нижче 90/50 мм рт. ст., в 11-12 років - нижче 80/40 (хлопчики) і 90/45 мм рт. ст. (дівчатка), у віці 14-15 років - 90/40 (хлопчики) і 95/50 мм рт. ст. (дівчатка) [1].

З метою об'єктивізації стану систем, які регулюють АТ у обстежених хворих та осіб контрольної групи були визначені концентрації в плазмі крові ангіотензину II, α -передсердного натрійуретичного пептиду і активності ангіотензинперетворювального ферменту. Кров з ліктьової вени збирали вранці, натщесерце. Екстракцію ангіотензину II і α -передсердного натрійуретичного пептиду (α -ПНП) проводили відповідно етиловим спиртом і ацетонітрилом на мікроколонках AmprepTM C2 і C4 (“Amersham”, Велика Британія). У роботі використовували набори реактивів для радіоімунного визначення ангіотензину II (“Buhlmann Lab. AG”, Швейцарія) і α -ПНП (“Amersham”, Велика Британія) з реєстрацією імпульсів на установці “Гама-12” (Росія). Активність ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) визначали біохімічно на спектрофотометрі “СФ-46” (Росія) за допомогою реактивів (“Buhlmann Lab. AG”, Швейцарія).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою програми “BioStat” та програми Excel з пакету програм Microsoft Office 2007 з використанням парного критерію Ст'юдента та кутового Фі-перетворення Фішера.

Результати та їх обговорення

Скарги хворих на ВСД з артеріальною гіпоте-

нзією були численні і різноманітні. Анамнестично виявлялось, що, як правило, вже у віці 7-8 років такі діти пред'являють скарги на різні больові відчуття, серед яких на першому місці стоїть головний біль (76 %). У таблиці 1 наведені скарги даної групи хворих на момент дослідження при використанні опитувальника для виявлення вегетативних порушень О.М.Вейна.

Як свідчать дані таблиці 1, на першому місці у даної категорії хворих є скарги на знижену працездатність та швидку втомлюваність (95,6%). Друге місце серед скарг займають скарги на порушення функції шлунково-кишкового тракту. Це насамперед скарги на здуття живота, урчання в животі, зниження апетиту, абдоміналії поза зв'язком з прийомом їжі, диспепсичні розлади. Всі ці скарги значно знижують якість життя хворих, обмежуючи їх соціальну активність та підсилюючи невротичні розлади.

На третьому місці серед скарг стоїть підвищена пітливість (88,4%), яка доповнює соціальний та психологічний дискомфорт хворих, обмежуючи їх у виборі одягу, особливо у літній період та створюючи значні труднощі у професійній діяльності. Четверта місце серед скарг поділили між собою скарги на зміну забарвлення кистей, які, як правило, внаслідок парезу вен набирають вигляду синюшних, що особливо у осіб жіночої статі викликає сильне занепокоєння та психологічний дискомфорт адже погіршує їх зовнішність. Також неприємні відчуття в ділянці серця (71%), насамперед відчуття завмирання або зупинки серця, особливо в нічний час викликає значну тривогу хворих за своє здоров'я. Такі відчуття є суб'єктивним проявом екстрасистолій і вимагають консультацій кардіолога для заспокоєння хворого та виключення кардіальної патології.

Порушення сну займають четверте місце у списку скарг даної категорії хворих. Ці порушення виявляються насамперед у підвищеній сонливості та відчутті невиспаності ранком. Ці хворі в переважній своїй більшості люблять довго поспати і обмеження їх в цьому задоволенні дуже сильно позначається на їхньому самопочутті. Причому вони і рано лягають спати.

У даної категорії хворих явно переважають скарги на почервоніння обличчя над його побліднінням (66,6% і 21% відповідно).

Таблиця 1
Представленість скарг у абсолютних та відсоткових значеннях в групі хворих на гіпотонічний тип ВСД (всі хворі) за даними анкети для виявлення ознак вегетативних порушень

№ п/п	Скарги	Кількість осіб, які пред'являли скаргу	Відсоток від загальної кількості обстежених
1	Схильність до почервоніння обличчя	46	66,6%
2	Схильність до поблідіння обличчя	15	21,7%
3	Онiмiння чи похолодiння пальцiв кистей i ступнiв	31	44,9%
4	Онiмiння чи похолодiння повнiстю кистей i ступнiв	14	20,3%
5	Змiна забарвлення пальцiв кистей i ступнiв	52	75,4%
6	Змiна забарвлення повнiстю кистей i ступнiв	49	71%
7	Пiдвищена пiтливiсть	61	88,4%
8	Вiдчуття серцебиття, "завмирання", "зупинки серця"	49	71%
9	Вiдчуття затруднення при диханнi	43	62,3%
10	Порушення функцiї шлунково-кишкового тракту	65	94,2%
11	Запаморочення	32	46,4%
12	Нападоподiбний головний бiль	41	59,4%
13	Зниження працездатностi, швидка втомлюванiсть	66	95,6%
14	Порушення сну	53	76,8%

Таблиця 2
Представленість вегетативних симптомів у абсолютних та відсоткових значеннях в групі хворих на ВСД з артеріальною гіпотензією за даними схеми дослідження для виявлення ознак вегетативних порушень

№ п/п	Симптоми	Кількість осіб, у яких спостерігався симптом	Відсоток від загальної кількості обстежених
1	Плямиста гіперемія на шиї, обличчі та грудях при зовнішньому огляді	45	65,2%
2	Зміна забарвлення кистей та ступнів	54	78,3%
3	Стійкий дермографізм	58	84,1%
4	Локальне підвищення пітливості	61	88,4%
5	Генералізована пітливість	21	30,4%
6	Постійний субфебрилітет	0	0%
7	Пароксизмальний субфебрилітет	14	20,3%
8	Метеозалежність	30	43,5%
9	Погана переносимість холоду, жару	48	69,6%
10	Лабільність АТ	13	18,8%
11	Лабільність пульсу	17	24,6%
12	Гіпервентиляційний синдром	27	39,1%
13	Порушення функції шлунково-кишкового тракту	65	94,2%
14	Вегетосудинні кризи, мігрень	47	68,1%
15	Наявність підвищеної тривожності, неспокій, страх, астенія	68	98,5%
16	Підвищена нервово-м'язова збудливість	2	2,9%

Таблиця 3
Зміни вмісту у плазмі крові ангіотензину II, α -передсердного натрійуретичного пептиду і активності ангіотензинперетворювального ферменту у хворих на вегето-судинну дистонію з артеріальною гіпотензією ($x \pm Sx$)

Групи хворих	Ангіотензин II, пг/мл	α -Передсердний натрійуретичний пептид, пг/мл	Активність ангіотензинперетворювального ферменту, од/мл/1год.
Контроль (практично здорові волонтери), n=27	42,15 \pm 3,07	74,91 \pm 6,71	0,488 \pm 0,034
Хворі на вегето-судинну дистонію з артеріальною гіпотензією, n=68	21,84 \pm 2,84 p<0,001	201,70 \pm 18,26 p<0,001	0,312 \pm 0,022 p<0,001

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; n – число спостережень.

Далі по частоті іде головний біль. Головний біль з'являється, як правило, в другій половині дня, носить тиснучий, стискаючий, ниючий характер, локалізується переважно в лобно-тім'яній і тім'яно-потиличній ділянках. Рідше головний біль спостерігається в скроневий-лобній ділянці з пульсуючим відтінком. Час виникнення, інтенсивність і характер головного болю залежать від емоційного стану, навантаження, яке хворий ви-

конує, часу доби і інших чинників. Нерідко перерва в заняттях, прогулянки на свіжому повітрі, перемикання уваги купірують або зменшують цефалгію.

Поширеними є скарги на запаморочення (46,4%), що виникає незабаром після сну, часто при різкій зміні положення тіла, вставання, а також при великих перервах між прийомами їжі.

Найбільш численна група скарг пов'язана з

емоційно-особовими порушеннями; це перш за все емоційна лабільність зі схильністю до депресивних станів (супроводжується слізливістю, коливаннями настрою), яка спостерігається у 73% хворих.

У таблиці 2 наведена об'єктивна вегетативна симптоматика, виявлена у даній категорії хворих за даними схеми дослідження для виявлення ознак вегетативних порушень (Вейн О.М., 2000).

За даними таблиці 2 видно що дуже характерною для цих хворих є так зване "судинне намисто" тобто плямиста гіперемія на шиї, обличчі та грудях при зовнішньому огляді (65,2%). Стійкий червоний дермографізм, часто розлитий, набряклий, який триває понад 10 хвилин спостерігався у 84,1% хворих.

Звертає на себе вагу досить високий відсоток хворих з генералізованою пітливістю (30,4%). Генералізований гіпергідроз надзвичайно погано піддається терапії і значно обмежує соціальну активність хворих.

Різноманітні кризові стани можна вважати важливою рисою хворих з артеріальною гіпотензією (68,1%): вегетативні напади протікають у вигляді панічних атак - з вираженим вітальним страхом, тахікардією, остудоподібним гіперкінезом, підвищенням АТ, дихальним дискомфортом, поліурією - у 30 % хворих. Синкопальні стани (синкопи) спостерігались у 17 % хворих. При вираженій артеріальній гіпотензії часті (1-2 рази на місяць) вегетативні напади зазвичай важко переносялись хворими, особливо якщо є виразні порушення гіпервентиляції у поєднанні з вестибулярним і шлунково-кишковим дискомфортом (запаморочення, нудота, бурчання в животі, болі, пронос і ін.). Нічний сон цих хворих тривожний, з неприємними сновидіннями, вранці вони відчувають млявість, розбитість.

У цих хворих спостерігається тривалий урашніший головний біль, що часто повторюється, різко знижуючи працездатність і загальну адаптацію, погіршуючи академічну успішність у студентів.

Вегетативні кризи при кризовому перебігу захворювання виникали - від одного разу в тиждень до 2 разів на місяць нерідко з вегетативно-вестибулярними проявами, передсинкопальними відчуттями. У даних хворих спостерігалась виражені метеотропність і вестибулопатія, ортостатичні синкопи.

У половини обстежених хворих відзначалось помірне зниження АТ, його лабільний характер, що вказувало на легку форму артеріальної гіпотензії. У клінічній картині цих хворих переважали астеноневротичні прояви, епізодичні цефалгії.

При об'єктивному соматичному огляді у таких хворих спостерігались ознаки «вагусного» серця (легке розширення межі вліво, приглушений I тон і III тон на верхівці) зі схильністю до брадикардії.

При ЕКГ- дослідженні у деяких хворих виявлялась брадіаритмія, синдром ранньої реполя-

ризації, підвищення зубців Т в лівих грудних відведеннях.

Вегетативний гомеостаз у хворих з артеріальною гіпотензією характеризувався парасимпатичною спрямованістю початкового вегетативного тону в 78% випадків, в той же час при фізіологічній артеріальній гіпотензії за даними літератури в 69% випадків спостерігається змішаний тонус. У решти хворих з гіпотензією визначалась вегетативна лабільність з парасимпатичною спрямованістю. Вегетативна реактивність була підвищеною що виявлялось у вигляді гіперсимпатикотонічних реакцій в серцево-судинній системі у 80% хворих.

Вегетативне забезпечення діяльності у хворих на ВСД за гіпотонічним типом було недостатнє, і при проведенні ортостатичної проби реєструвались найбільш дезадаптивні варіанти – гіпердіастолічний (у 45% випадків) та тахікардічний (у 55%).

Проведення ортостатичної проби майже у 10% хворих супроводжувалось блідістю, неприємними відчуттями, запамороченням, нудотою і падінням АТ аж до розвитку непритомного стану.

Для всіх обстежених хворих з артеріальною гіпотензією характерною була незначна резидуально-органічна церебральна недостатність. У статусі вона виявляється у вигляді неврологічних мікрознаків, що не досягають ступеня окреслених органічних синдромів, у поєднанні з ознаками негрубого гіпертензивно-гідроцефального синдрому. В порівнянні з іншими формами вегетативних дистоній при артеріальній гіпотензії спостерігався найбільший ступінь дефіцитарності церебральних структур, придбана на думку О.М. Вейна, мабуть, на ранніх етапах онтогенезу [3].

Стан неспецифічних, інтеграційних систем головного мозку при ВСД з артеріальною гіпотензією характеризується вираженою дисфункцією структур лімбіко-ретикулярного комплексу. На ЕЕГ це відбивається у вигляді ознак функціональної недостатності діенцефальних структур, пов'язаних з генерацією θ -активності. Вираженість ЕЕГ-змін, як правило, корелювало з тяжкістю перебігу артеріальної гіпотензії.

У психологічному відношенні хворі на ВСД з артеріальною гіпотензією характеризуються високою тривожністю, емоційною напруженістю, конфліктністю, песимістичною оцінкою власної перспективи.

Показники стану ренін-ангіотензинової системи та вміст у плазмі крові α -передсердного натрійуретичного пептиду у обстежених хворих наведені в таблиці 3.

Як свідчать дані таблиці 3, у обстеженій групі хворих спостерігається статистично вірогідне підвищення плазматичного рівня α -ПНП, який майже втричі перевищує контрольні показники, тоді як вміст у плазмі крові ангіотензину II і активність АПФ знижуються відносно контролю відповідно в 1,9 і 1,4 раза.

За сучасними уявленнями, регуляторний потенціал ренін-ангіотензинової системи реалізується через вплив ангіотензину II на стінку судин резистивного типу, а також на проксимальні канальні нирок, де ангіотензин II підсилює ізотонічну реабсорбцію іонів натрію і води, “наповнюючи” тим самим судини ємнісного типу [5]. Модуючий вплив на ренін-ангіотензинову систему здійснює система “ α -передсердний натрійуретичний пептид – цГМФ”, основними біологічними ефектами якої є вазодилатація і збільшення натрійурезу внаслідок підвищення фільтраційного завантаження нефронів і пригнічення ізотонічної реабсорбції іонів натрію і води в проксимальних канальцях нирок [5,7]. Отже, зазначені системи є повними функціональними антагоністами. Таким чином, проведені дослідження показують значний дисбаланс у взаємодії систем, які регулюють АТ у хворих на ВСД з артеріальною гіпотензією.

Висновки

1. У хворих на ВСД з артеріальною гіпотензією найбільш поширеними скаргами є скарги на знижену працездатність та швидку втомлюваність (у 95,6% обстежених хворих), а також порушення функції шлунково-кишкового тракту (94,2% хворих).

2. При об'єктивному обстеженні хворих на ВСД з артеріальною гіпотензією найбільш характерним є так зване “судинне намисто”, тобто плямиста гіперемія на шиї, обличчі та грудях при зовнішньому огляді (65,2%), стійкий червоний дермографізм, часто розлитий, набряклий, який триває понад 10 хвилин (у 84,1% хворих) та генералізована пітливість (30,4%).

Реферат

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТО-СОСУДИСТОЙ ДИСТОНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ

Кричун И.И., Пашковский В.М., Гудыма А.А.

Ключевые слова: вегето-сосудистая дистония, артериальная гипотензия, ренин-ангиотензиновая система, альфа-предсердный натрийуретический пептид.

Установлены особенности жалоб, описаны изменения объективной вегетологической симптоматики, неврологического статуса и данных параклинических методов обследования у больных ВСД с АГ. Установлено разбалансирование в системе стабилизации АГ «ренин-ангиотензивная система- α передсердный натрийуретический пептид» в виде уменьшения в плазме крови активности АПФ и концентрации ангиотензина II на фоне повышения содержания α -ПНП этой категории больных.

Summary

CLINICAL CHARACTERISTICS OF VEGETAL-VASCULAR DYSTONIA AND CONCOMITANT ARTERIAL HYPOTENSION

Krychun I.I., Pashkovskiy V.M., Hudyma A.A.

Key words: vegetal-vascular dystonia, arterial hypotension, renin-angiotensin system, α -atrial-natriuretic peptide.

We have revealed the specific characteristics of complaints in patients with vegetal-vascular dystonia and arterial hypotension, their neurological status and the findings of the paraclinical methods of examination. These patients demonstrate imbalance in the «renin-angiotensin system – α -atrial-natriuretic peptide» system which is responsible for stabilizing the arterial pressure by lowering of angiotensin-converting enzyme activity in blood plasma and the concentration of angiotensin II against a background of α -atrial-natriuretic peptide content increase in this group of patients.

3. У хворих на ВСД з артеріальною гіпотензією спостерігається статистично вірогідне підвищення плазмового рівня α -ПНП, який майже втричі перевищує контрольні показники, тоді як вміст у плазмі крові ангіотензину II і активність АПФ знижуються відносно контролю відповідно в 1,9 і 1,4 раза, тобто спостерігається значний дисбаланс у взаємодії систем, які регулюють АТ.

Отже, ВСД з артеріальною гіпотензією, будучи характерною формою нейрогуморальної дисрегуляції, вимагає комплексного підходу до діагностики і лікування та раннього проведення диспансерних заходів.

Перспективи подальших досліджень

Таким чином, є необхідність подальшого вивчення вегето-судинної дистонії з артеріальною гіпотензією для розробки патогенетично обґрунтованої терапії та покращання якості життя таких хворих.

Література

1. Вегетативно-сосудистая дистония у детей: Метод. рекомендации МЗ СССР / [Н. А. Белоконов, Г. Г. Осокина, И. В. Леонтьева и др.]. – М., 1987. – 12 с.
2. Бережний В. Сучасні принципи ефективного лікування вегетативної дисфункції у дітей / В. Бережний, В. Козачук, І. Орлюк [та ін.] // Перинатология и педиатрия. – 2007. – № 3. – С. 69-74.
3. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. – М.: ООО “Медицинское информационное агенство”, 2003. – 752 с.
4. Головченко Ю. И. Диагностика и лечение вегетососудистых расстройств / Ю. И. Головченко, Р. Я. Адаменко // Журнал практического врача. – К., 2002. – № 1. – С. 17-19.
5. Гормоны и почки / Под. ред. П.А. Филлипс, С.И. Джонсон. – [Пер. с англ.]. – М.: Наука, 2000. – 98 с.
6. Островська Л. Особливості клінічного перебігу та лікування вегетосудинної дистонії / Л.Островська // Ліки України. – 2004. – № 5. – С. 119-121.
7. Federico C. Natriuretic Peptide system and cardiovascular disease / C. Federico // Heart Views. – 2010. – № 11(1). – P. 10-15.

УДК [616.127- 005.8 -008.9+616.379-008.64]:615.252.349.7

Лавренко А.В.

МЕТФОРМИН СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИБС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия»

Добавление метформина в дозе 0,5 мг дважды в сутки на фоне стандартной терапии, которая содержит нитраты, бета-блокаторы, ацетилсалицилат и 10 мг аторвостатина, приводит на протяжении месяца к снижению у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом ИМТ на 2,2%, объем талии на 2,7%, HbA1C на 5,4%, С-пептид на 20,3%, наиболее выражено в группе больных с МС и СД2 типа. В обеих группах больных ИБС и МС, с СД2 и без СД2 терапия метформином снижает уровень ИЛ-1 (на 51%), ИЛ-6 (на 53%), ИЛ-8 (на 35%), ФНО-α (на 42%). Полученные результаты свидетельствуют о противовоспалительном эффекте метформина на течение МС и СД2 у больных с ИБС.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет, инсулинорезистентность, метформин, ишемическая болезнь сердца.

В последние годы все более возрастает интерес к метаболическому синдрому (МС). Это прежде всего сопряжено с его нарастающей распространенностью среди взрослого населения, составляющей 15–25% в возрасте старше 40 лет. Примерно 25% пациентов с МС как лиц мужского, так и женского пола, выпадает на возраст старше 55 лет. Особый интерес к МС ассоциируется с высокой степенью риска развития и прогрессирования сердечнососудистых заболеваний, сопряженных с атеросклерозом и сахарным диабетом 2 типа (СД2), а также с высокой смертностью от этих заболеваний. Примерно у 70–80% пациентов с СД2 развивается ишемическая болезнь сердца (ИБС). Атеросклеротические поражения коронарных, цереброваскулярных и периферических сосудов в 80% случаев служат главной причиной летальных исходов у пациентов СД2 [5].

Центральное место в патогенезе МС занимает инсулинорезистентность (ИР), частота и степень выраженности которой возрастает по мере увеличения жировой массы тела и характера перераспределения жира с формированием абдоминального типа ожирения. Одним из основных молекулярных механизмов ИР является пострецепторная блокада цитокинами воспаления, в избытке продуцируемыми рекрутированными в жировую ткань макрофагами, сигнальных путей инсулина в инсулинчувствительных тканях [3].

Метформин (МФ) является основным компонентом антидиабетической терапии при СД2. В последнее время дебатруется вопрос о его профилактическом назначении лицам с МС. В 20-летнем британском исследовании по лечению сахарного диабета (UKPDS) показано, что в группе лиц с избыточной массой тела или ожирением только применение метформина позволило достоверно снизить уровень смертности, обусловленной диабетом, на 42%, риск развития инфаркта миокарда на 39%, церебрального инсульта на 41%, развития всех осложнений сахарного диабета на 32%. Кроме того, применение метформина снизило частоту приступов

стенокардии [8]. Механизм действия МФ полностью не выяснен. Известно, что он ингибирует гликолиз и неогликогенез в печени, что приводит к снижению гликемии. Однако плеiotропные эффекты МФ не могут быть объяснены только его влиянием на печень. Предполагается, что в механизме действия МФ играет роль его противовоспалительная активность и взаимодействие с ядерными транскрипционными факторами: NFκB и PPARγ [5]. Вопросы влияния терапии МФ больных ИБС с явлениями МС изучены недостаточно.

Цель работы

Изучить влияние добавления МФ к стандартной терапии ИБС на антропометрические показатели, уровень HbA_{1C}, С-пептида и цитокинов воспаления в группах больных ИБС с МС и СД2.

Материал 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 ИБС. В исследовании принимали участие только мужчины. Средний возраст пациентов составил 55,6±1,2 лет. По клиническим диагнозам пациенты были разделены на две группы: первую группу 28 человек составили больные с наличием ИБС, МС и СД2; вторую – 24 пациента с ИБС, МС без СД2. ИБС диагностирована по строгим критериям ВОЗ: стенокардия напряжения 1 или 2 функционального класса у 52 человек, аритмии – у 20 человек, недостаточность кровообращения 1 или 2 класса NYHA у 52 человек. Для определения степени ожирения мы использовали классификацию ВОЗ 1997 г., которая базируется на определении индекса массы тела (ИМТ). МС диагностирован по модифицированным критериям американской ассоциации кардиологов (АТР III) [9]. СД2 в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2010 года, включающих в качестве критерия уровень гликозилированного гемоглобина > 6,5% [10]. Все больные были обследованы об-

щеклинически, что включало: общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ крови на сахар, анализ мочи на сахар, биохимический анализ крови, общий холестерин, α -холестерин, триглицериды, β -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. По клиническим формам ИБС пациенты распределены 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 + СД 2	2	26	4	4	3	25	4	24
МС без СД2	10	14	9	3	4	20	11	13

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 χ^2 не имеется.

Метформин (Сиофор, фирмы Berlin-Chemie Metarini) в дозе 500 мг 2 раза в день больные принимали в течение месяца на фоне стандартной терапии ИБС: изосорбид динитрата (кардикет) 20 мг. 2 раза в день, ацетилсалицилат (кардиомагнил) 75 мг. 1 раз в день, амлодипин 10 мг. 1 раз в день, метапролол 25 мг 1 раз в день, аторвостатин 10 мг 1 раз в день. Стандартную терапию больные принимали не менее недели до назначения метформина. Уровень гликозилированного гемоглобина (Hb_{A1C}) определялся с помощью наборов реактивов фирмы «Bio-Labema-Test», Чехия [2]. 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, ИИР», определяемый как произведение показателей Hb_{A1C} (в мг фруктозы на 1г гемоглобина) на уровень С-пептида (в нг/мл). Цитокины вос-

паления ИЛ-1бета, ИЛ-6, ИЛ-8 исследовались с помощью наборов реактивов для количественного определения человеческих интерлейкинов (ИЛ-1 бета; ИЛ-6; ИЛ-8) в биологических жидкостях человека и в культуральных средах (Россия, ИЛ-1 бета-ИФА-БЕСТ, ЗАО «Вектор-Бест»). Количественный уровень альфа ФНО определяли при помощи набора реактивов для количественного определения человеческого альфа ФНО в биологических жидкостях человека и в культуральных средах (Россия, Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ, ЗАО «Вектор-Бест»).

Материалы исследований обработаны статистически на персональном компьютере с помощью программы EXEL. Параметрические результаты сравнивали с помощью t -критерия, непараметрические с помощью критерия χ^2 точным методом Фишера. Данные «до» и «после» лечения сравнивались методом попарно связанных вариантов. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В таблице 2 представлены основные антропометрические данные и показатели ИР.

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.

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 ²	Объем талии, см	Hb_{A1C} , %	С-пептид, нг/мл	Индекс ИР
Больные ИБС с СД2	35,7 ($\pm 1,06$)	115 ($\pm 1,99$)	7,5 \pm ($\pm 0,41$)	13,1 ($\pm 0,84$)	10,1 ($\pm 1,8$)
Больной ИБС без СД2	36,3 ($\pm 1,03$)	117,2 ($\pm 2,94$)	5,4 ($\pm 0,21$)	8,8 ($\pm 1,2$)	4,94 ($\pm 0,94$)
P	> 0,2	> 0,2	< 0,001	< 0,01	< 0,01

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 СД и без СД - у 12. Из приведенных данных следует, что по тяжести

ожирения обе группы были идентичными. Несмотря на это, в первой группе уровень Hb_{A1C} и С-пептида был значительно выше на 66% и 49%, соответственно, ИИР в 1 группе был выше более чем в 2 раза.

Таблица № 3

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

Показатель/ группа	ИМТ, кг/м ²	Объем талии, см	Hb _{A1C} , %	С-пептид, нг/мл	Индекс ИР
Больные ИБС с СД2	34,7 (±1,03) -0,98±0,14	110,8 (±1,99) -4,3±0,82	6,85 (±0,41) -0,71±0,42	10,5 (±0,84) -2,95±0,52	7,4 (±1,03) -2,7±0,42
P	<0,01	<0,01	>0,2	< 0,01	<0,01
Больной ИБС без СД2	35,8 (±1,03) -0,57±0,14	115,2 (±2,94) -2,0±0,39	5,47 (±0,21) +0,07±0,17	7,36 (±1,2) -1,45±0,86	4,1 (±1,25) -0,84±0,12
P	<0,01	<0,01	>0,2	>0,05	<0,01
P ₁	>0,2	<0,05	<0,001	<0,01	<0,01

Примечание: в таблице приведены абсолютные данные (верхний ряд в клетке) и разница между показателем «до и после лечения». P – достоверность различий с показателем «до лечения». P₁ – с показателем в группе МС+ СД2.

После проведенного лечения ИМТ в обеих группах достоверно снизился, в среднем, на 1 кг/м² и 0,57 кг/м² (3,2% и 1,5%, соответственно), различие между группами не достоверно. Также уменьшилась окружность талии больше (на 4,3%) у больных СД2, чем у МС (на 2%). Это говорит о снижении степени абдоминального ожирения – ведущего патогенного фактора МС. Уровень Hb_{A1C} не достоверно снизился на 10% только у больных СД2. Это свидетельствует о том, что терапия метформином в течение месяца существенно не влияет на уровень гликемии. С-пептид и ИРИ значительно, на 23% снизились у больных СД2 и несколько меньше (на 16%) у лиц с МС без СД2. Полученные результаты сви-

детельствуют о значительном снижении инсулинорезистентности как у больных с МС и СД2, так и у больных с МС без СД2 с более выраженным эффектом в 1 группе.

В таблице 4 приведены результаты изучения содержания цитокинов воспаления в крови в тех же группах.

Поскольку все показатели значительно (в 3-4 раза) превосходят таковые нормальные значения ИЛ-1β (0-11 пг/мл); ИЛ -6 (0-10 пг/мл), ИЛ-8 (0-10 пг/мл); ФНО-α (0-6 пг/мл) следует отметить, что у всех обследованных имеются признаки воспаления. При этом в группе МС с СД2 существенно выше ИЛ-6 и ФНО-α (на 30%).

Таблица 4

Содержание некоторых цитокинов воспаления в крови у больных ИБС с явлениями МС и СД2 до лечения

Показатель/ группа	ИЛ 1β	ИЛ 6	ИЛ 8	ФНО -α
Больные ИБС с СД2	14,5 (±1,09)	37,6 (±3,15)	24,9 (±3,1)	21,4 (±2,19)
Больной ИБС без СД2	15,0 (±1,53)	20,0 (±3,48)	26,5 (±2,9)	13,3 (±3,6)
P	>0,2	<0,05	>0,2	<0,05

Таблица 5

Содержание некоторых цитокинов воспаления в крови у больных ИБС с явлениями МС и СД2 после лечения метформином

Показатель/ группа	ИЛ 1β	ИЛ 6	ИЛ 8	ФНО -α
Больные ИБС с СД2	6,01 (±1,14) -8,47±1,61	17,7 (±3,49) -19,9±4,86	14,16 (±4,7) -10,69±6,22	7,43 (±1,67) -13,9±2,59
P	< 0,01	<0,01	>0,2	<0,01
Больной ИБС без СД2	8,69 (±1,41) -6,35±2,39	9,33 (±3,48) -10,6±4,14	19,6 (±9,06) -6,92±9,47	13,2 (±3,63) -0,075±5,21
P	< 0,01	<0,01	>0,2	>0,2
P ₁	>0,2	>0,2	>0,2	<0,05

Примечание: P – вероятность случайности различий с показателями «до лечения». P₁ – то же с показателем в группе СД2.

В таблице 5 приведено содержание цитокинов воспаления в крови у больных ИБС с явлениями МС и СД2 после лечения МФ.

Данные таблицы 5 свидетельствуют о резком снижении уровня всех цитокинов воспаления (ИЛ-8 не достоверно) после одомесячного приема метформина на фоне терапии ИБС метформином. Так, у больных СД2 уровень ИЛ-1β снизился на 51%, ИЛ-6 – на 53%, ИЛ-8 – на 35% (не достоверно), ФНО -α – на 43%. У больных МС без СД2 также значительно снизились эти показатели в пределах 30-40% кроме уровня

ФНО- α . который в этой группе не изменился. Эти данные указывают на мощное противовоспалительное действие метформина на фоне комплексного лечения ИБС, как у лиц с СД2. так и у больных МС без СД2.

Обсуждение результатов

Метформин в настоящее время является препаратом первой линии в лечение СД2. При этом основное внимание эндокринологов сосредоточено на его гипогликемизирующем эффекте. Привлекает также его известный эффект в

отношении снижения массы тела за счет внутриабдоминального жира, что является важным фактором борьбы с МС и инсулинорезистентностью, лежащей в основе развития, как МС, так и СД2. Молекулярный механизм этих эффектов остается непонятным [4].

Наше исследование демонстрирует, что основным действием метформина является не гипогликемизирующий эффект и не снижение массы внутриабдоминального жира, а мощное противовоспалительное действие.

Драматическое падение уровня цитокинов воспаления на фоне относительно незначительного, статистически не значимого эффекта в отношении гликемии и двухпроцентного снижения массы тела, как нам кажется, ставит механизм действия метформина «с головы на ноги». То, что сейчас считается «плейотропным» эффектом этого препарата, по-видимому, следует считать его основным действием.

Это утверждение возвращает нас к дискуссии о молекулярных механизмах развития инсулинорезистентности. В настоящее время можно считать доказанным, что в основе ИР лежит гиперактивация иммунной системы, в первую очередь ее моноцитарно-макрофагального звена, под влиянием всех патогенных, стрессирующих факторов [6]. Это приводит к развитию системного вялотекущего воспалительного процесса с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, что мы видим в нашем исследовании, как у больных ИБС без СД2, так, и в еще большей степени, при наличии СД2. Доказано, что цитокины воспаления, в частности, ФНО- α , блокируют сигнальные пути инсулина в чувствительных к нему клетках на пострецепторном уровне, что и вызывает ИР [7]. Компенсаторная гиперпродукция инсулина приводит к гиперинсулинемии, что в нашем исследовании отражается в повышении уровня С-пептида, как известно, секретирующегося в эквиволярных с инсулином количествах. Пока сохраняется баланс между гиперинсулинемией и ИР тканей, сохраняется состояние эугликемии, что создает впечатление ложного благополучия, хотя системное воспаление оказывает свое разрушительное действие, в частности, стимулируя развитие атеросклероза, ИБС, артериальной гипертензии, болезней почек, легких и опухолевых процессов, а также самого процесса старения [1]. Развитие стойкой гипергликемии (СД2) — качественный скачок, включающий дополнительные механизмы патологии.

Мощный противовоспалительный эффект метформина ставит его в один ряд со статинами и глитазонами, как современными средствами борьбы с системным воспалением.

Особый интерес представляет изучение молекулярного механизма действия этих препаратов. По современным данным, воспалительная реакция макрофагов находится под контролем ядерных транскрипционных факторов, в частно-

сти, ядерного фактора каппа В (NF κ B). По данным, полученным в нашей лаборатории, противовоспалительный эффект глитазонов и статинов, по крайней мере, частично, реализуется путем активации ядерных транскрипционных факторов — рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом-гамма (PPAR γ), находящихся в антагонистических отношениях с NF κ B [7]. В этом плане действие метформина предстоит изучить.

Выводы

1. Лечение больных ИБС с МС метформином в дозе 0,5 два раза в сутки на фоне стандартной терапии, содержащей нитраты, бета-блокаторы, ацетилсалицилат и 10 мг аторвастатина, приводит в течение месяца к снижению ИМТ на 2,2%, окружности талии на 2,7%, Hb_{A1C} на 5,4%, С-пептида на 20,3%, более значительному в группе больных с сахарным диабетом 2 типа.

2. В обеих группах больных ИБС и МС как с наличием СД2, так и без СД2 добавление метформина к стандартной терапии ИБС вызывает резкое падение уровня ИЛ-1 (на 51%). ИЛ-6 (на 53%), ИЛ-8 (на 35%), ФНО- α (на 42%).

3. Полученные данные свидетельствуют о ведущей роли противовоспалительного эффекта метформина в его влиянии на течение МС и СД2 у больных ИБС.

Литература

1. Кайдашев І.П. Аторвастатин та розглітазон індукують апоптоз моноцитів/макрофагів крові: роль поліморфізму гена PPAR γ / І.П.Кайдашев, О.М.Расін, М.В.Микитюк, М.С.Расін // Ліки. - 2007. - №3-4. - С.55-61.
2. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [І.П.Кайдашев, Л.В. Беркало, Бобович О.В та ін.]. -Полтава : Полімет, 2003. - 320 с.
3. 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.
4. Мамедов М.Н. Значимість метаболічного синдрому в клінічній практиці: діагностичні основи і шляхи медикаментозної корекції / М.Н.Мамедов // Новини медицини і фармації. - 2007. - №10. - С.16-17.
5. Маньковский Б.М. Ефективність лікування пацієнтів з сахарним діабетом 2-го типу: результати проспективного дослідження TARGET-CONTROL / Б.М.Маньковский // Ліки України. - 2009. - №10 (136). - С.13-21.
6. Расін А.М. Функціональний стан моноцитів/макрофагів крові чоловіків з метаболічним синдромом та різними генетичними варіантами гена PPAR γ / А.М.Расін // Проблеми екології та медицини. - 2007. - Т.11, №5-6. - С. 9-14.
7. Расін О.М. Молекулярні механізми протизапальної дії глітазонів та статинів: роль PPAR- γ / О.М. Расін, І.П. Кайдашев, М.С. Расін // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2007. - №6 (12). - С. 71-76.
8. 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.
9. 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 / S.M. Grundy, H.B. Jr.Brewer, J.Cleeman // Circulation. - 2004. - V. 109. - P. 433-438.
10. Protosaltis I. Metabolic syndrome and its components as predictors of all-cause mortality and coronary heart disease in type 2 diabetic patients / I.Protosaltis, G.Nikopoulos, E.Dimou // Atherosclerosis. - 2006. - V.54. - P.23-31.
11. 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 / S.M.Grundy, H.B. Jr.Brewer, J.Cleeman // Circulation. - 2004. - V. 109. - P. 433-438.

Реферат

МЕТФОРМІН ЗНИЖУЄ РІВЕНЬ ЦИТОКИНІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ ІХС З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Лавренко А.В.

Ключові слова: метаболічний синдром, цукровий діабет, інсулінорезистентність, метформін, ішемічна хвороба серця.

Додавання метформіну в дозі 0,5 двічі в добу на фоні стандартної терапії, що містить нітрати, бета-блокатори, ацетилсаліцилат і 10 мг аторвастатину, приводить протягом місяця до зниження у хворих ішемічною хворобою серця з метаболічним синдромом ІМТ на 2,2%, кола талії на 2,7%, HbA1C на 5,4%, С-пептиду на 20,3%, значнішому в групі хворих з МС і цукровим діабетом 2 типу. В обох групах хворих ІХС і МС, як з наявністю ЦД2, так і без ЦД2 терапія метформіном викликає різке падіння рівня ІЛ-1 (на 51%), ІЛ-6 (на 53%), ІЛ-8 (на 35%), ФНО-а (на 42%). Отримані дані свідчать про провідну роль протизапального ефекту метформіну в його впливі на перебіг МС і ЦД2 у хворих на ІХС.

Summary

METFORMIN REDUCES INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND CONCOMITANT METABOLIC SYNDROME AND DIABETES MELLITUS

Lavrenko A.B.

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus, insulin resistance, metformin, coronary artery disease.

Intake of metformine in a dose 0,5 twice a day against the background of standard therapy which includes nitrates, beta-blockers, acetylsalicylates and 10 mg of atorvastatine results in the lowering of body wt index on 2,2%, waist circumference on 2,7%, HbA1C on 5,4%, C-peptide on 20,3% in the group of patients with coronary artery disease (CAD) and concomitant metabolic syndrome that is more considerable then in patients with CAD and diabetes mellitus 2 type. Both groups demonstrate sudden drop of IL-1 (on 51%), IL-6 (on 53%), IL-8 (on 35%), and TNF-a (on 42%) due to metformin. Our findings testify to the leading role of anti-inflammatory effect of metformine and its influence on the course of metabolic syndrome and diabetes mellitus in patients with CAD.

УДК 616.831-005.1-056.5

Литвиненко Н.В., Дельва М.Ю., Дельва І.І.

КЛІНІКО-НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ НЕЛАКУНАРНИХ ГЕМІСФЕРАЛЬНИХ ІНСУЛЬТІВ У ОСІБ З ОЖИРІННЯМ

ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

Метою дослідження було вивчення клінічних особливостей первинних ішемічних нелакунарних гемісферальних інсультів в залежності від нейровізуалізаційних морфометричних характеристик вогнищового ураження головного мозку у пацієнтів з аліментарним ожирінням при відсутності цукрового діабету. Для дослідження було відібрано три групи по 40 пацієнтів: пацієнти з нормальною вагою, пацієнти з абдомінальним типом ожиріння та пацієнти з неабдомінальним (стежново-сідничним) типом ожиріння. Кожна група, в залежності від розмірів ішемічного церебрального ушкодження, складалася з двох підгруп по 20 пацієнтів: в першій підгрупі об'єми інфарктів мозку були в межах 10-20 см³, в другій підгрупі – в межах 20-30 см³. Виявлено, що при поширеності ішемічного церебрального пошкодження від 20 до 30 см³, особи з аліментарним ожирінням (особливо виразно з його абдомінальним типом) протягом гострого періоду інсультів мають більш важкий клінічний перебіг захворювання згідно шкали NIHSS з повільнішим регресом неврологічної симптоматики, з частішим розвитком інфекційних ускладнень та гіпертермії. Ці клінічні особливості в кінцевому результаті ведуть до більш тривалого терміну госпіталізації та до формування більш вираженого функціонального дефекту згідно модифікованої шкали Ренкіна при ішемічних інсультах у пацієнтів з ожирінням.

Ключові слова: аліментарне ожиріння, ішемічний інсульт, нейровізуалізація, клінічний перебіг.

Дане дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія” „Оптимізація та патогенетичне обґрунтування методів діагностики і лікування судинних та нейродегенеративних захворювань нервової системи з урахуванням клініко-гемодинамічних, гормональних, метаболічних, генетичних та імунно-запальних чинників” (номер державної реєстрації 0111U006303).

Вступ

Аліментарне ожиріння є незалежним від інших цереброваскулярних факторів ризику вагомим чинником розвитку ішемічних інсультів [10]. Крім того, ожиріння безпосередньо впливає на перебіг ішемічних цереброваскулярних подій та істотно його модифікує. Є повідомлення, що при ішемічних інсультах пацієнти з ожирінням мають повільніше відновлення неврологічного дефіциту, ніж особи з нормальною масою тіла, що по-

довжує термін госпіталізації [9]. З іншого боку, нами в попередніх роботах продемонстровано, що в осіб з абдомінальним типом ожиріння об'єми нелакунарних гемісферальних інсультів значно більші, ніж в осіб з нормальною вагою [1]. Однак для більш повного розуміння особливостей перебігу ішемічних інсультів в осіб з різними типами ожиріння необхідно детальніше проаналізувати взаємозв'язки між нейровізуалізаційними та клінічними характеристиками захворювання.

Мета дослідження

Вивчення клінічних особливостей первинних ішемічних нелакунарних гемісферальних інсультів в залежності від нейровізуалізаційних морфометричних характеристик вогнищевих уражень головного мозку у пацієнтів з аліментарним ожирінням при відсутності цукрового діабету.

Об'єкт та методи дослідження

В дослідження включено пацієнтів обох статей, віком 58-69 років, з нелакунарними (атеротромботичними та кардіоемболічними) гемісферальними інсультами, що були госпіталізовані в неврологічне відділення 1-ї МКЛ м. Полтави протягом першої доби від початку захворювання. Усі пацієнти не мали цукрового діабету, а також свідчень з медичної документації про раніше перенесені інсульти.

Вага тіла пацієнтів вимірювалася механічними вагами при госпіталізації або при покращенні стану тяжких хворих, в деяких випадках – зі слів родичів пацієнта. За допомогою сантиметрової стрічки вимірювали окружність талії (посередині відстані між краєм реберної дуги і гребенем стегнової кістки) та окружність стегон (на рівні великих відростків стегнових кісток). На основі антропометричних даних вираховували індекс маси тіла (ІМТ) – співвідношення ваги тіла (в кілограмах) до квадрату зросту пацієнта в (метрах). Характер розподілу підшкірної жирової клітковини визначали співвідношенням окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС). Нормальна маса тіла вважалася при ІМТ-18,5-24,9 кг/м². Ожиріння фіксувалося при ІМТ≥30 кг/м² [11]. Абдомінальний тип ожиріння діагностувався при умові ОТ/ОС>0,9 у чоловіків та>0,85 у жінок [11].

Діагноз інсульту був верифікований за допо-

могою рентгенівської комп'ютерної томографії (РКТ) або магнітної резонансної томографії (МРТ) головного мозку. Нелакунарні підтипи інсульту встановлювалися згідно критеріїв TOAST [2]. МРТ дослідження виконувалося на апараті Signa Profile (напруженість магнітного поля 0,2 Тесла) з отриманням зрізів головного мозку в сагітальній, аксіальній та фронтальній площинах. РКТ дослідження проводилося на апараті HI SPEED CT/E (DUAL) GE, використовувались зрізи 4 мм. Об'єм інфаркту мозку обчислювали на T-2 МРТ та РКТ зображеннях за формулою еліпсоїда: $V=4/3\pi\times\frac{1}{2}A\times\frac{1}{2}B\times\frac{1}{2}C$ (см³), де А – найбільший діаметр вогнища інфаркту в аксіальній площині; В – діаметр, перпендикулярний А; С – вертикальний діаметр ішемічного вогнища [4].

Для дослідження було відібрано три групи по 40 пацієнтів: пацієнти з нормальною вагою, пацієнти з абдомінальним типом ожиріння та пацієнти з неабдомінальним (стегново-сідничним) типом ожиріння. Кожна група, в залежності від розмірів ішемічного церебрального ушкодження, складалася з двох підгруп по 20 пацієнтів: в першій підгрупі об'єми інфарктів мозку були в межах 10-20 см³, в другій підгрупі – в межах 20-30 см³.

Аналіз клінічного перебігу інсультів проводили за шкалою інсультів Американського Національного інституту здоров'я (NIHSS) під час госпіталізації, на 5-у та 10-у доби перебування у відділенні. Функціональні наслідки захворювання досліджувалися на момент виписки зі стаціонару за модифікованою шкалою Ренкіна (МШР).

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням пакету програм Statistika Excel. Достовірність значень визначали за t-критерієм Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Таблиця 1
Динаміка клінічних показників в гострому періоді нелакунарних ішемічних інсультів в залежності від об'ємів інфаркту мозку (М±m)

Об'єм інфаркту мозку, см ³	Кількість балів за шкалою NIHSS					
	10-20			20-30		
Доба після інсульту	1-а	5-а	10-а	1-а	5-а	10-а
Пацієнти з нормальною вагою	8,1±0,9	4,6±0,8	3,4±0,6	13,5±1,1	7,8±1,0	5,3±0,8
Пацієнти з абдомінальним ожирінням	7,6±0,8	6,3±0,7	5,0±0,8	12,8±1,0	11,0±0,9*	9,1±1,1*
Пацієнти з неабдомінальним ожирінням	8,4±1,0	5,5±0,9	4,6±0,7	13,3±1,1	10,2±1,1	9,3±1,2*

* - достовірна різниця (p<0,05) в порівнянні з пацієнтами, що мають нормальну вагу тіла.

З таблиці 1 видно, що в усіх групах спостереження виразність клінічної симптоматики згідно шкали NIHSS на момент госпіталізації прямо залежить від розміру ураження мозкової тканини. Як відомо, об'єм церебрального ушкодження є однією з визначальних детермінант клінічного перебігу інсультів та вираженості неврологічного дефіциту [7]. Але, в групі пацієнтів з розмірами інфарктів мозку від 20 до 30 см³, регрес неврологічної симптоматики при обох типах ожиріння (особливо виразно при абдомінальному типі) достовірно більш повільніший ніж у пацієнтів з нормальною вагою. Цей феномен може поясню-

ватися вторинним церебральним постішемічним пошкодженням (пов'язані з абдомінальним ожирінням зміни включають в себе порушення ендогенної фібринолітичної активності, гіперглікемію, ендотеліальну дисфункцію, прозапальний стан – кожний з цих станів може утруднювати процеси артеріальної реканалізації та посилювати постішемічне пошкодження речовини мозку [3]), уповільненням нейропластичних процесів (у пацієнтів з абдомінальним типом ожиріння спостерігаються більш виражені нейровізуалізаційні морфометричні ознаки зовнішньої та внутрішньої церебральної атрофії [1]), розвитком різноманіт-

них ускладнень під час гострого періоду інсультів, супутньою соматичною поліорганною патологією, порушенням системної та церебральної гемодинаміки та можливим обмеженням адекватних реабілітаційних заходів у пацієнтів з аліментарним ожирінням.

Внаслідок порівняно малої кількості спостережень при вивченні ускладнень ми поєднали в одну групу інфекційні процеси (пневмонії та інфекції сечовивідних шляхів).

Таблиця 2.

Частота ускладнень в гострому періоді нелакунарних гемісферальних інсультів в залежності від об'ємі інфаркту мозку

Ускладнення	інфекційні		гіпертермія	
	10-20	20-30	10-20	20-30
Об'єм інфаркту мозку, см ³				
Пацієнти з нормальною вагою	-	5%	-	10%
Пацієнти з абдомінальним ожирінням	-	15%	10%	25%
Пацієнти з неабдомінальним ожирінням	5%	15%	-	10%

Таблиця 2 показує, що при більших розмірах церебрального ішемічного ушкодження (20-30 см³) частіше зустрічаються інфекційні ускладнення. Одним з факторів ризику виникнення інфекційних ускладнень та розвитку імуносупресії в гострому періоді інсультів є клінічна важкість інсульту та величина ураження тканини мозку [5, 6]. У пацієнтів з інфарктами мозку об'ємом 20-30 см³ частіше розвивається гіпертермія, що може бути одним з відображень системної запальної відповіді внаслідок більш значного ішемічного пошкодження тканини мозку. Крім того, у пацієнтів з абдомінальним типом ожиріння частіше спостерігається гіпертермія незалежно від роз-

мірів інфаркту мозку. Цей факт може бути одним з проявів більш вираженої системної запальної реакції при ішемічних інсультах у пацієнтів з аліментарним ожирінням. Як відомо, ожиріння асоціюється з хронічним системним запаленням, а останнє може істотно модулювати постішемічне імуні-запальне ураження мозкової тканини [8].

В свою чергу, ускладнення в гострому періоді інсультів можуть збільшувати первісне церебральне пошкодження, уповільнювати нейропластичні процеси та обмежувати адекватні реабілітаційні заходи, що веде до більш повільного регресу неврологічної симптоматики та формування більш вираженого функціонального дефекту.

Таблиця 3

Середній термін госпіталізації в залежності від об'ємі нелакунарних гемісферальних інфарктів мозку (M±m)

Середній термін госпіталізації (добы)		
Об'єм інфаркту мозку, см ³	10-20	20-30
Пацієнти з нормальною вагою	10,9±0,4	12,1±0,4*
Пацієнти з абдомінальним ожирінням	11,5±0,3	13,2±0,3* ●
Пацієнти з неабдомінальним ожирінням	11,3±0,4	12,5±0,3*

* - достовірна різниця ($p < 0,05$) при порівнянні пацієнтів з різними об'ємами інфарктів мозку.

● – достовірна різниця ($p < 0,05$) при порівнянні з пацієнтами, що мають нормальну вагу.

Таблиця 3 демонструє, що більші розміри церебрального інфаркту потребують достовірно довшіх термінів перебування в стаціонарі. Це пояснюється більш важким клінічним перебігом захворювання при більших об'ємах церебрального ішемічного пошкодження (див. таблиці 1 та 2). Крім того, у пацієнтів з абдомінальним типом

ожиріння при розмірах інфарктів мозку в межах 20-30 см³, спостерігається достовірне подовження терміну госпіталізації. Цей факт є узгальнюючим клінічним наслідком повільнішого регресу неврологічної симптоматики та частішого розвитку різноманітних ускладнень в осіб з абдомінальним типом ожиріння.

Таблиця 4

Розподіл пацієнтів згідно даних МШР в залежності від об'ємі інфаркту мозку

Групи пацієнтів	Об'єм інфаркту мозку, см ³					
	10-20			20-30		
	Кількість балів за МШР			Кількість балів за МШР		
	0-1	2-3	4-5	0-1	2-3	4-5
з нормальною вагою	35%	65%	-	15%	75%	10%
з абдомінальним ожирінням	30%	70%	-	5%	70%	25%
з неабдомінальним ожирінням	30%	65%	5%	15%	60%	25%

З таблиці 4 видно, що у пацієнтів з об'ємами інфарктів мозку від 20 до 30 см³ частіше зустрічаються випадки з грубим або вираженим порушенням життєдіяльності (4-5 балів за МШР). Це є наслідком більш вираженого неврологічного дефіциту при більших розмірах інсультів. Крім того, в умовах однакового розміру церебрального пошкодження, пацієнти з ожирінням рідше виписуються зі стаціонару з повним відновленням функції або з відсутністю істотних порушень життєдіяльності (0-1 бал за МШР), тоді як значно частіше у них спостерігається грубе та виражене порушення життєдіяльності або потреба в по-

стійному сторонньому догляді (4-5 балів за МШР) в порівнянні з пацієнтами, що мають нормальну вагу. Цей феномен може бути результатом більш повільного та недостатнього відновлення неврологічного дефіциту, а також більш частого розвитку різноманітних ускладнень при ішемічних нелакунарних гемісферальних інсультах у пацієнтів з аліментарним ожирінням.

Висновки

При однакових нейровізуалізаційних характеристиках церебральних інфарктів, в осіб з аліментарним ожирінням (особливо виразно при

його абдомінальному типі) інсульти мають більш важкий клінічний перебіг з повільнішим регресом неврологічної симптоматики, більш частим розвитком гіпертермії, що веде до більш тривалого терміну госпіталізації та формування більш вираженого функціонального дефекту.

Перспективи подальших досліджень

Необхідні наступні дослідження для ідентифікації патофізіологічних механізмів що лежать в основі більш важкого клінічного перебігу ішемічних інсультів в осіб з абдомінальним типом ожиріння при умовно однакових нейровізуалізаційних характеристиках церебрального ішемічного пошкодження.

Література

1. Литвиненко Н.В. Нейровізуалізаційні морфометричні характеристики головного мозку в гострому періоді ішемічних інсультів в осіб з ожирінням / Н.В. Литвиненко, М.Ю. Дельва, Н.С. Пилипенко [та ін.] // Вісник проблем біології та медицини. – 2011. – Вип.2, Т.1. – С. 117-119.
2. Adams J. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / J. Adams, B. Bendixen, L. Kappelle [et al.] // Stroke. – 1993. – V. 24. – P. 35-41.

3. Arenillas J. The Metabolic Syndrome and Stroke. Potential Treatment Approaches / J. Arenillas M. Moro A. Davalos // Stroke. – 2007. – V. 38. – P. 2196-2203.
4. Broderick J.P. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality / J.P. Broderick T.G. Brott J.E. Duldner [et al.] // Stroke. – 1993. – V. 24. – P. 987-993.
5. Davenport R.J. Complications after acute stroke / R.J. Davenport, M.S. Dennis, I. Wellwood [et al.] // Stroke. – 1996. – V. 27. – P. 415-420.
6. Hug A. Infarct volume is a major determiner of post-stroke immune cell function and susceptibility to infection / A. Hug, Dalpke A., Wieczorek N. [et al.] // Stroke. – 2009. – V. 40. – P. 3226-3232.
7. Johnston K.C. A Predictive Risk Model for Outcomes of Ischemic Stroke / K.C. Johnston, A.F. Connors D.P., Wagner [et al.] // Stroke. – 2000. – V. 31. – P. 448-455.
8. McColl B.W. Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke / B.W. McColl, S.M. Allan, N.J. Rothwell // Neuroscience. – 2009. V. 158 (3). – P. 1049-1061.
9. Razinia T. Body Mass Index and Hospital Discharge Outcomes After Ischemic Stroke / T. Razinia; J. Saver, D. Liebeskind [et al.] // Archive of Neurology. – 2007. – V. 64, №3. – P. 388-391.
10. Strazzullo P. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants / P. Strazzullo, L. D'Elia, G. Cairella [et al.] // Stroke. – 2010. – V. 41. – P. 418-426.
11. World Health Organization. Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications / Report of a WHO consultation // Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva World Health Organization; (publ.no.WHO/NCD/NCS/99.2).

Реферат

КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОСТРОГО ПЕРИОДА НЕЛАКУНАРНЫХ ГЕМИСФЕРАЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОВ У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ

Литвиненко Н.В., Дельва М.Ю., Дельва И.И.

Ключевые слова: алиментарное ожирения, ишемический инсульт, нейровизуализация, клиническое течение.

Целью исследования было изучение клинических особенностей первичных ишемических нелакунарных гемисферальных инсультов в зависимости от нейровизуализационных морфометрических характеристик очагового поражения головного мозга у пациентов с алиментарным ожирением при отсутствии сахарного диабета. Для исследования были отобраны три группы по 40 пациентов: пациенты с нормальным весом, пациенты с абдоминальным типом ожирения и пациенты с неабдоминальным (бедренно-ягодичным) типом ожирения. Каждая группа, в зависимости от размеров ишемического церебрального повреждения, состояла из двух подгрупп по 20 пациентов: пациенты первой подгруппы имели объем инфарктов мозга в пределах 10-20 см³, второй подгруппы - в пределах 20-30 см³. Обнаружено, что при распространенности ишемического церебрального повреждения от 20 до 30 см³, лица с алиментарным ожирением (особенно выражено при его абдоминальном типе) в течение острого периода инсульта имеют более тяжелое клиническое течение заболевания согласно шкалы NIHSS с более медленным регрессом неврологической симптоматики, с более частым развитием инфекционных осложнений и гипертермии. Эти клинические особенности в конечном результате ведут к более длительному сроку госпитализации и формированию более выраженного функционального дефекта согласно модифицированной шкалы Рэнкина при ишемических инсультах у пациентов с ожирением.

Summary

CLINICAL AND NEUROIMAGING CHARACTERISTICS OF ACUTE PERIODS OF NON-LACUNAR HEMISPHERIC STROKES IN OBESE PERSONS

Lytvynenko N.V., Delva M.Yu., Delva I. I.

Key words: alimentary obesity, ischemic stroke, neuroimaging, clinical course.

The research was aimed to study the clinical features of primary ischemic non-lacunar hemispheric strokes according to morphometric neuroimaging characteristics of focal brain damage in patients with alimentary obesity who didn't have diabetes mellitus. There were selected three groups of 40 patients: patients with normal weight, patients with abdominal type of obesity and patients with non-abdominal (femoral-sciatic) type of obesity. Each group depending on the size of ischemic cerebral injury, consisted of two subgroups with 20 patients: patients of first subgroup had a volume of brain infarction within 10-20 cm³, the second subgroup - within 20-30 cm³. We found that obese patients (especially with abdominal type of obesity), who had volumes of cerebral infarcts within 20-30 cm³, were characterized with more severe clinical course of disease according to the NIHSS scale, with slower regression of neurological symptoms, with more frequent developing of infectious complications and hyperthermia. These clinical features eventually led to a longer period of hospital staying and to a more pronounced functional defect according to the modified Rankin scale of the ischemic strokes in obese patients.

УДК: [616.611-002+616.61-002.17]:[616.594+616.152]-074:577.118

Одинець Ю.В., Головачова В.О., Зовський В.М.

ДІАГНОСТИКА СТАНУ МАКРО- ТА МІКРОЕЛЕМЕНТІВ КРОВІ ТА ВОЛОССЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ ТА ІНТЕРСТИЦІАЛЬНИЙ НЕФРИТ

Харківський національний медичний університет, Харків

З метою удосконалення ранньої діагностики гломерулонефриту та інтерстиціального нефриту у 65 дітей вивчений вміст макро- та мікроелементів у крові та волоссі спектрометричним методом. Проведене дослідження виявило, що розвиток і прогресування гломерулонефриту та інтерстиціального нефриту у дітей супроводжується порушеннями макро- та мікроелементного складу крові та волосся.

Ключові слова: мікроелементи, кров, волосся, гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, діти

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами: робота виконана відповідно до комплексної науково-дослідницької роботи кафедр педіатрії Харківського національного медичного університету за темою: «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (номер держреєстрації 0105U002756).

Актуальність даної теми обумовлена не тільки поширеністю захворювань нирок у дітей в сучасних умовах, а також збільшенням хронізації процесу, схильністю до рецидивів та інвалідизації дитячого населення [1, 2]. У вчених вже не викликає сумніву, що більшість неінфекційних захворювань мають хімічне походження та розвиваються через дефіцит, надлишок або дисбаланс макро- та мікроелементів в організмі [3, 4, 5].

Завдяки великому функціональному резерву нирок, навіть тяжкі порушення, що спричиняють ксенобіотики, можуть не супроводжуватися клінічними проявами [6, 7, 8, 9]. Традиційні методи обстеження доволі часто не виявляють захворювань нирок, не дозволяють прогнозувати їх наслідки для здоров'я хворого [10].

Мета дослідження

Удосконалення ранньої діагностики гломерулонефриту та інтерстиціального нефриту шляхом вивчення макро- та мікроелементного складу крові та волосся дітей.

Матеріали та методи дослідження

Для аналізу макро- та мікроелементного складу крові та волосся нами обстежено 65 дітей у віці від 1 року до 18 років, з яких 44 – хворі на гломерулонефрит (ГН), 21 – на інтерстиціальний нефрит (ІН) та 34 практично здорових дітей, які склали контрольну групу.

Верифікація діагнозів проводилася на основі ретельного клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворих за загальноприйнятими методиками відповідно протоколу [11, 12].

Обстеження макро- та мікроелементів (калій, натрій, кальцій, магній, цинк, мідь, залізо, марганець, нікель, свинець) у біологічних середовищах проведено спектрометричним методом [13] з використанням атомно-абсорбційного спектрофотометра «Сатурн».

Всі отримані цифрові дані оброблені статистичними методами дослідження [14].

Результати та їх обговорення

Нами обстежено 44 дитини, хворих на ГН, з них 23 дитини (52,3%), хворі на гострий, а 21 (47,7%) дитина – хвора на хронічний ГН. Серед хворих на гострий ГН 9 дітей (39,1%) мали нефритичний синдром (НіС), 5 хворих (21,7%) – нефротичний синдром (НоС), 8 хворих (34,8%) – ізольований сечовий синдром (ІСС) та 1 хворий (4,4%) – нефротичний синдром, з гематурією та гіпертензією (НГГ). Серед хворих на хронічний ГН 15 дітей (71,4%) мали гематуричну форму (ГемФ), 5 дітей (23,8%) – нефротичну форму (НоФ) та 1 хворий (4,8%) – змішану форму захворювання.

Хворі на гострий і хронічний ГН були поділені на 2 групи: 1 групу склали 12 дітей, хворих на НоС, НГГ ГН і НоФ, змішану форми ХГН, 2 групу – 32 хворих на НіС, ІСС ГН, а також ГемФ ХГН. Діти були обстежені двічі: 44 дитини в періоді початкових проявів гострого або загострення хронічного ГН (1 період) та 14 дітей, в динаміці, в періоді зворотного розвитку гострого, часткової або повної ремісії хронічного ГН (2 період).

Початок захворювання 31,8% дітей зв'язували з перенесеною напередодні респіраторною вірусною інфекцією, 20,9% дітей – з ангіною або загостренням хронічного тонзиліту. На фоні сенсibiliзації організму захворювання реєстрували у 9,3% обстежених, герпетичної інфекції – у 2,3% хворих. Етіологічний фактор захворювання не вдалося встановити у 57,5% випадків ГН та у 6,8% – ХГН. Серед обстежених 52,3% дітей хворіли на ГН до 3 місяців, 42,9% дітей хворіли від 3-х місяців до 5 років, а 57,1% дітей страждали на ГН більш, ніж 5 років.

Аналіз ante- та інтранатального періодів показав, що у матерів 22,7% дітей відмічалася патологія перебігу вагітності (гестози 1 та/або 2 половини, загроза переривання та ін.), а у 25% – патологія пологів (асфіксія, родові травми, стимульовані). Більш ніж половина обстежених дітей (59,1%) знаходилися на ранньому штучному вигодовуванні раніше, ніж з 4-місячного віку.

Обстежена 21 дитина у віці від 1 до 18 років,

хворих на ІН, токсико-метаболічний варіант, в активній стадії захворювання, із них 9 дітей (42,9%) хворі на гострий, 12 дітей (57,1%) – на хронічний ІН. 15 дітей обстежені в динаміці захворювання, в неактивній стадії.

У 5 дітей (23,8%) початок захворювання зв'язували з перенесеною напередодні гострою респіраторною вірусною інфекцією, пневмонією або ангіною, у двох дітей (9,5%) маніфестації ІН передували розвиток гемолітико-уремічного синдрому, у однієї дитини (4,8%) ІН розвивався на фоні прийому антибактеріальних препаратів (гентаміцину). У інших дітей (61,9%) виявити етіологічний фактор не вдалося. Серед супутньої патології у 5 дітей (23,8%) діагностовано прояви різних форм недиференційованої сполучнотканинної дисплазії, у 2 дітей (9,5%) – захворюван-

ня шлунково-кишкового тракту, у 2 дітей (9,5%) – пієлоектазію. 5 дітей (23,8%) мали хронічні вогнища інфекції (хронічний тонзиліт, карієс зубів, аденоїдні вегетації II-III ст.).

В анамнезі життя у 12 хворих (57,1%) спостерігалися часті респіраторні захворювання, у 10 дітей (47,6%) – високий інфекційний індекс, у 8 дітей (38,1%) – обтяжена спадковість за патологією нирок. Звертає на себе увагу те, що у матерів 10 дітей (47,6%) відмічалася патологія вагітності, а у 33,3% випадків – патологія пологів. У 15 дітей (71,4%) констатовано раннє переведення на штучне вигодовування раніше, ніж у 4-місячному віці.

Склад макро- та мікроелементів крові та волосся хворих на ГН представлений у табл. 1, 2.

Таблиця 1
Вміст окремих макро- та мікроелементів у сироватці крові дітей, хворих на гострий та хронічний гломерулонефрит (M±m)

Показники	Норма, n=34	Групи обстежених			
		ГН			
		1 група		2 група	
		1 період, n=7	2 період, n=5	1 період, n=12	2 період, n=7
K, ммоль/л	3,87±0,16	3,94±0,17	4,08±0,14	4,18±0,21	4,07±0,15
Na, ммоль/л	143,16±3,35	132,72±1,77 p1<0,02	140,1±1,7	137,69±2,66	140,21±1,88
Ca, ммоль/л	2,53±0,06	2,25±0,13	2,35±0,12	2,05±0,09 p1<0,001	2,15±0,11 p1<0,02
Mg, ммоль/л	0,83±0,05	0,9±0,07	0,95±0,05	0,79±0,1	0,68±0,08
Zn, мкмоль/л	27,17±0,75	21,39±1,35 p1<0,01 p2<0,02	19,61±0,73 p1<0,001	15,86±1,81 p1<0,001	17,94±2,47 p1<0,01
Cu, мкмоль/л	17,88±0,79	21,49±2,96	21,54±1,47	24,44±2,29 p1<0,02	25,03±2,8 p1<0,02
Fe, мкмоль/л	17,93±0,48	18,96±0,5	19,96±0,57 p1<0,02 p2<0,02	18,08±0,62	18,31±0,56
Mn, мкмоль/л	0,21±0,01	0,21±0,02	0,22±0,02	0,21±0,02	0,2±0,02

Примітки: тут і далі 1. K – калій; 2. Na – натрій; 3. Ca – кальцій; 4. Mg – магній; 5. Zn – цинк; 6. Cu – мідь; 7. Fe – залізо; 8. Mn – марганець; 9. p1 – вірогідність ознаки стосовно показників здорових дітей; 10. p2 – вірогідність ознаки стосовно показників хворих дітей, 2 групи

Таблиця 2
Вміст окремих макро- та мікроелементів волосся у дітей, хворих на гострий та хронічний гломерулонефрит (M±m, мкг/г)

Показники	Норма, n=14	Групи обстежених			
		ГН			
		1 група		2 група	
		1 період, n=7	2 період, n=5	1 період, n=12	2 період, n=7
K	319,4±21,6	361,6±29,3	352±29,1	349,9±27,0	324,2±23
Na	604,3±27,7	626,6±54,3	595,8±8,1	647,4±35,2	653±37,8
Ca	2437,4±142	2790,4±280,7	3132±241,3 p1<0,02	3168,3±296,8 p1<0,05	3110±309,8 p1<0,05
Mg	131,9±6,12	126,6±6,51	122,9±4,47	122,8±9,45	117,2±8,01
Zn	148,4±10	172,7±4,1 p1<0,05	172,5±4,47 p1<0,05	185,3±6,69 p1<0,02	184,2±10,8 p1<0,02
Cu	8,3±0,48	6,6±2,08	7,4±1,86	6,93±1,14	8,23±1,15
Mn	0,66±0,11	0,86±0,18	0,92±0,14	0,56±0,19	0,61±0,28
Ni	8,1±1,35	9,3±0,95	10,1±1,7	10,6±1,57	10,2±1,72
Pb	0,03±0,02	0,19±0,07 p1<0,05	0,14±0,07	0,25±0,05 p1<0,05	0,25±0,06 p1<0,01
Fe	22,0±1,2	28,7±5,1	23±2,9	20±2,2	21±1,4

Примітки: тут і далі 1. Ni – нікель; 2. Pb – свинець 3. p1 – вірогідність ознаки стосовно показників здорових дітей

Як видно з табл. 1, у дітей, хворих на гострий і хронічний ГН, незалежно від форми та періоду захворювання, спостерігається достовірне ($p<0,01$) зниження цинку у сироватці крові у 1,5 рази у порівнянні з показниками дітей групи контролю, що може бути пов'язано зі збільшенням рівня міді, як антагоніста цинку, в організмі дітей, особливо ($p<0,02$) у хворих на Нис, ІСС ГН та ГемФ ХГН в обох періодах, та дією нікелю та свинцю.

У хворих на Нис, НГГ ГН, НоФ та змішану форму ХГН в періоді активності відмічаються достовірні ($p<0,02$) зміни концентрації цинку крові, порівняно з хворими на Нис, ІСС ГН та ГемФ ХГН, того ж періоду.

У дітей, хворих на Нис, НГГ ГН, НоФ та змішану форму ХГН в 2 періоді захворювання, відмічається збільшення ($p<0,02$) рівню заліза крові. У дітей інших груп концентрація заліза достовірно не відрізняється від норми. Також у дітей, хворих на Нис, НГГ ГН, НоФ та змішану форму ХГН, в 2 періоді спостерігаються зміни рівня заліза крові у порівнянні з хворими на Нис, ІСС ГН та ГемФ ХГН в 2 періоді захворювання.

Достовірне підвищення рівня цинку у волосі (табл. 2) відображає, очевидно, не надлишок його надходження в організм (хоча це можливо при контакті з цинком або при неконтрольованому вживанні препаратів цинку, у тому числі мазей), а порушення обміну речовин, яке призводить до дефіциту та перерозподілу його в організмі.

Зменшення вмісту такого життєво необхідного елементу як цинк, також можна пояснити збільшенням рівня свинцю у волосі дітей майже в 8 разів.

Такі концентрації макро- та мікроелементів хворих на гострий та хронічний ГН, як калій, магній та марганець крові та волосся, а також натрій, мідь та залізо волосся, не відрізняються від показників дітей контрольної групи.

У хворих на гострий та хронічний ІН в активній стадії відмічається зменшення ($p<0,01$) вмісту кальцію сироватки крові та його збільшення у волосі хворих відносно показників у дітей групи контролю (табл. 3, 4).

Зниження рівня магнію сироватки крові у 1,5 рази при хронічному ІН в обох періодах, можливо, зв'язано з підвищенням, хоча й не достовірним, марганцю в організмі, який є антагоністом магнію.

З таблиці 4 видно, що рівень свинцю достовірно ($p<0,05$) підвищений у волосі, токсичною дією якого є заміщення цинку та порушення кальцієвого обміну у хворих на гострий та хронічний ІН. Це пояснює пониження рівню цинку сироватки крові та підвищення його вмісту у волосі хворих у порівнянні з показниками групи контролю. Вміст міді крові, як антагоніста цинку, достовірно ($p<0,05$) підвищений у 1,4 рази у хворих на гострий та хронічний ІН в обох стадіях захворювання.

Таблиця 3
Вміст окремих макро- та мікроелементів у сироватці крові дітей, хворих на гострий та хронічний інтерстиціальний нефрит, токсико-метаболический варіант ($M\pm m$)

Показники	Групи обстежених				
	Норма, n=34	ІН			
		Гострий ІН		Хронічний ІН	
		Активна стадія, n=7	Неактивна стадія, n=6	Активна стадія, n=10	Неактивна стадія, n=8
К, ммоль/л	3,87±0,16	3,87±0,33	3,99±0,2	4,12±0,22	3,95±0,18
Na, ммоль/л	143,16±3,35	135,8±2,25	141±3,0	143,9±3,7	143,5±3,1
Ca, ммоль/л	2,53±0,06	2,19±0,15 $p<0,05$	2,29±0,1	2,04±0,08 $p<0,001$	2,33±0,08
Mg, ммоль/л	0,83±0,05	0,77±0,05	0,76±0,06	0,63±0,04 $p<0,01$	0,59±0,04 $p<0,01$
Zn, мкмоль/л	27,17±0,75	15,61±1,97 $p<0,001$	17,06±3,4 $p<0,02$	18,3±3,28 $p<0,02$	19,9±3,5 $p<0,05$
Cu, мкмоль/л	17,88±0,79	26,4±3,12 $p<0,02$	24,7±2,8 $p<0,02$	24,9±3,14 $p<0,05$	24,9±3,4 $p<0,05$
Fe, мкмоль/л	17,93±0,48	19,67±1,1	19,72±0,9	19,7±1,3	18,8±1,0
Mn, мкмоль/л	0,21±0,01	0,25±0,01	0,24±0,01	0,24±0,01	0,20±0,01

Примітка. p - вірогідність ознаки стосовно показників здорових дітей

Відмічається підвищення вмісту марганцю у волосі хворих на гострий та хронічний ІН. Також певну роль у дефіциті кальцію, цинку та магнію грає, хоча не всюди достовірне, але підвищення рівня нікелю у волосі хворих, особливо у хво-

рих на хронічний ІН в активній стадії, який є одним з небезпечних забруднювачів довкілля. З боку інших елементів крові та волосся у хворих на гострий та хронічний ІН достовірних змін не спостерігалось.

Таблиця 4
Вміст окремих макро- та мікроелементів волосся у дітей, хворих на гострий та хронічний інтерстиціальний нефрит, токсико-метаболический варіант (M±m, мкг/г)

Показники	Групи обстежених				
	Норма, n=14	ІН			
		Гострий ІН		Хронічний ІН	
		Активна стадія, n=7	Активна стадія, n=6	Активна стадія, n=10	Активна стадія, n=8
K	319,4±21,6	310,5±13,1	298,9±9,0	310,1±13,9	316,6±12,0
Na	604,3±27,7	641±39,9	606,2±27,8	589,4±26,0	605,1±12,8
Ca	2437,4±142	3044,3±229,4 p<0,05	2812,3±185	2655,2±150,9	2471,8±115,4
Mg	131,9±6,12	149,5±10,1	144,3±4,6	141,7±7,1	139,6±2,4
Zn	148,4±10	179±5,0 p<0,05	172,7±2,9 p<0,05	173,2±6,3 p<0,05	163,7±6,1
Cu	8,3±0,48	8,6±0,8	8,6±0,9	7,9±0,5	8,2±0,3
Mn	0,66±0,11	0,97±0,2 p<0,05	0,82±0,2	0,97±0,1 p<0,05	0,94±0,05 p<0,05
Ni	8,1±1,35	10,5±1,2	10,8±1,3	11,7±1,05 p<0,05	11,1±0,9
Pb	0,03±0,02	0,12±0,03 p<0,02	0,11±0,05 p<0,05	0,11±0,04	0,13±0,05 p<0,05
Fe	22,0±1,2	25,6±4,7	22,3±1,1	22,2±2,2	21,5±0,5

Примітка. p - вірогідність ознаки стосовно показників здорових дітей

Висновки

1. Проведений аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що ГН та ІН часто розвивалися на несприятливому преморбідному фоні (обтяжена спадковість за захворюваннями сечовивідної системи у батьків хворої дитини, патологічний перебіг вагітності та пологів у матері, раннє переведення на штучне вигодовування до 4-місячного віку та раніше, наявність хронічних вогнищ інфекції).

2. Вивчення макро- та мікроелементного складу крові та волосся дітей, хворих на ГН та ІН, свідчить про необхідність своєчасної корекції даних патологічних станів.

Література

1. Толмачева С.Р. Медико-социальные проблемы детей-инвалидов с хронической патологией / С.Р. Толмачева // Врачебная практика. – 2007. – № 1 (55). – С. 12–15.
2. Mak R. H. Chronic kidney disease in children: state of the art / R. H. Mak // Pediatr. Nephrol. – 2007. – V. 22, № 10. – P. 1687–1688.
3. Al-Ebraheem A. The evaluation of biologically important trace metals in liver, kidney and breast tissue / A. Al-Ebraheem, M.J. Farquharson, E. Ryan // Appl. Radiat. Isot. – 2009. – V. 67, № 3. – P. 470–474.

4. Kiziltas H. Trace element status of chronic renal patients undergoing hemodialysis / H. Kiziltas, S. Ekin, R. Erkok // Biol. Trace Elem. Res. – 2008. – V. 124, № 2. – P. 103–109.
5. Długasze M. Magnesium, calcium and trace elements distribution in serum, erythrocytes, and hair of patients with chronic renal failure / M. Długasze, M. Szopa, J. Rzeszutowski [et al.] // Magnes. Res. – 2008. – V. 21, № 2. – P. 109–117.
6. Friedlander G. Renal functional reserve / G. Friedlander, F. Blanchet, S. Amiel // Toxicol Lett. – 2004. – V. 46. – P. 227–235.
7. Квашина Л.В. Микро- та макроелементний гомеостаз і проблеми дисмікроелементозів в дитячому віці / Л.В. Квашина, В.П. Родіонов, В.В. Рачковська // Актуальные проблемы педиатрии. – 2008. – № 3 (35). – С. 91–95.
8. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / Скальный А.В. – М.: Оникс 21 век, 2004. – 21 с.
9. Sabolić I. Common mechanisms in nephropathy induced by toxic metals / I. Sabolić // Nephron Physiol. – 2006. – V. 104, № 3. – P. 107–114.
10. Cancarini G. Proposals for the prevention of kidney disease in Italy by the Italian Society of Nephrology (SIN) / G. Cancarini // Ital. Nephrol. – 2009. – V. 26, Suppl. 45. – P. 3–6.
11. Про затвердження протоколу лікування у дітей з гострим та хронічним гломерулонефритом : наказ МОЗ України № 436 від 31.08.2004 р.
12. Про затвердження протоколу лікування у дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом : наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р.
13. Прайс В. Аналитическая атомно-абсорбционная спектроскопия / Прайс В. – М.: Мир, 1976. – 368 с.
14. Зосимов А.М. Дисертаційні помилки / медицина / А.М. Зосимов, В.П. Голік. – Харків: Торнадо, 2003. – 199 с.

Реферат

ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ И ВОЛОС ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМ НЕФРИТОМ

Одинец Ю.В., Головачева В.А., Зовский В.Н.

Ключевые слова: микроэлементы, кровь, волосы, гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, дети

С целью усовершенствования ранней диагностики гломерулонефрита и интерстициального нефрита у 65 детей изучено содержание макро- и микроэлементов в крови и волосах спектрометрическим методом. Проведенное исследование показало, что развитие и прогрессирование гломерулонефрита и интерстициального нефрита у детей сопровождается нарушениями макро- и микроэлементного состава крови и волос.

Summary

DIAGNOSTICS OF BLOOD AND HAIR MACRO- AND MICROELEMENT CONDITION IN CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS AND INTERSTITIAL NEPHRITIS

Odyntz Yu.V., Golovachova V.A., Zovskiy V.N.

Key words: microelements, blood, hair, glomerulonephritis, interstitial nephritis, children.

Concentration of macro- and microelements in blood and hair were examined in 65 children by spectrometric method in order to improve the early diagnosis of glomerulonephritis and interstitial nephritis. The research showed the development and progression of glomerulonephritis and interstitial nephritis in children were accompanied with disorders of blood and hair macro- and microelement composition.

УДК 616.61-002- 037:510.6]-053.2

Одинец Ю.В., Триндюк Ю.С., Харченко Т.В., Кочина М.Л., Фирсов А.Г.

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЧЕТКОЙ ЛОГИКИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПИЕЛОНЕФРИТОВ У ДЕТЕЙ

Харьковский национальный медицинский университет,
КУОЗ «Харьковская городская клиническая детская больница №16»,
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Разработана модель прогноза течения и прогрессирования пиелонефрита с использованием аппарата нечеткой логики, которая базируется на данных комплексного обследования 100 детей, больных пиелонефритом, и 20 детей группы контроля. Наиболее информативными для разделения исследуемых на кластеры являются показатели липидного спектра сыворотки крови. Полученные системы логических уравнений позволяют с высокой степенью точности классифицировать в соответствующие группы новых пациентов.

Ключевые слова: аппарат нечеткой логики, липидный спектр, пиелонефрит, дети

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами: работа выполнена соответственно комплексной научно-исследовательской работы кафедр педиатрии Харьковского национального медицинского университета по теме: «Медико-біологічна адаптація дітей із соматичною патологією в сучасних умовах» (номер госрегистрации 0105U002756).

Одной из наиболее актуальных проблем детской нефрологии в течение длительного времени остается проблема микробно-воспалительных заболеваний почек [1,2]. Проведенные в разных странах за последние десятилетия крупномасштабные популяционные исследования выявили широкую распространенность пиелонефрита (ПН). Так, по данным разных авторов, ПН составляет 47-70% всей уро-нефрологической патологии и его распространенность находится в диапазоне от 3,6 до 35 случаев на 1000 детского населения в разных регионах России и Украины [3,4].

Цель: разработать модели прогнозирования течения и прогрессирования ПН у детей на основе метода нечеткой логики.

Материалы и методы

В исследование включены данные комплексного обследования 100 детей, больных ПН (43 – острым и 57 – хроническим), и 20 условно здоровых детей в возрасте от 1 до 18 лет. При сборе анамнеза и обследовании детей, больных ПН, нами определено значительное количество показателей, которые в той или иной степени характеризуют состояние пациентов, однако не являются специфическими для данного заболевания. Для прогнозирования течения и прогрессирования ПН у детей необходимо было определить минимальный набор информативных показателей, по которым можно разделить больных ПН на группы, соответствующие длительности заболевания. После определения минимального набора информативных показателей задача состояла в разработке модели, позволяющей с достаточной точностью прогнозировать течение и прогрессирование ПН.

Для получения правил разделения пациентов на подгруппы нами использована кластеризация по алгоритму нечетких с-средних [5], что соответствует принципу обучения без учителя. В

нечетких методах кластеризации объект принадлежит многим кластерам, но с разной степенью точности, что помогает работать с объектами на границах кластеров. Для применения алгоритма нечетких с-средних необходимо заранее знать приблизительную структуру анализируемых данных, а точнее – количество кластеров.

Предварительный анализ данных показал, что наиболее точное разделение пациентов на кластеры осуществляется по следующим информативным показателям: холестерина (ХС), общих фосфолипидов (ФЛ), фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилэтаноламина (ФЭА), фосфатидилинозитола (ФИ), лизофосфатидилхолина (ЛФХ), сфингомиелина (СМ) сыворотки крови. Известно, что определенную роль в тяжести течения и прогрессирования заболеваний почек, в том числе и ПН, играет деструкция мембранных структур почечной ткани вследствие свободнорадикального окисления липидов [1,6-8].

Для синтеза нечетких правил модели прогнозирования течения и прогрессирования ПН у детей, основываясь на результатах кластеризации, центру каждого кластера

$V_i = (x_i, y_i), i = \overline{1, c}$ ставится в соответствие од-

но нечеткое правило [9] вида: если $x = \tilde{x}_i$, то $y = \tilde{y}_i$, где нечеткие термы \tilde{x}_i – "около \tilde{x}_i ", \tilde{y}_i – "около \tilde{y}_i ".

Для аппроксимации многомерной функции принадлежности каждого нечеткого кластера функциями принадлежности термов входных и выходных переменных используется асимметричная функция принадлежности-двухсторонняя кривая Гаусса, которая определяется по следующей формуле:

$$\mu^t(x) = \begin{cases} e^{-\frac{(x-b)^2}{2c_1^2}}, & x < b \\ 1, & x = b \\ e^{-\frac{(x-b)^2}{2c_2^2}}, & x > b \end{cases}$$

где $\mu^t(x)$ - функция принадлежности переменной x к терму t ; b - параметр функции принадлежности, соответствующий координате максимума (в данном случае - координата центра кластера); c_1, c_2 - параметры сжатия-растяжения функции принадлежности. Поиск оптимальных параметров функций принадлежности проводится по методу наименьших квадратов отдельно для левой и правой ветвей ее графика.

Для проведения кластеризации методом средних нами разработана схема исследований, в соответствии с которой были рассмотрены два варианта разделения пациентов на кластеры:

1. Дети, больные острым ПН, и условно здоровые дети группы контроля.

2. Дети, больные хроническим ПН, и условно здоровые дети группы контроля.

Чтобы иметь возможность сравнивать разнородные данные их значения должны быть приведены к единому масштабу, кроме того полезно провести дополнительную предобработку данных, выравнивающую распределение значений. Нормировкой каждой переменной на диапазон ее разброса обеспечивается единство масштаба данных, при этом надежнее ориентироваться не на экстремальные значения, а на типичные, т.е. статистические характеристики данных, такие как среднее и дисперсия. Все использованные для кластеризации и построения моделей данные нормировались с помощью следующей формулы:

$$\tilde{x}_i = \frac{x_i - \bar{x}}{\sigma}, \text{ где } \tilde{x}_i - \text{нормированное значение}$$

показателя;

\bar{x} - среднее значение показателя и σ - его дисперсия.

Чтобы адекватно использовать логику, присутствующую в человеческих рассуждениях, для решения научных проблем необходимо разработать соответствующую математическую модель. При рассмотрении сложной системы люди рассуждают относительно ее структуры и поведения приблизительно или неточно. Нечеткая логика позволяет представить процессы принятия решений и оценки ситуаций человеком, способным рассуждать приблизительно, в некоторой алгоритмической форме [10].

Таким образом, нечеткий логический вывод - это аппроксимация зависимости «входы - выход» на основе лингвистических высказываний «Если - то» и логических операций над нечеткими множествами.

Методика построения модели, позволяющей прогнозировать течение и прогрессирование ПН у каждого нового пациента, состояла из шагов, представленных на рис.1. Поскольку в результате анализа исходных данных можно было предполагать наличие двух кластеров, то в шаге 3 методики рассчитывались степени принадлежности только для двух термов K1 и K2. Полученная нечеткая модель прогноза использовалась для определения группы, в которую следует отнести нового испытуемого. Это происходило по представленному на рис.1. алгоритму, в котором шаги 1 и 6 пропускались.

Для построения модели использован пакет программ Scilab, сопоставимый по своим возможностям и интерфейсу с пакетом MATLAB [10]. Scilab является бесплатным пакетом программ, не требует лицензии при использовании, предоставляет широкие возможности по созданию и редактированию различных видов графиков и поверхностей, имеет расширения для решения прикладных задач, достаточно мощный собственный язык программирования высокого уровня.

Для решения задачи нечеткой кластеризации на основе алгоритма нечетких с-средних был использован набор программ Fuzzy Clustering and Data Analysis Toolbox, который с небольшими изменениями позволяет реализовать алгоритм нечеткой кластеризации в пакете программ Scilab.

Результаты и их обсуждение

В результате нечеткой кластеризации детей с острым ПН и детей контрольной группы были установлены номера кластеров, к которым был отнесен конкретный больной или здоровый ребенок, что определялось по большему значению функции принадлежности. Путем нечеткой кластеризации методом с-средних к первому кластеру были отнесены больные острым ПН, ко второму - условно здоровые дети контрольной группы. Установлено, что надежная группировка используемым методом была осуществлена для 86% больных, 9 детей (14% от общего количества больных острым ПН) могут быть отнесены к двум кластерам одновременно, так как степень принадлежности, как к первому, так и ко второму кластеру для них практически одинакова. Все дети контрольной группы классифицированы верно (отнесены ко второму кластеру).

Для каждого из выделенных кластеров определены значения показателей, соответствующие центру кластера (табл.1).

Таблица 1
Нормированные координаты центров кластеров детей, больных острым ПН, и группы контроля

№ кластера	Показатели							
	ХС	ФЛ	ФХ	ФС	ФЗА	ФИ	ЛФХ	СМ
1	0,351	0,567	0,528	0,543	0,3208	0,436	0,394	0,289
2	0,275	0,310	0,137	0,158	0,110	0,125	0,093	0,063

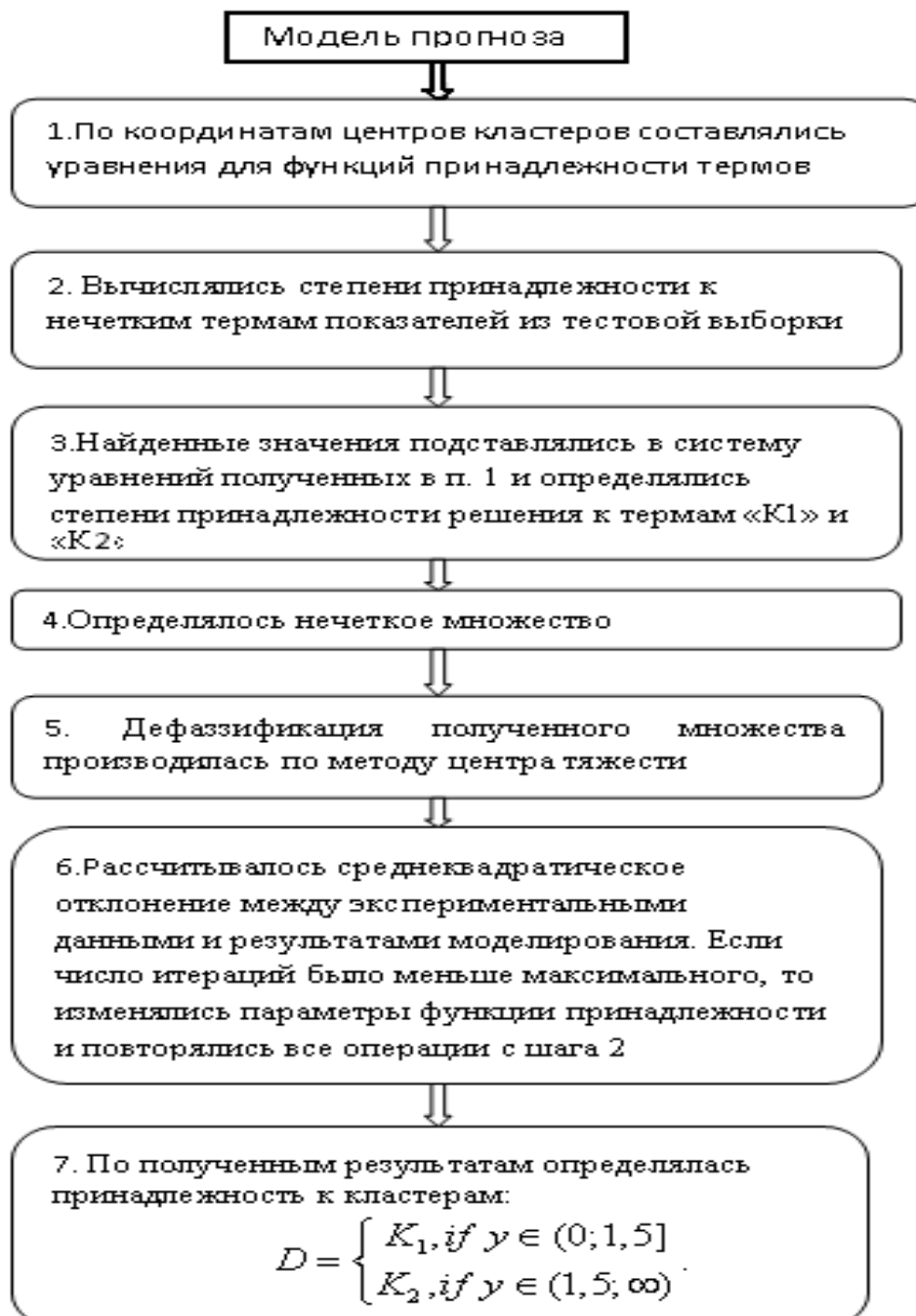


Рис. 1. Порядок построения модели прогноза с использованием нечеткой логики

Для того, чтобы в дальнейшем была возможность разделить испытуемых в соответствии с результатами кластеризации была использована система нечеткого вывода Мамдани [11], для которой входными переменными являлись показатели детей, больных острым ПН, и условно здоровых, а выходными - номера групп, полу-

ченные при кластеризации. Результаты проведенной нечеткой кластеризации используются в качестве базы знаний для системы нечеткого вывода.

Правила базы знаний для полученных кластеров будут соответствовать системе нечетких логических уравнений:

$$\begin{aligned}\mu_{K1}(X) &= \mu_{XC1}(x_1) \wedge \mu_{FL1}(x_2) \wedge \mu_{FX1}(x_3) \wedge \mu_{FC1}(x_4) \wedge \mu_{FEA1}(x_5) \wedge \mu_{FI1}(x_6) \wedge \mu_{LFX1}(x_7) \wedge \mu_{CM1}(x_8) \\ \mu_{K2}(X) &= \mu_{XC2}(x_1) \wedge \mu_{FL2}(x_2) \wedge \mu_{FX2}(x_3) \wedge \mu_{FC2}(x_4) \wedge \mu_{FEA2}(x_5) \wedge \mu_{FI2}(x_6) \wedge \mu_{LFX2}(x_7) \wedge \mu_{CM2}(x_8) \quad (1)\end{aligned}$$

где $\mu_{K1}(X), \mu_{K2}(X)$ - степень выполнения правил нечеткой базы знаний для входного вектора показателей $X = (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8)$,

$$\begin{aligned}&\mu_{XC1}(x_1), \mu_{FL1}(x_2), \mu_{FX1}(x_3), \mu_{FC1}(x_4), \mu_{FEA1}(x_5), \mu_{FI1}(x_6), \mu_{LFX1}(x_7), \mu_{CM1}(x_8) \\ &\text{и } \mu_{XC2}(x_1), \mu_{FL2}(x_2), \mu_{FX2}(x_3), \mu_{FC2}(x_4), \mu_{FEA2}(x_5), \mu_{FI2}(x_6), \mu_{LFX2}(x_7), \mu_{CM2}(x_8)\end{aligned}$$

- функции принадлежности значения показателя состояния пациента нечеткому терму базы знаний.

Для синтеза модели, позволяющей прогнозировать течение и прогрессирование ПН у детей в зависимости от наличия той или иной формы заболевания, сформирована обучающая выборка, представляющая собой матрицу, в каждой строке которой находились показатели одного испытуемого, а в столбцах – конкретные показатели всех испытуемых. В последнем столбце матрицы указаны номера подгрупп, в которые, согласно кластеризации, определены испытуемые. Далее проводилась экстракция нечеткой базы из обучающей выборки. В результате чего был получен набор оптимизированных функций принадлежности.

Таким образом, процедура классификации нового пациента в группу на основании нечеткой модели производится следующим образом: фазификация данных конкретного ребенка состоит в расчете значения функции принадлежности для каждого из информативных показателей в соответствии с правилом. Полученные значения подставляются в соответствующие логические уравнения системы (1). Операция \wedge в уравнениях соответствует треугольной t -норме и вычисляется как

$$\min(\mu_{XC}, \mu_{FL}, \mu_{FX}, \mu_{FC}, \mu_{FEA}, \mu_{FI}, \mu_{LFX}, \mu_{CM})$$

. По полученному из уравнений значению и функции принадлежности выходной переменной определяется нечеткое значение выходной переменной, которое дефазифицируется методом центра тяжести. Далее анализируется это значение, если оно больше порога в 1,5, то больной относится ко второй подгруппе, если меньше – к первой. В обучающей выборке кластеру №1 соответствует число 1, а кластеру №2 – число 2. В результате анализа выходных значе-

ний модели замечено, что точного соответствия номеру кластера не наблюдается, но большинство наборов показателей, соответствующих кластеру №1, находятся в интервале значений от 0 до 1,5, а соответствующие кластеру №2 - сконцентрированы в интервале от 1,5 до 2. Таким образом значение порога выбрано равным 1,5.

Для оценки адекватности разработанной модели прогноза использован следующий подход: из обучающей выборки извлекалась одна строка, соответствующая набору показателей конкретного пациента, и синтезировалась модель. По ней вычислялся номер группы, к которой относится выбранный набор показателей. Такая операция проводилась для каждой строки в выборке. Эта проверка показала, что все пациенты правильно классифицированы с использованием разработанных функций принадлежности.

Для второго варианта разделения пациентов на кластеры (дети с хроническим ПН и группы контроля) по описанной выше схеме определены соответствующие номера кластеров и рассчитаны нормированные координаты их центров (табл.2).

Результат нечеткой кластеризации детей с хроническим ПН показал, что надежная группировка используемым методом может быть осуществлена для 91% больных, 7 детей (9% от общего количества больных хроническим ПН) могут быть отнесены к двум кластерам одновременно, так как степень принадлежности, как к первому, так и ко второму кластеру для них практически одинакова. Ни один ребенок из контрольной группы не был классифицирован верно, все они отнесены ко второму кластеру.

Таблица 2

Нормированные координаты центров кластеров детей с хроническим пиелонефритом и группы контроля

№ кластера	Показатели							
	XC	FL	FX	FC	FEA	FI	LFX	CM
1	0,571	0,526	0,541	0,319	0,435	0,392	0,289	0,574
2	0,301	0,128	0,149	0,104	0,116	0,086	0,057	0,149

Как и в первом варианте, для того, чтобы в дальнейшем была возможность разделить пациентов в соответствии с результатами кластеризации, использована система нечеткого вывода Мамдани, для которой входными переменными являлись показатели детей, больных хроническим ПН, и условно здоровых детей, а выходными - номера групп, полученные при клас-

теризации. Результаты проведенной нечеткой кластеризации используются в качестве базы знаний для системы нечеткого вывода.

Поскольку кластеризация для случая хронического ПН проводилась по тем же информативным показателям, что и для острого, правила базы знаний будут соответствовать той же системе нечетких логических уравнений (1). Отли-

чия будуть состоять только в параметрах оптимизированных функций принадлежности.

Как и для первого варианта проведена проверка адекватности разработанной модели прогноза с использованием уже описанного выше подхода. Все пациенты верно классифицированы с использованием разработанных функций принадлежности (ошибка классификации равна 0).

Выводы

1. Использование аппарата нечеткой логики для анализа показателей больных и здоровых детей позволило разработать модели прогноза для случаев острого и хронического ПН.

2. Полученные системы логических уравнений, для которых определены параметры оптимизированных функций принадлежности, позволяют с высокой степенью точности классифицировать в соответствующие группы новых пациентов.

3. Проверка адекватности разработанной модели прогнозирования течения и прогрессирования ПН показала, что все дети, больные как острым, так и хроническим ПН, правильно разделены на кластеры с использованием рассчитанных функций принадлежности.

Литература

1. Возианов А.Ф. Основы нефрологии детского возраста / А.Ф.Возианов, В.Г.Майданник, В.Г.Бидний, И.В.Багдасарова. – К.: Книга плюс, 2002. – 348 с.
2. Вербицкий В.И. Особенности течения, клиники, диагностики и лечения некоторых заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста / В.И.Вербицкий, О.Л.Чугунова, С.В.Яковлева [и др.] // Педиатрия. – 2002. – №3. – С.4-9.
3. Іванов Д.Д. Нефрологічний портфель сучасного лікаря. Частина І. Інфекції сечової системи. Посібник для лікарів / Д.Д.Іванов, О.О.Добрик.- Львів. – 194 с.
4. Детская нефрология: Руководство для врачей / Под редакцией М.С.Игнатовой. – [3 изд., перераб. и доп.]. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 696 с.
5. Babuska R. Fuzzy Modeling for Control / Babuska R. – Boston : Kluwer Academic Publishers, 1998. – 288 p.
6. Головачова В.О. Вплив факторів зовнішнього середовища на фосфоліпідний спектр сироватки крові дітей, хворих на нефропатію / В.О. Головачова // Здоров'я ребенка. – 2010. – №3(24). – С.38-41.
7. Одинець Ю.В. Зміни фосфоліпідного складу крові при нефропатіях у дітей, які мешкають в екологічно несприятливих умовах: Матеріали Х ювілейної Всеукраїнської науко-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті професора В.М.Сідельнікова, / Ю.В.Одинець, Є.К. Ярова, Г.І. Губіна-Вакулік [та ін.] // Експериментальна і клінічна медицина. – 2008. – №4. – С.125.
8. Cevc G. Phospholipids handbook / Cevc G. – Boca Raton : CRC Press, 1993. – 988 p.
9. Yager R. Essentials of Fuzzy Modeling and Control./ R.Yager, D.Filiev. – USA : John Wiley & Sons, 1984. – 387 p.
10. Леоненков А.В. Нечеткое моделирование в среде MATLAB и fuzzyTECH / Леоненков А.В. – СПб.: БХВ-Петербург, 2005. – 736 с.
11. Штовба С.Д. Проектирование нечетких систем средствами MATLAB / Штовба С.Д. – М.: Горячая линия - Телеком, 2007. – 288 с.

Реферат

ВИКОРИСТАННЯ НЕЧІТКОЇ ЛОГІКИ В ПРОГНОЗУВАННІ ПІЄЛОНЕФРИТІВ У ДІТЕЙ

Одинець Ю.В., Триндюк Ю.С., Харченко Т.В., Кочина М.Л., Фірсов О.Г.

Ключові слова: апарат нечіткої логіки, ліпідний спектр, пієлонефрит, діти

Розроблено модель прогнозу перебігу та прогресування пієлонефритів з використанням апарату нечітких логік, яка базується на даних комплексного обстеження 100 дітей, хворих на пієлонефрит, та 20 дітей групи контролю. Найбільш інформативними для розподілення досліджуваних груп на кластери є показники ліпідного спектру сироватки крові. Отримані системи логічних рівнянь дозволяють з високим ступенем вірогідності класифікувати у відповідні групи нових пацієнтів.

Summary

USE OF FUZZY LOGIC IN PREDICTION OF PYELONEPHRITIS IN CHILDREN

Odynets Y.V., Tryndiuk Y.S., Kharchenko T.V., Kochina M.L., Phirsov A.G.

Key words: fuzzy logic, lipid spectrum, pyelonephritis, children

We have developed the prediction model for pyelonephritis course and progression using fuzzy logic based on findings obtained by complex examination of 100 children with pyelonephritis and 20 children of the control group. Lipid spectrum of blood serum is the most informative for the distribution of the groups into the clusters. Systems of logical equations obtained allow to classify new patients into relevant groups with high degree of likelihood.

УДК 616.12-005.4-002-053

Приходько Н.П., Шапошник О.А.

ОСОБЛИВОСТІ СПІВВІДНОШЕНЬ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ФАКТОРІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ФОРМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП

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

З метою визначення особливостей співвідношення про- та протизапальних факторів у хворих на гострі форми ІХС віком понад 60 років обстежили 33 хворих на гострий інфаркт міокарда та нестабільну стенокардію. За результатами аналізу встановлені певні відмінності: індекси співвідношення шаперонових аутоантител до лейкоцитів першої доби та абсолютної кількості фагоцитів у хворих на гострий інфаркт міокарда віком понад 60 років нижчі в порівнянні із хворими на прогресуючу стенокардію напруги цієї ж вікової групи, частка від поділу рівня С-реактивного білка до абсолютної кількості фагоцитів у хворих на прогресуючу стенокардію напруги віком понад 60 років була більшою в порівнянні із хворими на гострий інфаркт міокарда.

Ключові слова: індекси співвідношення, гострий інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, гострі форми ІХС.

Фрагмент ініціативної теми: „Значення прозапальних, проаритмічних, дисметаболических факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця: діагностика, лікування” (№ державної реєстрації: 0106U003238)

Вступ

Проблема своєчасної діагностики, ефективного лікування та профілактики гострих форм ішемічної хвороби серця (ІХС) є однією з провідних у кардіології. В Україні смертність протягом року на 100 пролікованих хворих з ГКС складає 9 чоловік [1, 2]. При цьому спостерігається неухильна тенденція до зростання цих показників за останні роки. Різноманіття визначених у наш час гуморальних та клітинних факторів, що відіграють роль у процесах вазорегуляції і тромбоутворення, сформувало нову патогенетичну концепцію розвитку ІХС. На провідне місце впевнено виходять такі фактори, як системне та місцеве запалення [4]. Первинною ланкою прозапальної та протизапальної відповіді є цитокіни [3, 5]. Саме вони стимулюють утворення та подальший вихід інших вторинних медіаторів.

Через те, визначення особливостей співвідношень про- та протизапальних факторів у хворих на гострі форми ішемічної хвороби серця старших вікових груп і є актуальною проблемою кардіології.

Мета дослідження

Встановити співвідношення про- та протизапальних факторів і хворих на гострі форми ІХС, віком понад 60 років.

Об'єкт і методи дослідження

Об'єктом дослідження були 33 хворих, віком понад 60 років, з них 18 – на ГІМ та 15 – на прогресуючу стенокардію. Середній вік хворих на ГІМ становив $69,60 \pm 0,54$; $6,14$ ($M \pm SEM$; SD). Кількість чоловіків, що взяли участь в обстеженні становила 16 (48,5%) та 17 (51,5%) жінок. 26 хворих (78,8%) були похилого віку (60-74 роки), 7 (21,2%) – старечого віку (75-84 років). У 31 із 33 (93,9%) обстежених діагностовано ГІМ з

підйомом сегмента ST та глибоким зубцем Q або комплексом QS та у 2 (%) – ГІМ без підйому сегменту ST. Ускладнений перебіг ГІМ мали 12 (66,7%) із 18 осіб. 7 (38,9%) хворих із 18 мали повторний ГІМ.

Діагноз ІХС, в тому числі ГІМ, прогресуюча стенокардія напруження визначали згідно консенсусу ESC/ACC/AHA/WHF, 2007р. та відповідно до стандартів надання допомоги кардіологічним хворим за наказом № 436 Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. Для визначення стану прозапальних процесів використовували твердофазний імуоферментний метод, за допомогою набору реагентів: ProCon IL-10 (С.-Петербург), hsCRP ELISA (США).

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). Якщо варіабельності відхилялись від нормального розподілу, то використовували непараметричні еквіваленти ANOVA/MANOVA тестів, зокрема, Kruskal-Wallis аналіз рангів [1].

Результати та їх обговорення

Індекс співвідношення рівня шаперонових аутоантител до лейкоцитів першої доби у хворих на нестабільну стенокардію віком понад 60 років був вищим в порівнянні із хворими на гострий інфаркт міокарда (табл. 1).

Таблиця 1

Індекси співвідношення С-реактивного протеїну, аутоантитіл до білка теплового шоку 60 до клітин крові у хворих на гострий інфаркт міокарда та нестабільну стенокардію віком понад 60 років (Med; Q).

Показники	Хворі, віком понад 60 років на:	
	гострий інфаркт міокарда (n=18)	нестабільну стенокардію (n=15)
Індекс співвідношення рівня шаперонових аутоантитіл до лейкоцитів першої доби, у. од.	6,04; (4,00-9,58); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,015; Pmw=0,021;	9,76; (7,06-20,18); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,001;
Індекс співвідношення рівня шаперонових аутоантитіл до абсолютної кількості фагоцитів, у. од.	8,40; (5,27-12,32); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,023; Pmw=0,009;	14,14; (9,59-29,57); непараметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,002;

Примітки: Med – медіана; Q – нижні та верхні квартилі, Pmw – різниця між групами за даними непараметричного еквіваленту до двохвибіркового t тесту Ст'юдента – тест Mann-Whitney (MW), P_{sw} – лінійність за тестом Shapiro-Wilk.

Аналогічна закономірність спостерігалась за показником індексу співвідношення рівня шаперонових аутоантитіл до абсолютної кількості фагоцитів (табл. 1).

Рівень частки від поділу рівня С-реактивного білка до абсолютної кількості фагоцитів у хворих на гострий інфаркт міокарда віком понад 60 років становив (середня: $M \pm$ стандартна похибка: SEM; стандартне відхилення: SD; довірчі інтервали для середньої: 95% CI) $1,90 \pm 0,26$; 1,09; (1,36-2,45) параметричний за тестом Shapiro-Wilk Psw=0,116, Pst=0,006 (за t тестом Ст'юдента) та був значно меншим в порівнянні із хворими нестабільну стенокардію $3,16 \pm 0,35$; 1,37; (2,40-3,92); параметричний за Shapiro-Wilk Psw=0,735.

Рівновага, яка спостерігається при стенокардії, може бути пов'язана з фізіологічним механізмом регуляції балансу між про- та протизапальних цитокінів і відображає можливість пригнічення процесів запалення в атероматозній бляшці за рахунок блокади секреції прозапальних цитокінів при підвищеній продукції протизапальних факторів [6, 7].

Висновки

1. Рівень індексу співвідношення рівня С-реактивного протеїну до факторів неспецифічного захисту у хворих на інфаркт міокарда віком понад 60 років виявлено нижчим, ніж у хворих на прогресуючу стенокардію напруги віком понад 60 років.

2. Значення індексів співвідношення шаперо-

нових аутоантитіл до лейкоцитів першої доби та абсолютної кількості фагоцитів у хворих на гострий інфаркт міокарда, віком понад 60 років визначені суттєво нижчими, в порівнянні із хворими на прогресуючу стенокардію напруги цієї ж вікової групи, що вказує на більшу мобілізацію клітинних факторів над гуморальними у цих хворих.

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

1. Бобров В.О. Значення гематологічних індексів у стратифікації груп ризику розвитку серцево-судинних подій / В.О. Бобров, О.В. Авдоніна, О.В. Боброва // Укр. Мед. Часопис. – 2007. – №1 (57). – С. 93-96
2. Братусь В.В. Системное воспаление как причина проатерогенных нарушений метаболизма липидов и липопротеинов крови / В.В.Братусь, А.П.Ларионов, И.В.Третьяк [и др.] // Укр. кардиол. журн. – 2006. – № 3. – С. 99–107.
3. Нагорнев В. А. Патогенез атеросклероза / В. А. Нагорнев // : [режим доступу : <http://www.ienrams.spb.ru>]
4. Пигаревский П. В. Иммунная система, атеросклероз и персистирующая инфекция / П. В. Пигаревский, С. В. Мальцева, В. Г. Селиверстова // Вестник РАМН. – 2005. – № 2. – С. 17–22.
5. Maseri A. Inflammation in acute coronary syndromes / A. Maseri, D.Cianflone // Eur. Heart J. – 2002. – V. 4. – P. 8-13.
6. Пархоменко О. М. Прогностична роль маркерів системного запалення в госпітальному періоді гострого Q-інфаркту міокарда / О. М. Пархоменко, О. С. Гур'єва, Ж. В. Бриль // Укр. кардиол. журн. – 2006. – № 6. – С. 7–11.
7. Перемот С.Д. Активність цитокінів у хворих на гострий коронарний синдром / С.Д.Перемот, М.В.Смілянська, А.Ю.Волянський [та ін.] // Annals of Mechnikov Institute. – 2010. – № 3 – С. 33 – 37. – [режим доступу : www.imiamn.org.ua/journal.htm]

Реферат

ОСОБЕННОСТИ СООТНОШЕНИЙ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Приходько Н.П., Шапошник О.А.

Ключевые слова: индексы соотношения, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острые формы ИБС.

С целью определения особенностей соотношения про- и противовоспалительных факторов у больных острыми формами ИБС старше 60 лет обследовали 33 больных с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. По результатам анализа установлены определенные различия: индексы соотношения шапероновых аутоантител к лейкоцитам первых суток и абсолютного количества фагоцитов у больных острым инфарктом миокарда старше 60 лет были ниже по сравнению с больными на прогрессирующую стенокардию напряжения этой же возрастной группы; частное от деления уровня С-реактивного белка к абсолютному количеству фагоцитов у больных прогрессирующей стенокардией напряжения старше 60 лет было больше по сравнению с больными с острым инфарктом миокарда.

Summary

FEATURES OF CORRELATIONS BETWEEN PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY FACTORS IN ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE FORMS OF CORONARY ARTERY DISEASE

Prikhodko N.P., Shaposhnik O.A.

Key words: correlation indices, acute myocardial infarction, unstable angina, acute forms of CAD.

33 persons with acute myocardial infarction and unstable angina were examined to determine the ratio of pro- and anti-inflammatory factors in patients with acute forms of coronary artery disease (CAD) over 60 years. The findings showed some differences: the ratio of indices between chaperone autoantibodies and leukocytes of the first days and absolute number of phagocytes in patients with acute myocardial infarction over 60 years was lower compared with patients of the same age group who had progressive exertional angina. The quotient of the division of the C-reactive protein to the absolute number of phagocytes in patients with progressive exertional angina over 60 years was higher compared with patients with acute myocardial infarction.

УДК: 616.12-008.3-073.96:616-071-053.7

Пилипонова В.В., Рикало Н.А.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ КАРДІОІНТЕРВАЛОГРАФІЇ ТА АНТРОПО-СОМАТОТИПОЛОГІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ЗДОРОВИХ МІСЬКИХ ЮНАКІВ І ДІВЧАТ ПОДІЛЛЯ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

У 134 здорових дівчат та 133 юнаків Подільського регіону України встановлені взаємозв'язки між показниками кардіоінтервалографії та антропо-соматотипологічними параметрами. Встановлено, що у юнаків взагалі при зростанні сили зв'язків з більшими показниками обхватних розмірів та м'язової маси тіла спостерігається зростання активності парасимпатичної частини АНС, а при паралельному збільшенні сили зв'язків з більшими показниками товщини шкірно-жирових складок (ТШЖС) та жирової маси тіла – зростання активності симпатичної частини автономної нервової системи (АНС). У дівчат взагалі при зростанні сили зв'язків з більшими показниками ширини дистальних епіфізів (ШДЕ) довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок та кісткової маси тіла спостерігається зростання активності симпатичної частини АНС, а при паралельному збільшенні сили зв'язків з більшими показниками ТШЖС на нижніх кінцівках – зростання активності парасимпатичної частини АНС.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, юнаки, дівчата, особливості будови тіла.

Тема дисертації є фрагментом планової наукової роботи науково-дослідного центру ВНМУ ім. М.І. Пирогова "Розробка нормативних критеріїв здоров'я різних вікових та статевих груп населення (юнацький вік, серцево-судинна система)" (№ державної реєстрації: 0106U010085).

Вступ

Варіабельність серцевого ритму (BCP) є універсальною реакцією організму у відповідь на дію чинників зовнішнього і внутрішнього середовища. Більшість дослідників [3, 4, 7] розглядають серцевий ритм як інтегральний маркер стану багатьох функціональних систем, що забезпечують гомеостаз організму. Зміни кількісних і якісних параметрів організму, в тому числі і BCP, є об'єктивними корелятами інтегрального функціонального стану людини.

Аналіз сучасної наукової літератури свідчить про те, що більшість проведених досліджень стосуються встановлення та вивчення змін показників кардіоінтервалографії (КІГ) у дітей, підлітків та дорослих осіб, переважно, при різних захворюваннях [1, 2, 4, 5, 8, 11]. Однак в теперішній час в медицині все більшого і більшого значення набуває індивідуально-типологічний підхід у вивченні різних показників організму здорових і хворих людей з урахуванням їх конституційних особливостей [9, 10].

Мета дослідження

Встановити особливості взаємозв'язків пока-

зників кардіоінтервалографії у здорових міських юнаків і дівчат Поділля з антропометричними і соматотипологічними параметрами тіла.

Матеріали та методи

У результаті попереднього анкетування та загального клініко-лабораторного обстеження відібрано 134 практично здорових дівчини віком від 16 до 20 років та 133 юнаків віком від 17 до 21 року. Усі вони у третьому поколінні були мешканцями Подільського регіону України.

За допомогою кардіологічного діагностичного комплексу, згідно рекомендацій Європейської та Північноамериканської кардіологічної асоціації [1996], були визначені показники варіаційної пульсометрії (ВП), статистичні і спектральні показники BCP.

Серед статистичних показників BCP визначали: стандартне відхилення довжини нормальних R-R інтервалів (SDNN, мс); квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар нормальних R-R інтервалів (RMSSD, мс); відсоток кількості пар послідовних нормальних R-R інтервалів, що відрізняються більш ніж на 50 мс від загальної кількості послідовних пар інтервалів (PNN50, %).

Серед показників варіаційної пульсометрії визначали: середнє значення R-R інтервалу (NNM, мс); моду (Mo, мс) – значення R-R інтервалу, що найбільш часто зустрічається (відповідає максимуму гістограми); амплітуду моди (Амо, %) – кількість R-R інтервалів, що відповідають моді; мінімальний R-R інтервал (Min, мс) (аномальні R-R інтервали виключали); максимальний R-R інтервал (Max, мс) (аномальні R-R інтервали виключали); варіаційний розмах (BAP, мс) – вираховують як різницю між Max і Min.

За допомогою формул визначали наступні показники вегетативного гомеостазу (ВГ) за методом Баєвського: індекс вегетативної рівноваги $IBP = AMo / BAP$; індекс напруги регуляторних систем ($IN = AMo / (2 \times BAP \times Mo)$); вегетативний показник ритму ($BPR = 1 / (Mo \times BAP)$).

При спектральному аналізі ВСР весь спектр розбивали на загальноприйняті частотні діапазони: низькочастотний (VLF, 0,003-0,04 Гц), середньочастотний (LF, 0,04-0,15 Гц) і високочастотний (HF, 0,15-0,4 Гц). Для кожного діапазону визначали потужність сигналу і відсоток кожної коливальної складової у загальну потужність спектру.

Антропометричне дослідження проведене за методикою В.В. Бунака [1941], що включало визначення тотальних (довжини і маси тіла), парціальних (поздовжніх, обхватних, поперечних, передньо-задніх) розмірів та товщини шкірно-жирових складок. Соматотип визначений за методикою J. Carter і B. Heath [1990]. Компонентний склад маси тіла – за методикою J. Matiegka [1921]. Статистична обробка отриманих результатів проведена в статистичному пакеті "STATISTICA 5.5" (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І.Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA).

Результати та їх обговорення

Між показником SDNN і конституціональними показниками у дівчат загалом зафіксований лише один достовірний зв'язок – слабкий зворотній з шириною дистального епіфізу (ШДЕ) правого стегна ($r = -0,19$). Не зафіксовано достовірних кореляцій між показником RMMSD і конституціональними показниками у дівчат. Виявлена наявність достовірних слабких прямих взаємозв'язків між показником PNN50 і ТШЖС на боці й на гомілці ($r = 0,18$ в обох випадках).

Показник моди у дівчат мав достовірні слабкі прямі зв'язки з висотою вертлюгової точки ($r = 0,20$) і ТШЖС на гомілці ($r = 0,18$). Між амплітудою моди і конституціональними показниками у дівчат зафіксовані достовірні зв'язки: слабкі прямі – з ШДЕ лівого стегна і обхватом передпліччя у верхній третині ($r = 0,20$ в обох випадках) та слабкий зворотній – з ТШЖС на гомілці ($r = -0,19$). У дівчат визначені достовірні слабкі прямі зв'язки між середнім значенням R-R інтервалу і висотою вертлюгової точки ($r = 0,20$) та ШДЕ правої гомілки ($r = 0,18$). Встановлений до-

стовірний слабкий прямий зв'язок ($r = 0,21$) максимального значення R-R інтервалу з висотою вертлюгової точки і мінімального значення R-R інтервалу з висотою вертлюгової точки ($r = 0,27$), ШДЕ правої й лівої гомілки (в обох випадках $r = 0,24$), обхватом передпліччя у нижній третині ($r = 0,24$), ТШЖС на задній поверхні плеча ($r = 0,22$), ендоморфним компонентом соматотипу ($r = 0,18$). Показник варіаційного розмаху R-R інтервалу мав достовірний слабкий зворотній зв'язок з ШДЕ правого стегна ($r = -0,21$).

Щодо зв'язку показників вегетативного гомеостазу за методом Баєвського та спектральних показників КІГ з конституціональними параметрами та показниками динамометрії кистей у дівчат загалом встановлена наявність достовірних слабких прямих зв'язків IBP, BPR і IN регуляторних систем з ШДЕ правого стегна (відповідно, $r = 0,24$; $r = 0,22$; $r = 0,23$) й лівого стегна (відповідно, $r = 0,23$; $r = 0,20$; $r = 0,22$). Також BPR мав слабкий прямий зв'язок з кістковою масою тіла за Матейко ($r = 0,18$), а IN регуляторних систем – слабкий зворотній зв'язок з ТШЖС на гомілці ($r = -0,18$).

Не зафіксовано достовірних кореляцій, або тенденцій до них між показниками сумарної потужності запису в усіх діапазонах і потужності в діапазоні дуже низьких частот та конституціональними показниками, що вивчали. Показник потужності в діапазоні низьких частот мав достовірні слабкі прямі зв'язки з висотою плечової ($r = 0,18$) й вертлюгової точки ($r = 0,19$), м'язовою масою тіла за Матейко ($r = 0,20$), силою стискання лівої кисті ($r = 0,19$). Показник потужності в діапазоні високих частот у дівчат мав достовірні слабкі зворотні зв'язки з ШДЕ правого стегна ($r = -0,19$) і обхватом передпліччя у нижній третині ($r = -0,18$). Встановлена наявність достовірних слабких прямих зв'язків показника відношення потужностей в діапазонах низьких і високих частот з масою ($r = 0,23$), довжиною ($r = 0,19$) й площею поверхні тіла ($r = 0,24$), висотою надгрудинної точки ($r = 0,18$), ШДЕ правого стегна ($r = 0,24$) й лівого стегна ($r = 0,22$), обхватом плеча в напруженому ($r = 0,21$) й в спокійному стані ($r = 0,19$), передпліччя у верхній ($r = 0,20$) й у нижній третині ($r = 0,22$), обхватом стегон ($r = 0,19$) і кисті ($r = 0,25$), м'язовою ($r = 0,19$) і кістковою масою тіла за Матейко ($r = 0,22$).

Серед зв'язків статистичних показників КІГ і показників варіаційної пульсометрії з конституціональними параметрами та показниками динамометрії кистей у юнаків загалом зафіксовані достовірний середньої сили прямий зв'язок між показником SDNN і обхватом стегна ($r = 0,30$) і достовірні слабкі прямі зв'язки між показником SDNN і ШДЕ правої гомілки, обхватом гомілки у верхній й у нижній третині ($r = 0,21$ в усіх випадках), обхватом кисті, м'язовою масою тіла за Матейко ($r = 0,27$ в обох випадках). Показник RMMSD мав достовірні слабкі прямі зв'язки з ШДЕ правої гомілки ($r = 0,18$), обхватом стегна

($r = 0,26$), гомілки у нижній третині ($r = 0,19$) й кисті ($r = 0,24$), м'язовою масою тіла за Матейко ($r = 0,21$). Виявлені достовірні слабкі прямі зв'язки показника PNN50 з ШДЕ правої гомілки ($r = 0,18$), обхватом стегна ($r = 0,20$) й кисті ($r = 0,22$).

Мода мала достовірні слабкі прямі зв'язки з ШДЕ правого плеча ($r = 0,18$) й лівого передпліччя ($r = 0,20$), поперечним нижньогрудинним розміром ($r = 0,21$), силою стискання лівої кисті ($r = 0,21$). Встановлена наявність достовірних слабких обернених зв'язків між показником амплітуди моди і ШДЕ правої гомілки ($r = -0,23$), обхватом стегон ($r = -0,19$) і кисті ($r = -0,20$). Достовірні слабкі прямі зв'язки встановлені для середнього значення R-R інтервалу і ШДЕ лівого передпліччя ($r = 0,18$), обхватом стегна ($r = 0,19$), силою стискання лівої кисті ($r = 0,18$). Показники максимального і мінімального значення R-R інтервалу мали достовірні слабкі прямі зв'язки з масою тіла (відповідно, $r = 0,24$ і $r = 0,23$), площею поверхні тіла (відповідно, $r = 0,24$ і $r = 0,22$), ШДЕ правого (відповідно, $r = 0,20$ і $r = 0,25$) й лівого плеча (відповідно, $r = 0,21$ і $r = 0,25$), обхватом стегна (відповідно, $r = 0,29$ і $r = 0,23$), гомілки у верхній третині ($r = 0,21$ в обох випадках), талії (відповідно, $r = 0,19$ і $r = 0,21$), стегон (відповідно, $r = 0,20$ і $r = 0,26$), грудної клітки в спокійному стані (відповідно, $r = 0,18$ і $r = 0,20$), поперечним нижньогрудинним розміром (відповідно, $r = 0,22$ і $r = 0,29$), міжвертлюговим розміром таза (відповідно, $r = 0,19$ і $r = 0,23$), м'язовою масою тіла за Матейко (відповідно, $r = 0,28$ і $r = 0,22$). Крім того, показник мінімального значення R-R інтервалу мав достовірні слабкі прямі зв'язки з ШДЕ лівого передпліччя ($r = 0,24$), обхватом грудної клітки на видиху ($r = 0,20$), поперечним середньогрудинним розміром ($r = 0,19$), ТШЖС на задній поверхні плеча ($r = 0,26$), під лопаткою ($r = 0,24$), ендоморфним ($r = 0,24$) і мезоморфним компонентом соматотипу ($r = 0,18$), жировою масою тіла за Матейко ($r = 0,24$), силою стискання правої кисті ($r = 0,25$). Між показником варіаційного розмаху R-R інтервалу і конституціональними показниками, що вивчали, зафіксований лише один достовірний зв'язок – слабкий обернений з ТШЖС на грудях ($r = -0,19$).

Щодо взаємозв'язків показників вегетативного гомеостазу за методом Баєвського та спектральних показників КІГ з конституціональними параметрами та показниками динамометрії у юнаків загалом встановлена наявність достовірних слабких обернених зв'язків ІВР з ШДЕ правої гомілки, обхватом гомілки у нижній третині, стопи ($r = -0,19$ в усіх випадках) й кисті ($r = -0,21$). Виявлений достовірний слабкий обернений взаємозв'язок ВПР і обхвату кисті ($r = -0,19$). ІН регуляторних систем мав достовірні слабкі обернені зв'язки з ШДЕ правого плеча ($r = -0,19$) і правої гомілки ($r = -0,21$), обхватом гомілки у верхній ($r = -0,19$) й у нижній третині ($r = -0,19$), стегон ($r = -0,19$) і кисті ($r = -0,24$).

Зафіксовані достовірні зв'язки показника су-

марної потужності запису в усіх діапазонах: середньої сили прямі – з обхватом стегна ($r = 0,33$) і м'язовою масою тіла за Матейко ($r = 0,31$); слабкі прямі – з ШДЕ правої гомілки, обхватом гомілки у верхній ($r = 0,21$ в обох випадках) й у нижній третині ($r = 0,18$), обхватом кисті ($r = 0,25$); слабкий обернений – з ТШЖС на передній поверхні плеча ($r = -0,18$). Показник потужності в діапазоні дуже низьких частот мав достовірні слабкі прямі зв'язки з обхватом стегна ($r = 0,21$) і м'язовою масою тіла за Матейко ($r = 0,20$). Виявлені достовірні зв'язки показника потужності в діапазоні низьких частот: середньої сили прямі – з обхватом стегна ($r = 0,38$) і м'язовою масою тіла за Матейко ($r = 0,36$); слабкі прямі – з масою ($r = 0,24$) і площею поверхні тіла ($r = 0,22$), ШДЕ правої ($r = 0,23$) і лівої гомілки ($r = 0,19$), обхватом плеча в спокійному стані ($r = 0,20$), гомілки у верхній третині ($r = 0,23$), талії ($r = 0,18$), кисті ($r = 0,24$), грудної клітки на вдиху ($r = 0,26$), на видиху ($r = 0,20$) і в спокійному стані ($r = 0,26$). Встановлена наявність достовірних слабких прямих зв'язків показника потужності в діапазоні високих частот і обхвату стегна ($r = 0,24$), гомілки у нижній третині ($r = 0,19$) і кисті ($r = 0,27$). Не виявлено достовірних взаємозв'язків між показником відношення потужностей в діапазонах низьких і високих частот і конституційними показниками, що визначали.

Необхідно відзначити, що у здорових міських дівчаток підліткового віку взагалі найбільш численними і вираженими виявилися зв'язки обхватних розмірів тіла з NNM, Max і Min; а у хлопчиків – між габаритними, поздовжніми і обхватними розмірами тіла та Mo, NNM, Max і Min. Причому загальна кількість статистично значимих, переважно прямих, кореляційних зв'язків у хлопчиків (118) була майже в два рази більшою, ніж у дівчаток (63), з них кореляційних зв'язків середньої сили у хлопчиків було виявлено у п'ять разів більше (20), ніж у дівчаток (4). У хлопчиків також відмічено і значно більшу кількість статистично значимих зв'язків зворотного характеру (11), ніж у дівчаток (4) [12].

Таким чином, при аналізі взаємозв'язків показників КІГ з антропометричними, соматотипологічними показниками й показниками динамометрії правої й лівої кисті у здорових міських юнаків і дівчат Поділля взагалі встановлені наступні особливості:

– у юнаків *взагалі* зростання сили зв'язків з більшими показниками обхватних розмірів та м'язової маси тіла супроводжується зростанням активності парасимпатичної частини АНС (підтверджується багаточисельними прямими зв'язками з SDNN сумарною потужністю запису в усіх діапазонах і оберненими зв'язками з ІН регуляторних систем), однак якщо паралельно зростає сила зв'язків з більшими показниками ТШЖС та жирової маси тіла спостерігається зростання активності симпатичної частини АНС (підтверджується прямими зв'язками з мінімаль-

ним значенням R-R інтервалу та оберненими зв'язками з варіаційним розмахом);

– у дівчат взагалі при зростанні сили зв'язків з більшими показниками ШДЕ довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок та кісткової маси тіла спостерігається зростання активності симпатичної частини АНС (підтверджується прямими зв'язками з усіма показниками вегетативного гомеостазу за методом Баєвського та показником відношення потужностей в діапазонах низьких і високих частот), однак якщо паралельно зростає сила зв'язків з більшими показниками ТШЖС на нижніх кінцівках спостерігається зростання активності парасимпатичної частини АНС (підтверджується прямими зв'язками з модою та оберненими – з амплітудою моди й ІН регуляторних систем).

Висновки

1. У юнаків взагалі при зростанні сили зв'язків з більшими показниками обхватних розмірів та м'язової маси тіла спостерігається зростання активності парасимпатичної частини АНС, а при паралельному збільшенні сили зв'язків з більшими показниками ТШЖС та жирової маси тіла – зростання активності симпатичної частини АНС.

2. У дівчат взагалі при зростанні сили зв'язків з більшими показниками ШДЕ довгих трубчастих кісток нижніх кінцівок та кісткової маси тіла спостерігається зростання активності симпатичної частини АНС, а при паралельному збільшенні сили зв'язків з більшими показниками ТШЖС на нижніх кінцівках – зростання активності парасимпатичної частини АНС.

Перспективи подальших розробок:

В подальшому планується встановити взаємозв'язки показників КІГ з антропометричними й соматотипологічними показниками в здорових юнаків і дівчат різних соматотипів та на основі

отриманих даних побудувати регресійні моделі індивідуальних значень показників КІГ.

Література

1. Амосова Е.Н. Вариабельность сердечного ритма и ее взаимосвязь с функциональным состоянием миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с начальной сердечной недостаточностью / Е.Н. Амосова, М.П. Бойчак, Л.Л. Сидорова // Серце і судини. – 2003. – № 4. – С. 88-95.
2. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике / [О.В. Коркушко, А.В. Писарчук, В.Б. Шатило и др.]. – К., 2002. – 192 с.
3. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика / Р.М. Баевский // Клиническая информатика и телемедицина. – 2004. – № 1. – С. 54-64.
4. Бобров В.О. Дослідження вариабельності серцевого ритму у кардіологічній практиці: Методичні рекомендації / В.О. Бобров, В.М. Чубучний, О.Й. Жарінов. – К.: Укрмедпатентінформ, 1999. – 25 с.
5. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования / Рабочая группа Европейского Кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии // Вестник аритмологии. – 1999. – № 11. – С. 53-78.
6. Волянський О.М. Визначення індивідуальної норми вариабельності серцевого ритму / О.М. Волянський, І.Р. Левіт // Лікарська справа. – 2005. – № 8. – С. 17-21.
7. Жарінов О.Й. Дослідження вариабельності ритму серця: чи з'являється нові узгоджені рекомендації? / О.Й. Жарінов, У.П. Черняга-Ройко // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 6. – С. 98-102.
8. Коваленко В.Н. Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В.Н. Коваленко, Е.Г. Насукай, Е.В. Дмитриченко // Украинский кардиологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 68-72.
9. Корнетов Н.А. Клиническая антропология – методологическая основа целостного подхода в медицине / Н.А. Корнетов // Актуальные вопросы интегративной антропологии: сборник трудов республиканской конференции, Красноярск. Т. 1. – Красноярск: издательство КрасГМА, 2001. – С. 36-44.
10. Малюга Ю.Г. Типологические особенности адаптации подростков к физическим нагрузкам: дисс. канд. мед. наук / Ю.Г. Малюга. – М., 1988. – 101 с.
11. Подпалов В.П. Прогностическое значение параметров вариабельности ритма сердца как фактора риска развития артериальной гипертензии / В.П. Подпалов, А.Д. Деев, В.П. Сиваков // Кардиология. – 2006. – № 1. – С. 39-42.
12. Сергета І. В. Особливості кореляційних зв'язків показників вариабельності серцевого ритму з антропометричними і соматотипологічними показниками у практично здорових міських підлітків Поділля / І. В. Сергета, М. М. Шінкарук-Диковицька // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2008. – Т. 12, №1. – С. 34-38.

Реферат

ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КАРДИОИНТЕРВАЛОГРАФИИ И АНТРОПО-СОМАТОТИПОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ЗДОРОВЫХ ГОРОДСКИХ ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК ПОДОЛЛЯ

Пилипонова В.В., Рикало Н.А.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, юноши, девушки, особенности строения тела.

У 134 здоровых девушек и 133 юношей Подольского региона Украины установлены взаимосвязи между показателями кардиоинтервалографии и антропо-соматотипологическими параметрами. Установлено, что у юношей вообще при росте силы связей с большими показателями обхватных размеров и мышечной массы тела наблюдается рост активности парасимпатического отдела автономной нервной системы (АНС), а при параллельном увеличении силы связей с большими показателями толщины кожно-жировых складок (ТКЖС) и жировой массы тела – рост активности симпатического отдела АНС. У девушек вообще при росте силы связей с большими показателями ширины дистальных эпифизов (ШДЭ) длинных трубчатых костей нижних конечностей и костной массы тела наблюдается рост активности симпатического отдела АНС, а при параллельном увеличении силы связей с большими показателями ТКЖС на нижних конечностях – рост активности парасимпатического отдела АНС.

Summary

CORRELATION BETWEEN INDICES OF CARDIOINTERVALOGRAPHY AND ANTHROPOSOMATOTYPEOLOGICAL PARAMETERS OF HEALTHY URBAN YOUNG PEOPLE OF PODILLIA

Pylyponova V.V., Rykalo N.A.

Key words: variability of heart rhythm, boys, girls, peculiarities of body build.

Correlation between indices of cardiointervalography and anthroposomatotypological parameters of 134

healthy girls and 133 boys of Podillia region, Ukraine were established. It was found out the boys showed the growth of parasympathetic activity under the elevation of correlation between the circumference sizes and muscular body weight while the growth of sympathetic activity of autonomic nervous system was observed under the parallel increase of correlation between the thickness of cellulocutaneous folds and fat body weight. The girls demonstrated the growth of correlation between the width of distal epiphyses of long bones of lower extremities and bony body weight determined the growth of sympathetic activity of autonomic nervous system.

УДК:612.12-008.331.1:616-08:616.24

Распутіна Л.В.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ РАМІПРИЛОМ В КОМБІНАЦІЇ З ГІДРОХЛОРТИАЗІДОМ У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

В статті представлені результати клінічного дослідження ефективності та безпечності застосування фіксованої комбінації раміприлу з гідрохлортиазидом у хворих гіпертонічною хворобою та хронічним обструктивним захворюванням легень. Встановлено, що через 6 місяців лікування у хворих відмічалось зниження офісного як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску ($-20 \pm 2,6$ мм рт ст та $-15,2 \pm 1,8$ мм рт ст, відповідно). Відмічали достовірне зменшення середньодобових рівнів тиску, що є свідченням контролю за артеріальною гіпертензією та зниження частоти серцево-судинних ускладнень. Особливо важливим є зменшення індексу часу, що є свідченням меншого навантаження на органи мішені за умови артеріальної гіпертензії. Жорсткий контроль гіпертензії був безпечним у хворих цієї групи, про що свідчать дані спірографії, а також сприяв зменшенню серцево-судинних ускладнень.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, раміприл, гідрохлортиазід, добове моніторування артеріального тиску.

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».

Вступ

У клінічній практиці найбільш часто спостерігається поєднання захворювань органів дихання та серцево-судинної системи, саме вони нерідко приречені на співіснування, адже часто дебютують в одному й тому ж віці, мають спільні доведені чинники ризику, низку схожих патофізіологічних механізмів, зокрема хронічна гіпоксія, реологічні зміни крові тощо. Також на сьогоднішній день існують передумови до такого формування [6]. Тенденція до „старіння“ населення за останні 10 років призвела до значного збільшення числа осіб, що мають поєднання захворювань внутрішніх органів.

Поширеність хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) в світі серед чоловіків та жінок складає 9,3 та 7,3%, серед курців - 26,2 та 23,7%, відповідно. Смертність від ХОЗЛ стрімко зростає. За даними Європейського респіраторного товариства (ERS) прогнозується зростання смертності від ХОЗЛ до 2020 року, коли вона вийде на 4 місце після таких захворювань як ішемічна хвороба серця (ІХС), цереброваскулярні захворювання, рак легень, - така тенденція характерна як для Східної, так і для Західної Європи [4,5].

Артеріальна гіпертензія (АГ) становить основну проблему здоров'я в більшості країн внаслідок його впливу на показники смертності і захворюваності населення, недостатнього контро-

лю та профілактики у суспільстві та на індивідуальному рівні. 20-25% дорослого населення страждають на АГ. Це два найбільші за чисельністю захворювання, з якими мають справу як кардіологи, так і лікарі-терапевти. Поєднання ХОЗЛ та захворювань серцево-судинної системи, особливо АГ коливається у широких межах від 6,8% до 72,3% за даними різних [2,5,8].

Лікування хворого АГ, що має супутнє ХОЗЛ, становить одну з актуальних проблем сучасної медицини, адже вибір тактики лікування окрім високої ефективності, повинен бути безпечним, не впливати негативно на функцію зовнішнього дихання, легеневу гемодинаміку та мукоциліарний кліренс. Існують наукові думки, що підтвердженні рядом різних досліджень, що у хворого з поєднаною патологією можуть застосовуватись всі групи препаратів, рекомендовані для лікування артеріальної гіпертензії. Проте вибір антигіпертензивних препаратів обмежується рядом побічних ефектів, котрі реалізуються у хворих з ХОЗЛ. Тому проблема вибору антигіпертензивної терапії у хворого з супутнім ХОЗЛ є актуальною як на рівні суспільства так і індивідуума.

Мета роботи: метою нашої роботи було вивчити ефективність та безпечність антигіпертензивної терапії раміприлом в комбінації з гідрохлортиазидом у хворих, що мали поєднання ХОЗЛ II-IV стадії та ГХ II-ІІІ стадії, вплив різних схем лікування на рівень АТ, показники добового

моніторингу артеріального тиску (АТ) та електрокардіографії (ЕКГ), функцію зовнішнього дихання, параметри центральної гемодинаміки.

Методи та матеріали

Нами обстежено 56 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) та ХОЗЛ. Серед обстежених було 32 чоловіка (57,1%) та 24 жінки (42,9%), середній вік $57,5 \pm 4,2$ роки

Таблиця 1.
Характеристика обстежених хворих

Показники	Характеристика
Всього обстежено	56 хворих
Середній вік	$57,5 \pm 4,2$ роки
Чоловіки	32 (57,1%)
Середній вік	$58,2 \pm 3,4$
жінки	24 (42,9%)
Середній вік	$56,6 \pm 4,1$
Гіпертонічна хвороба II стадії	42 (75%)
Гіпертонічна хвороба III стадії	14 (25%)
ХОЗЛ II ст	28 (50,1%)
ХОЗЛ III ст	22 (39,2%)
ХОЗЛ IV ст	6 (10,7%)
СНІФК	24 (42,8%)
СНІІ ФК	18 (32,1%)
СНІІІ ФК	14 (25%)
ІМТ	$32,6 \pm 4,2$
Курці	40 хворих (71,4%)
Офісний систолічний артеріальний тиск	$148,6 \pm 2,4$ мм рт ст
Офісний діастолічний артеріальний тиск	$101,4 \pm 2,3$ мм рт ст
ОФВ1	$65,9 \pm 4,3$
жєл	$61,2 \pm 3,6$
Сальметерол/ Флутиказон	26 (46,4%)
Іпратропіум бромід	24 (42,8%)
Сальбутамол	42 (75%)
Комбінація різних бронхолітиків	11 (19,6%)
Аспірин (Кардіомагніл) 75-150 мг	48 хв (85,7%)
Симвастатин (Вазиліп) 10 мг	38 хв (67,8%)

Всім хворим проводилось клініко-функціональне обстеження, яке включало збір анамнезу, фізикальне обстеження, комп'ютерну спірографію на комп'ютерному спірографі «MasterScopePC» (ErichJaeger, Німеччина), в якості функціональних показників функції зовнішнього дихання оцінювали об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) та життєву ємкість легень (ЖЄЛ), добове моніторування АТ та ЕКГ («DiaCard», Солвейг АОЗТ, Київ), оцінювали середню ЧСС за добу, середню ЧСС в активний період, середню ЧСС в пасивний період, максимальну ЧСС за добу, максимальну ЧСС в активний період, максимальну ЧСС в пасивний період, середню кількість шлуночкових екстрасистол, суправентрикулярних екстрасистол, кількість хворих, що мали епізоди ішемії, кількість хворих, що мали пароксизми миготливої аритмії протягом доби, кількість хворих, що мали шлуночкові екстрасистолі високих градацій; середній систолічний артеріальний тиск (САТ) доба, середній діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) доба, середній систолічний артеріальний тиск (САТ) день, середній діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) день, середній систолічний артеріальний тиск (САТ) ніч, середній діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) ніч, індекс часу (14) для САТ, ДАТ, добовий індекс (ДІ), структурно-функціональний стан лівих та правих відділів серця оцінювали методом ехокардіографії в М-та В- режимах на апараті Logic 5000 Siemens.

Визначали розміри лівого передсердя (ЛП), правого передсердя (Ш1), товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), товщини міжшлуночкової перетинки лівого шлуночка (ТМШЛШ), кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ), кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка (КСО ЛШ), фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), середній тиск в легеневій артерії (СТ ЛА). Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного забезпечення 8P88.17 методами варіаційної статистики з врахуванням середньої величини М, середньоквадратичного відхилення Б, середньої помилки середньої величини т, критерію достовірності і, значення достовірності Р. Різниці між показниками, що порівнювали, вважали достовірними, якщо значення ймовірності було більшим чи рівним 95% ($P < 0,05$).

Обстеження проводили до включення в дослідження. Критеріями включення було діагностована ГХ, ХОЗЛ, серцева недостатність (СН) І-ІІ функціонального класу (ФК) за ІУНА, синусовий ритм, добровільна згода на участь в дослідженні. Критеріями виключення були СН ІV ФК за ІЧГУНА, легенева недостатність (ЛН) ІІІ ст., постійна форма фібриляції передсердь, гострий інфаркт міокарда протягом 30 днів, гостре порушення мозкового кровообігу більше 3 місяців, хронічні захворювання внутрішніх органів в ста-

дії декомпенсації та такі, що потребують госпіталізації хворого.

Всім хворим було призначено фіксовану комбінацію раміприлу з тіазидним діуретиком гідрохлортиазидом в дозі 5мг на добу (Амприл НБ, «КЮСАсі.сї., ІсГоуотезго», Словенія). Вибір препарату зумовлений даними рандомізованих клінічних досліджень, в яких виявлено високу ефективність раміприлу, зниження серцево-судинної смерті, смертності від інфаркту міокарда. В той же час інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) не погіршують мукоцилірного кліренсу та не впливають на судини малого кола кровообігу. Наші власні спостереження, а також дані літератури свідчать про доцільність початкової терапії ГХ комбінованими препаратами. Найбільш ефективними є фіксовані комбінації, що дозволяють підвищувати ефективність терапії [2,7]. Однією з таких комбінацій є діуретики та інгібітори АПФ, що зумовлено рядом клінічних ефектів, а саме:

1) Гіпотензивні ефекти діуретинів обмежуються реактивною гіперренінемією, що значно зменшується при паралельному призначенні інгібіторів АПФ.

2) Застосування інгібіторів АПФ зменшує активність ангіотензину II, в том числі по відношенню до стимуляції виробки альдостерону, що сприяє зворотному всмоктуванню калію, що виводиться при призначенні діуретиків.

3) Комбінація діуретика та інгібітора АПФ попереджає гіперурікемію та гіперглікемію.

4) Одночасне застосування інгібіторів АПФ та діуретиків сприяє виведенню натрія з організму.

Контроль за лікуванням проводили через 14 днів, при неефективності дозу збільшували до 10 мг на добу. Через 30-31 день від початку лікування, при недосягненні цільового рівня АТ до

лікування додавали Амлодипін в дозі 5 мг на добу (Тенокс, «KRKAd.d., Novomesto», Словенія). Контроль здійснювали через 6 місяців.

Результати та їх обговорення. Через 14 днів лікування відмічалось зниження офісного САТ на $6,2 \pm 1,2$ мм рт ст, ДАТ на $7,8 \pm 1,4$ мм рт ст. 15 хворим до лікування було додано Амлодипін в дозі 5 мг (Тенокс). Через 6 місяців лікування відмічалось зниження офісного САТ на $20 \pm 2,6$ мм рт ст та становив $128,6 \pm 1,4$ мм рт ст; офісний ДАТ знизився на $15,2 \pm 1,8$ мм рт ст, та становив $86,2 \pm 1,3$ мм рт ст ($95\% \text{ ДІ}$, $p < 0,001$).

За результатами добового моніторування АТ, що проводилось через 6 місяців лікування було виявлено, що середній САТ (доба) достовірно був нижчим після лікування, відповідно $138,1 \pm 2,16$ та $125,6 \pm 1,43$, $95\% \text{ ДІ}$, $p < 0,05$; середній ДАТ (доба) протягом 6 місяців лікування знизився на $9,9$ мм рт ст ($90,9 \pm 1,4$ мм рт ст та $81,0 \pm 2,3$ мм рт ст). Відмічалось зниження середнього САТ (день) на $8,2$ мм рт ст ($136,2 \pm 2,4$ та $128 \pm 2,7$), відмічалось зниження середнього

ДАТ (день) на $7,2$ мм рт ст ($89,4 \pm 1,7$ мм рт ст та $82,2 \pm 1,5$ мм рт ст). Аналіз динаміки середнього САТ (ніч) виявив, що протягом 6 місяців відмічалось достовірне зниження САТ на $11,4$ мм рт ст ($128,4 \pm 2,4$ мм рт ст та $117,0 \pm 1,7$ мм рт ст, $95\% \text{ ДІ}$, $p < 0,05$), середній ДАТ (ніч) достовірно був нижчим після лікування та знизився на $14,5$ мм рт ст ($92,5 \pm 1,6$ мм рт ст та $78 \pm 2,3$ мм рт ст, $95\% \text{ ДІ}$, $p < 0,05$). Зниження середнього САТ та ДАТ протягом доби, та особливо вночі забезпечує контроль артеріальної гіпертензії та зниження частоти серцево-судинних ускладнень. Особливо важливим є зменшення індексу часу на $7,6$ ($42,8 \pm 1,3$ та $35,2 \pm 1,4$), що є свідченням меншого навантаження на органи мішені за умови артеріальної гіпертензії.

Таблиця 2.

Динаміка показників добового моніторування ЕКГ через 6 місяців лікування

Показники добового моніторування ЕКГ	До початку терапії	Через 6 місяців
Середня ЧСС за добу	$81,3 \pm 2,4$	$76,5 \pm 1,7$
Середня ЧСС за день	$85,5 \pm 2,1$	$78,2 \pm 2,3^*$
Середня ЧСС за ніч	$72,1 \pm 1,7$	$68,2 \pm 1,9$
Максимальна ЧСС за добу	$126,2 \pm 2,6$	$110 \pm 1,8^*$
Максимальна ЧСС за день	$126,0 \pm 1,7$	$117 \pm 1,8$
Максимальна ЧСС за ніч	$109 \pm 1,4$	$82 \pm 1,4^*$
Середня кількість шлуночкових екстрасистол	$533,6 \pm 67,5$	$472,1 \pm 34,5$
Середня кількість надшлуночкових екстрасистол	$764,4 \pm 56,4$	$501,2 \pm 51,2^*$

Примітки: *різниця між показниками є достовірною при $95\% \text{ ДІ}$ $p < 0,05$.

Важливим компонентом контролю за лікуванням є результати добового моніторування ЕКГ, так як відомо, що у хворих з поєднаною патологією існують певні особливості під час добового моніторування ЕКГ, які свідчать про важкість захворювання та ризик ускладнень. Через 6 місяців лікування відмічалось достовірне зниження кількості середньої ЧСС за день на $7,3$ уд

($85,5 \pm 2,1$ та $78,2 \pm 2,3$), максимальної ЧСС за добу на $16,2$ ударів ($126,2 \pm 2,6$ та $110 \pm 1,8$), максимальної ЧСС за ніч на 17 ударів ($109 \pm 1,4$ та

$82 \pm 1,4$). Також відмічалось зменшення середньої кількості шлуночкових екстрасистол на $61,5$ ($533,6 \pm 67,5$ та $472,1 \pm 34,5$), достовірне зменшення середньої кількості суправентрикулярних екстрасистол на $163,2$ ($764,4 \pm 56,4$ та $501,2 \pm 51,2$) (Табл.2).

Відмічалось зменшення на $18,6\%$ кількість хворих, що мали епізоди больової та безбольової ішемії міокарда протягом доби; достовірно зменшилась кількість хворих, що мали епізоди пароксизмів фібриляції передсердь протягом

добі на 20% (95%ДІ, $p < 0,05$) та достовірно зменшилась кількість хворих, що мали шлуночкові екстрасистоли високих градацій за результатами

добового моніторування ЕКГ на 27,5% (95%ДІ, $p < 0,05$) (Рис).

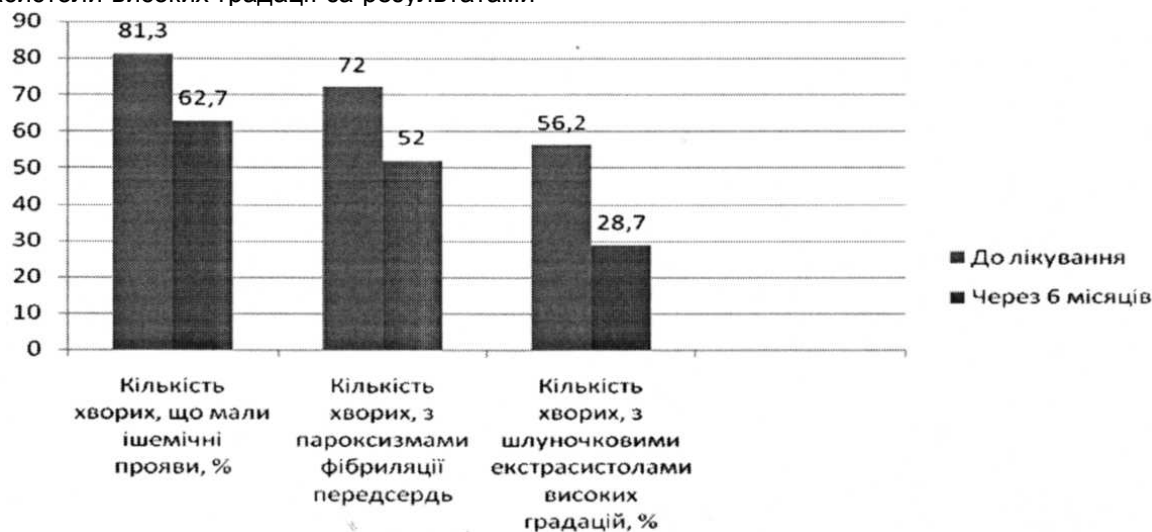


Рис. 1. Динаміка деяких показників добового моніторування ЕКГ.

Аналіз результатів ехокардіографії, проведеної через 6 місяців лікування, достовірної відмінності у об'ємних показниках не виявлено, проте має місце зменшення показників, зокрема ЛП на 0,6 мм ($4,75 \pm 1,2$ та $4,15 \pm 0,9$), правого передсердя на 0,84 мм ($4,42 \pm 1,3$ та $4,12 \pm 1,4$), суттєвим на нашу думку, є зменшення товщини за-

дної стінки лівого шлуночка ($2,15 \pm 0,9$ та $1,91 \pm 0,8$) та товщини міжшлункової перетинки ($3,41 \pm 1,5$ та $3,2 \pm 1,3$), в той же час більш значущим є зменшення КДР ЛШ на 2,18 ($14,04 \pm 4,1$ та $12,2 \pm 3,2$). Відмічається збільшення ФВ на 3,4% ($53,2 \pm 0,9$ та $56,8 \pm 0,8$) (Табл.3). Також відсутнє достовірне зниження середнього тиску в легеневій артерії ($48,5 \pm 3,4$ та $47,2 \pm 3,1$).

Таблиця 3.
Динаміка показників ехокардіографії у хворих, що отримували терапію раміприлом в комбінації з гіпотіазидом протягом 6 місяців.

Показники ехокардіографії	До лікування M=56	Через 6 місяців після лікування M=56
Ліве передсердя, см	$4,75 \pm 1,2$	$4,15 \pm 0,9$
Праве передсердя, см	$4,42 \pm 1,3$	$4,12 \pm 1,4$
ТЗС ЛШ, см	$2,15 \pm 0,9$	$1,91 \pm 0,8$
ТМП ЛШ, см	$3,41 \pm 1,5$	$3,2 \pm 1,3$
КДР ЛШ, см	$14,04 \pm 4,1$	$12,2 \pm 3,2$
КСР ЛШ, см	$10,19 \pm 2,5$	$10,2 \pm 2,1$
КДО ЛШ, мл	$145,9 \pm 4,5$	$140,7 \pm 3,6$
КСО ЛШ, мл	$72,2 \pm 3,5$	$70,2 \pm 2,3$
ФВ, %	$53,2 \pm 0,9$	$56,8 \pm 0,8$
Середній тиск в легеневій артерії, мм рт ст	$48,5 \pm 3,4$	$47,2 \pm 3,1$

Основною причиною, що обмежує застосування інгібіторів АПФ у хворих з супутніми бронхообструктивними захворюваннями, є сухий кашель, що може виникати при застосуванні цієї групи препаратів. За даними Експертів Європейського товариства кардіологів (2004 р), сухий кашель може виникати при застосуванні інгібіторів АПФ у 5-7% пацієнтів, причому частота виникнення кашлю при застосуванні різних інгібіторів АПФ суттєво не відрізняється. Механізми виникнення кашлю при прийомі ІАПФ: гальмування розпаду брадикініну та збільшення синтезу простагландину E₂; пригнічення деградації нейрокініну А; стимуляція ендогенної субстанції Р і накопичення її в легенях. Питання щодо погіршення ФЗД при прийомі інгібіторів АПФ є досить дискусійним та вивчається багатьма дослід-

никами. Серед хворих, що знаходились під нашим наглядом, в анамнезі не відмічалось кашлю при застосуванні інгібіторів АПФ, під час лікування у 1 хворого (жінки) (1,78%) виник сухий кашель через 18 днів від початку лікування, проте кашель самостійно пройшов та відміни препарату не було. Всім хворим через 6 місяців лікування проведено комп'ютерну спірографію з оцінкою ОФВ₁ та ЖЄЛ. Не відмічалось достовірних змін параметрів ФЗД після лікування протягом 6 місяців, так ОФВ₁ ($65,9 \pm 4,3$ та $66,3 \pm 3,7$), ЖЄЛ ($61,2 \pm 3,6$ та $61,0 \pm 2,7$).

Висновки

Таким чином, проведене нами дослідження застосування комбінації раміприлу та гідрохлортіазиду у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та

ГХ виявило високу ефективність цієї комбінації, що підтверджено результатами клінічного обстеження, зменшенням офісного АТ, результатами добового моніторингу АТ, а також показниками добового моніторингу ЕКГ, а саме зменшення кількості епізодів ішемії міокарда, зменшення кількості хворих, що мали пароксизми фібриляції передсердь та шлуночкові екстрасистולי високих градацій. В той же час не встановлено достовірної відмінності динаміки ремоделювання міокарда, що можливо зумовлено недостатнім контролем артеріальної гіпертензії та коротким періодом спостереження. В той же час комбінація раміприлу та гідрохлортиазиду є безпечною у хворих з поєднанням ГХ та ХОЗЛ, дозволяє впроваджувати цю методику в практичну діяльність.

Література

1. Дворецкий Л.И. Клинические рекомендации по ведению больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией и другой патологией / Л.И. Дворецкий // Лечащий врач. - 2005. - № 13(10). - Р. 672-675.
2. Адашева Т.В. Артериальная гипертензия и ХОБЛ — рациональный выбор терапии / Т.В. Адашева, В.С. Задионченко [и др.] // Русский медицинский журнал. - 2006. - № 14(10). - Р. 795-800.
3. Приступа Л.Н. Лікування артеріальної гіпертензії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Л.Н. Приступа, Т.І. Циганкова. [та ін.] // Ліки України. - 2008. - № 7(123). - Р. 62-67.
4. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії / [Є.П. Свіщенко, А.Е. Багрий та ін.]. - Четверте видання, виправлене і доповнене. ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска». - К., 2008. - 55 с.
5. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs / P.J. Barnes // PLoS Med. - 2010. - №7(3). - Р. 103-107.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2008) // Electronic Resources: www.goldcopd.com
7. Sin D.D. Mortality in COPD: role of comorbidities / D.D. Sin, J.B. Soriano [et al.] // Eur Respir J. - 2006. - №7. - Р. 10-26.
8. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs / P.J. Barnes // PLoS Med. - 2010. - №7. - Р. 15-60.

Реферат

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ РАМИПРИЛ В КОМБИНАЦИИ С ГИДРОХЛОРТИАЗДОМ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ.

Распутина Л.В.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническое обструктивное заболевание легких, рамиприл, гидрохлортиазид, суточное мониторирование артериального давления.

В статье представлены результаты клинического исследования эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации рамиприла с гидрохлортиазидом у больных гипертонической болезнью и хроническим обструктивным заболеванием легких. Установлено, что через 6 месяцев лечения у больных отмечалось снижение офисного как систолического так и диастолического артериального давления ($-20 \pm 2,6$ мм ртст и $-15,2 \pm 1,8$ мм ртст, соответственно). Отмечали достоверное уменьшение среднесуточных уровней давления, что является свидетельством контроля за артериальной гипертензией и снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений. Особенно важным есть уменьшение индекса время, которое является свидетельством меньшей нагрузки на органы мишени при артериальной гипертензии. Жесткий контроль гипертензии был безопасным у больных этой группы, о чем свидетельствуют данные спирографии, а также способствовал уменьшению сердечно-сосудистых осложнений.

Summary

ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY WITH RAMPIRIL COMBINED WITH HYDROCHLOROTHIAZIDE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE
Rasputina L.V.

Key words: essential hypertension, chronic obstructive lung disease, ramipril, hydrochlorothiazide, daily blood pressure monitoring.

The paper presents the findings of clinical trial about effectiveness and safety of fixe combination of ramipril and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension and chronic obstructive lung disease. It has been found out after 6 month course of treatment the patients demonstrate the decrease of office blood pressure both systolic and diastolic ($-20 \pm 2,6$ mm Hg and $-15,2 \pm 1,8$ mm Hg respectively). We have also registered the drop of daily blood pressure level that is evidence of arterial hypertension control and decrease of incidence rate of cardiovascular events. It is especially important to stress on the reduction of time index that testifies to the less loading on target organs under arterial hypertension. Strict control of hypertension was safe in the patients of this group and contributed to the lowering of cardiovascular events.

УДК: 616.36 – 002 : 616.12 – 008.331.1-092-08

Сливка Н.О., Плеш І.А.

ЗАСТОСУВАННЯ ЕНДОТЕЛІОПРОТЕКТОРНИХ ЗАСОБІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ НЕЦИРОТИЧНОЇ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Метою представленого у статті дослідження було вивчення ефективності корекції стану печінкового кровоплину препаратів із ендотеліопротекторною дією (біциклолу у поєднанні із нуклеїнатом) шляхом включення їх до схеми лікування хворих на портальну гіпертензію, що розвинулась на фоні хронічного алкогольного гепатиту. Матеріали та методи дослідження. Обстежено 20 практично здорових осіб (ПЗО) та 90 хворих на хронічний активний алкогольний гепатит (ХАГ) із ознаками початкової стадії ПГ, що були розподілені на 2 групи залежно від типу отримуваного лікування. Результати. Аналіз показників через 1 міс. після початку лікування у пацієнтів 1-ї групи встановив достовірне зниження КІ (із $0,18 \pm 0,1$ до $0,10 \pm 0,2$) ($p < 0,05$). Також відмічалась тенденція до зменшення d BB (із $14,6 \pm 2,3$ мм до $14,1 \pm 1,2$ мм) та d CB ($11,8 \pm 2,7$ мм до $11,5 \pm 1,6$ мм), зростання Vmax BB (із $11,9 \pm 1,8$ см/с до $12,5 \pm 2,1$ см/с). Через 1 міс. після лікування у пацієнтів 1-ї групи достовірно знижувався КІ ($0,028 \pm 0,02$) ($p < 0,05$), зростала Vmax BB (до $32,7 \pm 5,6$ см/с) у порівнянні із показниками до лікування; а d BB ($9,8 \pm 0,7$ мм) ($p < 0,05$) та d CB ($5,7 \pm 0,8$ мм) ($p < 0,05$) наближались до верхньої межі норми. У пацієнтів 2-ї групи у динаміці лікування показники печінкового кровоплину змінювались не значно, хоча і спостерігалась загальна тенденція до їх покращення. Висновки. Включення до терапевтичної схеми лікування хворих на хронічний алкогольний гепатит із початковими явищами портальної гіпертензії, біциклолу та нуклеїнату призводить до клінічної корекції функціональної активності ендотелію та до покращення показників печінкової гемодинаміки – зниження конгестивного індексу, тобто запобігає прогресуванню портальної гіпертензії у таких хворих.

Ключові слова: портальна гіпертензія, хронічний алкогольний гепатит, ендотеліальна дисфункція.

Матеріали дослідження, представленого у статті, виконані як фрагмент науково-дослідної роботи кафедри догляду за хворими та вищої медсестринської освіти БДМУ «Функціональна структура артеріальних, венозних, мікроциркуляторних судин, активності нирок та серця у хворих на артеріальні гіпертензії залежно від циркуляційного ритму артеріального тиску та лікування» (№ державної реєстрації – 0111U006493, термін виконання 2011-2015 рр.).

Вступ

Проблема портальної гіпертензії (ПГ) обговорювалась останнім часом на багатьох міжнародних конференціях, з'їздах, симпозіумах (Нью-Йорк, 2006; Санкт-Петербург, 2008; Бавено, 2009-2010; Відень, 2010; Берлін, 2011) [4]. Роль гемодинамічного фактора у патогенезі ПГ на доциротичному етапі її формування залишалася недооціненою, тому терапевтичний ефект ендотеліопротекторних засобів у корекції портального кровоплину становить нове поле дослідницького інтересу у гепатології [5].

Мета дослідження

Вивчити ефективність корекції стану печінкового кровоплину препаратів із ендотеліопротекторною дією (біциклолу у поєднанні із нуклеїнатом) шляхом включення їх до схеми лікування хворих на портальну гіпертензію, що розвинулась на фоні хронічного алкогольного гепатиту.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 20 практично здорових осіб (ПЗО) та 90 хворих на хронічний активний алкогольний гепатит (ХАГ) із ознаками початкової стадії ПГ, що були розподілені на 2 групи залежно від типу отримуваного лікування. 1-а група у кількості 45 чоловік, на фоні базисного лікування отримувала біциклол у дозі 75 мг/добу у поєднанні із нуклеїнатом у дозі 1 г/добу упродовж 30-ти днів. 2-га група (контрольна) у кількості 45 чоловік, отримувала тільки базисне лікування упродовж 30 днів. Обстеження усіх груп хворих виконувалось до початку лікування та через 1 міс. після ліку-

вання. Обсяг досліджень: загальноклінічні обстеження, ультрасонографічне обстеження паренхіми печінки та доплерографічне дослідження печінкового кровоплину (із використанням ультразвукової та доплерографічної діагностичної системи "En Visor HD" (Philips, USA)) [1]. Наявність ендотеліальної дисфункції (ЕД) оцінювали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) з реактивом Гріса; а також за ступенем ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії за даними тесту Целермаєра-Соренсена (1992 р.) із застосуванням дуплексної ультразвукової доплерографії (система "En Visor HD" (Philips, USA)) плечової артерії (ПА) у стані спокою та за реактивної гіперемії.

Результати та їх обговорення

Згідно з отриманими даними, у хворих на ХАГ встановлено вірогідне збільшення діаметру (d) ворітної вени (ВВ) у порівнянні з ПЗО – на 20,2% ($11,3 \pm 0,32$ мм), зменшення максимальної швидкості (Vmax) у ВВ до $27,4 \pm 1,36$ см/с – на 19,3% ($p < 0,05$). Об'ємна швидкість портального кровоплину (Q) змінювалася невірогідно ($p > 0,05$). Нами було встановлено вірогідне зростання конгестивного індексу (КІ) в обох групах обстежених хворих порівняно із ПЗО – у 1,7 рази ($0,041 \pm 0,0033$), що вказує на виражені розлади портального кровообігу. При аналізі показників кровоплину у селезінковій вені (СВ) встановлено вірогідне збільшення її d ($8,6 \pm 0,30$ мм) у порівнянні із ПЗО – на 25,0% ($p > 0,05$). Незважаючи на те, що параметри Vmax у СВ вірогідно не зміню-

вались, показник Q у СВ вірогідно зростав ($589,7 \pm 37,14$ мл/хв) – на 61,1% ($p > 0,05$).

Аналіз результатів дослідження параметрів кровоплину у артеріальній ланці печінкового та селезінкового кровообігу вказує на низку виявлених розладів. Зокрема, встановлено вірогідне зменшення d, зниження середньої швидкості (V_{mid}) у загальній печінковій артерії (ЗПА) у хворих на ХАГ до $56,4 \pm 2,51$ см/с (на 16,9% ($p < 0,05$)), тенденцію до зниження інших параметрів лінійного та об'ємного кровоплину у хворих обох груп спостереження ($p < 0,05$). Зазначені зміни сприяли вірогідному зростанню пульсаційного індексу (ПІ) у хворих на ХАГ – на 15,4% ($p < 0,05$). Аналогічним чином зростав показник індексу судинного опору (ІСО) у ЗПА. Слід також зазначити, що у хворих на ХАГ реєстрували незначне зниження індексу артеріальної перфузії (ІАП) до $0,28 \pm 0,012$ ($p > 0,05$), що виникло внаслідок зменшення швидкості об'ємного кровотоку. Наслідком вище зазначених змін стало вірогідне зниження печінково-судинного індексу (ПСІ) у хворих на ХАГ ($15,7 \pm 0,51$) – на 14,0% ($p < 0,05$), що вказує на істотну роль у механізмах прогресування ПГ зростання показників периферійного судинного опору.

Про виражену ЕД у обстежених хворих свідчить те, що рівень монооксиду нітрогену становив $11,03 \pm 2,85$ ммоль/л і був у них нижчим від такого показника у ПЗО на 28,39 % ($p < 0,05$); рівень ЕЗВД був зниженим до $7,85 \pm 2,47$ % (на 27,52 % ($p < 0,05$) у порівнянні із ПЗО), що свідчить про виснаження функціональних властивостей ендотелію пропорційно до тривалості перебігу захворювання.

При аналізі показників функціональної активності ендотелію у обстежених нами хворих у динаміці лікування був відзначений значний позитивний ефект. Так, у 1-й групі вміст у крові монооксиду нітрогену підвищився до $15,58 \pm 1,67$ ммоль/л (на 41,25 %) - (у 2-й групі – на 4,03 %) у порівнянні із показниками до початку лікування; показник ЕЗВД підвищився до $12,53 \pm 2,36$ % - на 59,62 % (у 2-й групі – на 4,71 %). Через 1 міс. після лікування у пацієнтів 1-ї групи достовірно знижувався КІ ($0,028 \pm 0,02$) ($p < 0,05$), зростала V_{max} ВВ (до $32,7 \pm 5,6$ см/с) у порівнянні із показниками до лікування; а d ВВ ($9,8 \pm 0,7$ мм) ($p < 0,05$) та d СВ ($5,7 \pm 0,8$ мм) ($p < 0,05$) наближались до верхньої межі норми. У пацієнтів 2-ї, контрольної групи через 1 міс після лікування показники печінкової гемодинаміки змінювались не значно, хоча і спостерігалась загальна тенденція до їх покращення - у цій групі зареєстровано достовірне зростання лише V_{max} ВВ та зниження КІ, хоча нормалізація цих показників була нижчою у порівнянні із основною групою ($p < 0,05$). Слід зазначити, що зміна значень V_{max} ВВ мала зворотній кореляційний зв'язок із стадією ПГ ($r = -0,54$) та ступенем важкості стану пацієнта ($r =$

$0,87$), КІ, d ВВ та d СВ оберненопропорційно корелювали із рівнем монооксиду нітрогену у крові та рівнем ЕЗВД ($-0,856$; $-0,758$; $-0,852$ відповідно) ($p < 0,05$), V_{max} ВВ прямопропорційно корелювала із рівнем монооксиду нітрогену у крові та рівнем ЕЗВД ($0,784$ та $0,769$ відповідно) ($p < 0,05$), що свідчить про тісний взаємозв'язок дисфункції ендотелію із формуванням розладів печінкового кровоплину.

Ендотеліопротекторний ефект нуклеїнату (препарат із групи імуномодуляторів) обумовлений його здатністю індукувати інтерферон «раннього типу», який, в свою чергу, є одним із стимуляторів NO-синтаз, що призводить до посиленої продукції оксиду азоту – потужного ендогенного вазодилататора. Цей ефект забезпечує покращення мікроциркуляції в печінковій паренхімі та зниження судинного опору у системі ворітної вени [2].

Ендотеліопротекторна дія біциклолу (гепатопротектор нового покоління) може бути пояснена його здатністю захищати ядерну ДНК від мутацій та регулювати експресію генів, відповідальних за клітинний цикл, синтез білка, енергетичний метаболізм, покращуючи експресію NO-синтаз, що створює передумови для покращення процесів мікроциркуляції та редукує гіпоксію [6].

Висновки

Включення до терапевтичної схеми лікування хворих на хронічний алкогольний гепатит із початковими явищами портальної гіпертензії, біциклолу та нуклеїнату призводить до клінічної корекції функціональної активності ендотелію та до покращення показників печінкової гемодинаміки – зниження конгестивного індексу (до $0,028 \pm 0,02$) ($p < 0,05$), зростання максимальної швидкості у ворітній вені (до $32,7 \pm 5,6$ см/с) ($p < 0,05$), зменшення діаметру ворітної вени (до $9,8 \pm 0,7$ мм) ($p < 0,05$) та діаметру селезінкової вени (до $5,7 \pm 0,8$ мм) ($p < 0,05$), тобто запобігає прогресуванню портальної гіпертензії у таких хворих.

Література

1. Андреева И.В. Оценка портальной гемодинамики по данным ультразвуковой доплерометрии / И.В. Андреева // Український медичний альманах. – 2006. – Т. 9, № 4. – С. 12-15.
2. Бут Г. РНК-содержащие иммуномодуляторы: вчера, сегодня, завтра / Г. Бут // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 6 (210). – С. 122-125.
3. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer // Lancet. – 1992. – V. 340. – P. 1111-1115.
4. de Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension: Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension / R. de Franchis // Journal of Hepatology. – 2005. – V. 43, №1. – P. 167-176.
5. Lusher T.F. Endothelial dysfunction as therapeutic target / T.F. Lusher // Eur. Heart J. – 2000. – Suppl. D. – P. 20-25.
6. Yao G.B. Efficacy and safety of Bicyclol in treatment of 2200 chronic viral hepatitis / G.B. Yao, D.Z. Xu, P. Lan // Clin. J. New Drug Clin. Rem. – 2005. – V. 24. – P. 421-425.

Реферат

ПРИМЕНЕНИЕ ЭНДОТЕЛОПРОТЕКТОРНЫХ СРЕДСТВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕЦИРРОТИЧЕСКОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Сливка Н.А., Плеш И.А.

Ключевые слова: портальная гипертензия, хронический алкогольный гепатит, эндотелиальная дисфункция.

Целью представленного в статье исследования было изучение эффективности коррекции состояния печеночного кровотока препаратами с эндотелиопротекторным действием (бициклол в комбинации с нуклеинатом) путем включения их в схему лечения больных портальной гипертензией, развившейся на фоне хронического алкогольного гепатита. Материалы и методы исследования. Обследовано 20 практически здоровых людей (ПЗО) и 90 больных хроническим алкогольным гепатитом с начальными признаками ПГ, которые были распределены на 2 группы в зависимости от типа получаемого лечения. Результаты. Анализ показателей через 1 мес. После начала лечения у пациентов 1-й группы выявил достоверное снижение КИ (с $0,18 \pm 0,1$ до $0,10 \pm 0,2$) ($p < 0,05$). Также отмечалась тенденция к уменьшению d_{BV} (с $14,6 \pm 2,3$ мм до $14,1 \pm 1,2$ мм) и d_{SV} (с $11,8 \pm 2,7$ мм до $11,5 \pm 1,6$ мм), увеличение V_{max} BV (с $11,9 \pm 1,8$ см/с до $12,5 \pm 2,1$ см/с). Через 1 мес. после лечения у пациентов 1-й группы достоверно снижался КИ ($0,028 \pm 0,02$) ($p < 0,05$), возросла V_{max} BV (до $32,7 \pm 5,6$ см/с) по сравнению с показателями до лечения; а d_{BV} ($9,8 \pm 0,7$ мм) ($p < 0,05$) и d_{SV} ($5,7 \pm 0,8$ мм) ($p < 0,05$) приближались к верхней границе нормы. У пациентов 2-й группы в динамике лечения показатели печеночного кровотока изменялись незначительно, хотя и наблюдалась общая тенденция к их улучшению. Выводы. Включение в терапевтическую схему лечения больных хроническим алкогольным гепатитом с начальными явлениями портальной гипертензии бициклола и нуклеината приводит к клинической коррекции функциональной активности эндотелия и к улучшению показателей печеночной гемодинамики – снижению конгестивного индекса, то есть предупреждает прогрессирование портальной гипертензии у таких больных.

Summary

ENDOTHELIOPROTECTIVE MEDICINES IN COMPLEX THERAPY OF NON-CYRROTIC PORTAL HYPERTENSION.

Slyvka N.O., Plesh I.A.

Key words: portal hypertension, chronic alcoholic hepatitis, endothelial dysfunction.

The aim of this research was to examine the effectiveness of the endothelioprotective medications (bicyclol in combination with nukleinat) for the correction of hepatic blood flow by including them in the treatment regimen of patients with portal hypertension, which developed on a chronic alcoholic hepatitis background.

Materials and methods. 20 healthy persons and 90 patients with initial signs of portal hypertension (PH) and chronic alcoholic hepatitis (CAH) background were examined and divided into two groups according to the type of treatment regimen. Results. Analyses of the indices in the 1st group within 7 days since treatment had been started showed the significant reduction of CI (from $0,18 \pm 0,1$ to $0,10 \pm 0,2$) ($p < 0,05$). Also there was a marked tendency to the decrease of d_{PV} (from $14,6 \pm 2,3$ mm to $14,1 \pm 1,2$ mm) and d_{SV} (from $11,8 \pm 2,7$ mm to $11,5 \pm 1,6$ mm), to the increase of V_{max} PV (from $11,9 \pm 1,8$ cm/s to $12,5 \pm 2,1$ cm/s). 1 month after treatment CI in patients of the Group 1 was significantly decreased ($0,028 \pm 0,02$) ($p < 0,05$), while V_{max} PV was increased up to $32,7 \pm 5,6$ cm/s in comparison with parameters before the treatment; but d_{PV} ($9,8 \pm 0,7$ mm) ($p < 0,05$) and d_{SV} ($5,7 \pm 0,8$ mm) ($p < 0,05$) approached the upper normal range. The hepatic hemodynamic parameters in patients of the 2nd group after 1 month of the treatment changed slightly, although there was a general tendency towards the improvement. Conclusions. Inclusion of bicyclol and nukleinat into the therapeutic regimen for patients with chronic alcoholic hepatitis with initial signs of portal hypertension leads to the correction of clinical and functional activity of the endothelium and to the improvement of the indices of hepatic hemodynamics - reducing the congestive index (CI), i.e. prevents the progression of portal hypertension in these patients.

УДК 616.71/72-002.77-008

Ткаченко М.В., Іваницький І.В., Горбань Ю.С., Гудкова О.В.

РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА ОСТЕОАРТРИТ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

В статті наведені результати вивчення особливостей перебігу остеоартриту та ревматоїдного артриту у поєднанні з атеросклерозом та метаболічним синдромом. Доведений тісний взаємозв'язок між клінічними проявами ураження суглобів, імунного статусу у хворих на поєднану патологію та вагомий внесок МС на перебіг ревматоїдного артриту та остеоартриту.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, остеоартрит, атеросклероз, метаболічний синдром.

Вступ

В останній час ревматоїдний артрит (РА) та остеоартрит (ОА) займають провідне місце серед ревматичної патології, що підтверджується наступними даними: РА зустрічається в середньому 330 на 100 тис. населення [2], ОА – 3172,6 на 100 тис. населення [3, 7].

Згідно останніх даних провідне місце в патогенезі ОА та РА займає системне запалення [8, 10].

Відомо, що в основі розвитку РА лежать важкі порушення гуморального та клітинного імунітету, що проявляється дисбалансом між продукцією прозапальних цитокінів, ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-α та протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10, інтерферону), наслідком чого стає хронічний системний запальний процес, що самопідтримується і певною мірою обумовлений цитокіновою активацією ядерних факторів транскрипції, у першу чергу NF-κB [12].

ОА – захворювання мультифакторне, проте в останні роки з'явилися дані про взаємозв'язок ОА із системним запаленням. Літературні дані свідчать про механізм активації запального процесу при ОА через підвищений синтез прозапальних цитокінів, активацію оксидатного стресу, зростання вмісту проатерогенних ліпопротеїдів [4, 5].

У той же час відомо, що атеросклероз (АС) – це не просто результат порушення ліпідного обміну. У його патогенезі важливу роль відіграють запальні механізми, які призводять до виникнення інсулінорезистентності (ІР) [1, 13].

Доведено, що ІР, що лежить в основі метаболічного синдрому (МС), здатна збільшувати продукцію глікозильованих сполук і вільних радикалів, що провокують ендотеліальну дисфункцію. Системне запалення викликає розвиток інсулінорезистентності (ІР), механізм виникнення якої обумовлений блокуванням подальшої передачі сигналу від інсулінового рецептора як за рахунок безпосереднього впливу TNF-α, ІЛ-6, вільних жирних кислот та глюкози, так і за рахунок активації серино-треонінових кіназ, зокрема кінази інгібітору NF-κB, що, окрім розвитку ІР, викликає активацію NF-κB. Цей ядерний фактор транскрипції стимулює утворення багатьох прозапа-

льних речовин, у тому числі TNF-α та ІЛ-6. Крім того, вплив цих цитокінів викликає дисбаланс у секреції адипоцитокінів, зокрема підвищує синтез лептину, одним з ефектів якого є синтез TNF-α та ІЛ-6 у жировій тканині. Підвищення рівня TNF-α та ІЛ-6 викликає пригнічення синтезу адипонектину, який зменшує утворення прозапальних цитокінів та знижує ІР. Як наслідок, утворюється патологічне коло, яке сприяє підтримці запального процесу та прогресуванню ІР. Відомо, що ІР є провідною ланкою розвитку метаболічного синдрому (МС), який у сучасному світі характеризується високою поширеністю. Так, за даними різних авторів, розповсюдженість МС становить від 15 до 25% серед населення, пік розвитку захворювання припадає на молодий і середній вік (25-40 років) [13].

Мета дослідження

Однак, серед даних літератури відсутні відомості, які б висвітлювали частоту розвитку та тяжкість перебігу МС у хворих на ОА та РА. Саме тому метою нашого дослідження стало вивчення розповсюдження та особливостей перебігу МС у цих категорій пацієнтів.

Матеріали і методи

Нами обстежено 54 хворих на ОА та 58 хворих на РА середній вік яких становив $54,5 \pm 2,7$ роки. Була обстежена контрольна група, яка включала 28 "умовно здорових осіб", співвідношення чоловіків до жінок в усіх групах намагались дотримуватись 1:1.

Для визначення критеріїв метаболічного синдрому проводили антропометричні вимірювання: вимірювали зріст, вагу, об'єм талії, об'єм стегон. Маса тіла вимірювалась за допомогою медичних вагів зранку з точністю до 0,5 кг. Зріст визначався за допомогою ростометру з точністю до 1 см. Окружність талії вимірювалась за допомогою сантиметрової стрічки на рівні пупка [11]. Розраховували індекс маси тіла за формулою:

$$IMT = \text{маса тіла} / \text{ріст (м)}^2$$

Критерії метаболічного синдрому Міжнародної діабетичної федерації (IDF), 2005 рік [6]:

– центральне ожиріння, яке визначається по окружності талії ≥ 94 см для чоловіків і ≥ 80 для жінок європейської популяції з відмінностями

для інших етнічних груп,
 – плюс будь - які 2 із нижчеперелічених факторів:
 – підвищений рівень тригліцеридів $\geq 1,7$ ммоль/л або наявність специфічного лікування із приводу цього порушення;
 – знижений рівень ЛПВЩ $< 1,03$ ммоль/л для чоловіків і $< 1,29$ ммоль/л для жінок або наявність специфічного лікування із приводу цього порушення;
 – підвищений АТ: систолічний ≥ 130 мм рт. ст. або діастолічний ≥ 85 мм рт. ст.;
 – рівень глікемії натще $\geq 5,6$ ммоль/л або діагностований раніше ЦД 2 типу.

Ультразвукове дослідження сонних артерій виконувалось на апараті Mindray DP 6600 в положенні пацієнта лежачи на спині в трьох площинах – двох поздовжніх (передній і задній) і поперечній, що зводило до мінімуму ризик діагностичних помилок. Для візуалізації загальної сонної артерії датчик розташовували по передньому і задньому краю m.sterno-cleidomastoideus. При дослідженні в задній поздовжній площині сканування проводили трансмушлярно, що поліпшувало візуалізацію структур судинної стінки, а також патологічних утворень. Потім датчик розташовували перпендикулярно поздовжній осі судини і під кутом 40-60 градусів до поверхні шиї з метою сканування у поперечній площині. Для визначення товщини комплексу інтими-медії загальні сонні артерії сканувались в поздовжній осі в В-режимі з лінійним датчиком 10 Мгц. ТІМ вимірювали на 1-2 см нижче місця біфуркації шляхом установки ультразвукових курсорів на межу поділу адвентиція-медія та інтима-медія-просвіт судини артеріальної стінки. Усі вимірювання проводили в діастолу. Величину ТІМ розраховували як середню по трьох серцевих циклах. Стівненням вважали збільшення ТІМ від 0,8 до 1,3 мм, збільшення ТІМ більше 1,3 мм вважали за атеросклеротичні бляшки [9].

Для комп'ютерної статистичної обробки даних використовували табличний редактор «Microsoft Excel» та програму статистичного аналізу Analyst Soft Stat Plus, версії 2006 року.

Для аналізу нормальності розподілу отриманих даних використовували критерії Ліллієфорса та Шапіро – Уїлка. Дисперсії розподілу ознак оцінювались за допомогою F-критерію в процедурі дисперсійного аналізу ANOVA. Для визначення нормальності використовували рівень $p < 0,05$. У випадку нормального розподілу даних обчислювали значення середньої арифметичної величини (M) і середньої квадратичної помилки результату (m). Вірогідність різниці між показниками, які порівнювались, визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Для аналізу кореляційних зв'язків використовували метод Пірсона.

У випадку відсутності нормального розподілу досліджуваних даних центральні тенденції та дисперсії досліджуваних ознак описували за допомогою медіани (Me) та інтерквартильного

розмаху (25 та 75 процентилі). Для подальшого дослідження використовували критерії Манна – Уїтні, Вальда – Вольфовіца, Колмогорова – Смірнова, для аналізу кореляції використовували методи Спірмена та Кендалла.

Для аналізу бінарних ознак використовували визначення критерію χ^2 .

Статистично значимими вважались відмінності на рівні $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Нами були отримані наступні результати:

Показники СРБ, ШОЕ, серомукоїдів та церулоплазміну у хворих на РА та ОА

	РА	ОА	Контрольна група
СРБ, мг/л.	11,1 \pm 0,4*	9,8 \pm 0,6	4,1 \pm 0,06
ШОЕ, мм/год	32,1 \pm 4,7*	28 \pm 1,7	7,8 \pm 1,2
Серомукоїди, УО	0,35 \pm 0,05*	0,29 \pm 0,05	0,15 \pm 0,5
Церулоплазмін, мг/л	496,2 \pm 18,4*	456,3 \pm 9,8	362 \pm 12,1

* - у порівнянні з групою хворих на ОА $p < 0,05$

У хворих на РА відмічався достовірно вищий рівень системного запалення, що підтверджувалось високими показниками СРБ, ШОЕ, серомукоїдів та церулоплазміну. У той же час у хворих на ОА відмічався достовірно вищий рівень системного запалення, ніж у пацієнтів контрольної групи. Як наслідок це призводило до збільшення рівня ІР, що підтверджувалось більш високою частотою виявлення МС у хворих на РА у порівнянні з хворими на ОА та контрольною групою хворих.

Показники ІМТ у хворих на РА та ОА

	РА	ОА	Контрольна група
ІМТ, кг/м ²	35,1 \pm 1,5*	33,2 \pm 1,2	24,3 \pm 1,8
Відповідність критеріям МС за IDF, %	11,6*	6,5	1,4

* - у порівнянні з групою хворих на ОА $p < 0,05$

Нами були отримані результати, які свідчать, що у обстежених нами хворих на РА ІМТ був достовірно більший, ніж у хворих на ОА та контрольної групи пацієнтів.

Показники ТІМ у хворих на РА та ОА

	РА	ОА	Контрольна група
ТІМ на протязі, мм	0,93 \pm 0,07*	0,89 \pm 0,05	0,62 \pm 0,03
ТІМ на біфуркації, мм	1,17 \pm 0,05*†	0,92 \pm 0,03	0,66 \pm 0,02

* - у порівнянні з групою хворих на ОА $p < 0,05$

Також відмічалась більша товщина інтими – медії у досліджених пацієнтів з РА, яка корелювала з рівнем СРБ ($r = 0,65$; $p < 0,05$), рівнем ШОЕ ($r = 0,63$; $p < 0,05$) та церулоплазміну ($r = 0,54$; $p < 0,05$). У той же час, у пацієнтів з ОА кореляційний зв'язок був виявлений тільки з рівнем СРБ ($r = 0,58$; $p < 0,05$).

При аналізі частоти розвитку МС у хворих на РА нами був виявлений зв'язок між критеріями МС та вживанням пацієнтами глюкокортикоїдів (ГК), зокрема для окружності талії цей показник становив ($r = 0,52$; $p < 0,05$), для артеріального ти-

ску ($r = 0,61$; $p < 0,05$), для рівня глюкози крові ($r = 0,68$; $p < 0,05$). З цього можна зробити висновок, що більш висока частота розвитку МС у пацієнтів з РА частково обумовлена вживанням ГК. У той же час, незаперечним є вплив системного запалення на розвиток МС у цієї групи пацієнтів, що підтверджувалось кореляційним зв'язком між рівнем СРБ та АТ ($r = 0,55$; $p < 0,05$), рівнем СРБ та глюкози крові ($r = 0,51$, $p < 0,05$).

Висновки

Таким чином, метаболічний синдром є поширеною коморбідною патологією для пацієнтів з РА та ОА і розвиток МС у цього контингенту хворих обумовлений високим рівнем системного запального процесу, що в цілому призводить до швидкого прогресування атеросклеротичних уражень у цих груп пацієнтів. У той же час беззаперечним є ятрогенний вплив у розвитку цієї патології для пацієнтів з РА, мінімізація якого потребуватиме подальших досліджень.

Література

1. Талаева Т.В. Алиментарная перегрузка липидами и нарушение толерантности к ним как факторы атерогенеза, развития и прогрессирования ишемической болезни сердца / Т. В. Талаева, И. Э. Малиновская, И. В. Третьяк [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 1. – С. 72–79.
2. Коваленко В.М. Динаміка показників стану здоров'я населення за 1995–2005 рр. Аналітично-статистичний посібник для лікарів кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / В.М.

- Коваленко, В.М. Корнацький, Т.С. Манойленко – К., 2006. – 72 с.
3. Коваленко В. М. Стан ревматології в Україні: медично-соціальні аспекти та напрямки подальшого розвитку / В. М. Коваленко // Український ревматологічний журнал. – 2002. – № 2. – С. 3–8.
4. Мітченко О.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування / О.І. Мітченко, М.І. Лутай. – К.: Четверта хвиля, 2007. – 56 с.
5. Мітченко О.І. Лептин у хворих з метаболічним синдромом. І. Характеристики лептину у хворих з метаболічним синдромом залежно від ступеня ожиріння та віку / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, Т.В. Беляєва [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 6. – С. 59–65.
6. 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.
7. Ehrlich, G.E. Low back pain initiative / G.E. Ehrlich, N.G. Khaltaev // The World Health Organisation Department of Noncommunicable Disease Management. – 1999. – 150 p.
8. Gonzalez-Gay M.A. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis / M. A. Gonzalez-Gay, C. Gonzalez-Juanatey, A. Pineiro, [et al.] // The Journal of Rheumatology. – 2005. – № 32. – P. 1219–1223.
9. Pignoli P. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging / P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli, P. Oreste, R. Paoletti // Circulation. – 1986. – № 74. – P. 1399–1406.
10. Kaplan M. Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis / M. Kaplan // Current Opinion in Rheumatology. – 2006. – № 18. – P. 289–297.
11. Seidell J. C. Assessing obesity: classification and epidemiology / J. C. Seidell, K. M. Flegal // British Medical Bulletin. – 1997. – V. 53. – P. 238–252.
12. Wang C. C. L. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology / C. C. L. Wang, M. L. Goalstone, B. Draznin // Diabetes. – 2004. – V. 53, № 11. – P. 2735–2740.
13. Zimmet P. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view / P. Zimmet, J. Shaw, G. Alberti // Diabetic medicine. – 2003. – № 20. – P. 693–702.

Реферат

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ОСТЕОАРТРИТОМ

Ткаченко М.В., Иваницкий И.В., Горбань Ю.С., Гудкова О.В.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеоартрит, атеросклероз, метаболический синдром.

В статье приведены результаты изучения особенностей течения остеоартрита и ревматоидного артрита в сочетании с атеросклерозом и метаболическим синдромом. Доказана тесная взаимосвязь между клиническими проявлениями патологии суставов, иммунного статуса у больных с сопутствующей патологией и влияние метаболического синдрома на течение ревматоидного артрита и остеоартрита.

Summary

PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS

Tkachenko M.V., Ivaniitsky I.V., Gorban J.S., Gudkova O.V.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoarthritis, atherosclerosis, metabolic syndrome.

The paper presents the results obtained by studying the peculiarities of clinical course of osteoarthritis and rheumatoid arthritis associated with atherosclerosis and metabolic syndrome. There has been proved a close correlation between the clinical manifestations of joint disease, the immune status of patients with concomitant diseases and the impact of metabolic syndrome on the course of rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

УДК: 616.24-036.1-037-092-053:577.118

Фролова Т.В., Шевченко О.С., Охаткіна О.В.

МІКРОЕЛЕМЕНТНІ ПРЕДИКТОРИ ФОРМУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У МОЛОДОМУ ВІЦІ

Харківський національний медичний університет

У роботі представлено ретельний аналіз моніторингу мінерального складу волосся у 118 пацієнтів, хворих на хронічну бронхолегеневу патологію. Встановлені особливості змін мінерального дисбалансу при прогресуванні патологічних проявів з боку органів дихання, які характеризуються зниженням вмісту йоду, міді та підвищенням вмісту марганцю у волосі, накопиченням кобальту та свинцю. Встановлені межі мінеральних зсувів щодо хронізації патології і формування ХОЗЛ у пацієнтів молодого віку.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, мікроелементний статус.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) відноситься до розповсюджених хвороб людини. За даними ВООЗ, на ХОЗЛ страждає 0,8% населення планети, рівень захворюваності серед чоловіків вищий (0,9%), ніж серед жінок (0,7%) [1]. У наступні роки прогнозується подальший ріст захворюваності на ХОЗЛ [2].

За даними Європейської респіраторної спілки, тільки у 25% пацієнтів захворювання діагностується своєчасно. Гіподіагностика ХОЗЛ пов'язана у більшості випадків з тим, що хворі звертаються за медичною допомогою лише при появі виразної симптоматики [3]. Разом з тим ХОЗЛ знаходиться на шостому місці серед головних причин смерті у світі, на п'ятому – у розвинутих країнах Європи, на четвертому – у США. ХОЗЛ – патологія, яка потребує дуже великих затрат і являється суттєвим соціальним тягарем. Так, у 2000 р. витрати США, які пов'язані з лікуванням хворих на ХОЗЛ, склали 30,4 млрд дол. [4, 5].

Багатьма науковцями головним чинником формування ХОЗЛ визнається тютюнопаління та погіршення екологічного стану оточуючого середовища. За даними токсикологічної оцінки середовища, мікроелементи (МЕ) з групи важких металів займають друге місце серед забруднювачів атмосфери після пестицидів та окису вуглецю [6]. Потрапляючи до організму людини, вони викликають розвиток техногенних мікроелементозів. В різних дослідженнях проводяться паралелі між дефіцитом есенціальних МЕ, надлишком токсичних МЕ і відхиленням в стані здоров'я населення вцілому [7].

Мета дослідження

Мета дослідження полягала у встановленні системоутворюючих мікроелементів щодо формування ХОЗЛ у молодому віці.

Матеріал та методи дослідження

Проведено лонгitudіальне дослідження протягом 5 років за 118 пацієнтів. Спостереження за станом здоров'я і мінеральним профілем пацієнтів розпочато у підлітковому віці (16-18 років), які знаходились на диспансерному обліку з діагнозом рецидивуючий бронхіт, мали не менш 3-4 загострень на рік, довготривалий кашель (до 1,5-2 місяців) під час загострення протягом 2 років та зсуви спірографічних показників під час ремі-

сії. Протягом 5 років у 46 (38,98%) пацієнтів зміни з боку бронхо-легеневої системи прогресували з розвитком склеротичних змін у глибоких шарах бронхіального дерева і був встановлено діагноз хронічний бронхіт (I група). У 72 (61,02%) пацієнтів протягом 5 років перебіг захворювання не мав суттєвої динаміки, як позитивної, так і негативної (II група). Пацієнти II групи хворіли не менш 3-4 разів на рік на гострий бронхіт, проте рентгенологічних та бронхоскопічних даних на користь хронізації процесу зареєстровано не було. Відсоток пацієнтів, які зловживали тютюнопалінням в I та II групах суттєвих відмінностей не мав (75,6% і 73,6% відповідно, $p > 0,05$).

Моніторинг мінерального профілю проводився щорічно на підставі визначення вмісту МЕ у волосі методом мас-спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою на апараті «ElvaX» в «Науково-технологічному інституті транскрипції трансляції та реплікації». Волосся було обрано у якості біологічного матеріалу оскільки саме ці деривати шкіри являються найбільш інформативним та відображають тривалу експозицію елементів в організмі людини. Обов'язковим критерієм чергового терміну обстеження МЕ статусу пацієнтів було відсутність прийому вітамінно-мінеральних препаратів протягом останніх 2 місяців.

Статистичний аналіз проведено на підставі параметричних і непараметричних критеріїв (критерій Ст'юдента-Фішера, Ван-дер-Вардена та інш.), імовірного розподілу ознак і кореляційного аналізу.

Усі дослідження проведено з урахуванням міжнародних біотичних стандартів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дослідження виконане в рамках комплексних науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету «Роль оксиду азоту у регуляції метаболізму та збереження органу при вперше діагностованому деструктивному туберкульозі легень» та «Медико-біологічна адаптація дітей з соматичною патологією в сучасних умовах» (№ держреєстрації 0111U001400).

Результати та їх обговорення

Встановлено, що у підлітків з рецидивуючим бронхітом найбільш інформативні зміни МЕ профілю характеризуються зниженням вмісту йоду ($r=0,78$), міді ($r=0,81$) у волоссі та підвищенням вмісту марганцю ($r=0,66$), тобто зміни стосуються найбільш суттєвих МЕ, які необхідні для адекватної діяльності імунної та антиоксидантної систем. Крім того, у 87,4% підлітків під час першого дослідження МЕ профілю встановлено підвищений вміст свинцю і у 93,2% пацієнтів підліткового віку – підвищений вміст кобальту ($p<0,05$).

При подальшому перебігу захворювань бронхо-легеневої системи у даної групи пацієнтів серед цих МЕ встановлені достовірні відмінності. Так, серед пацієнтів I групи при хронізації процесу відбувається подальше експоненціальне зниження міді ($R^2 = 0,8754$) і підвищення марганцю ($R^2 = 0,8918$), та значне накопичення умовно-токсичних МЕ – кобальту ($R^2 = 0,9723$) і свинцю

($R^2 = 0,9316$) (рис. 1, 2, 3). Тоді як у пацієнтів II групи при відсутності негативної динаміки з боку органів дихання, вміст марганцю протягом 5 років знизився в середньому на 20,51%, а вміст міді підвищився на 18,18% ($p<0,05$), що на нашу думку відображає покращення імунних процесів, що запобігає у свою чергу хронізації процесу та формування ХОЗЛ у молодому віці. Треба відмітити, що у пацієнтів не залежно від клінічної групи вміст йоду протягом 5 років знаходився на стабільно низькому рівні, і можливо відображає особливості екологічного стану нашого регіону.

Стосовно визначальних токсичних МЕ, слід відмітити, що протягом терміну спостереження вміст кобальту та свинцю у волоссі пацієнтів як I групи, так і II групи збільшився, проте ступінь збільшення серед пацієнтів I групи достовірно вища ніж серед пацієнтів II групи: збільшення вмісту свинцю у волоссі в середньому складало 13,89% і 3,08% відповідно ($p<0,05$), кобальту – 17,24% і 4,84% відповідно ($p<0,05$).

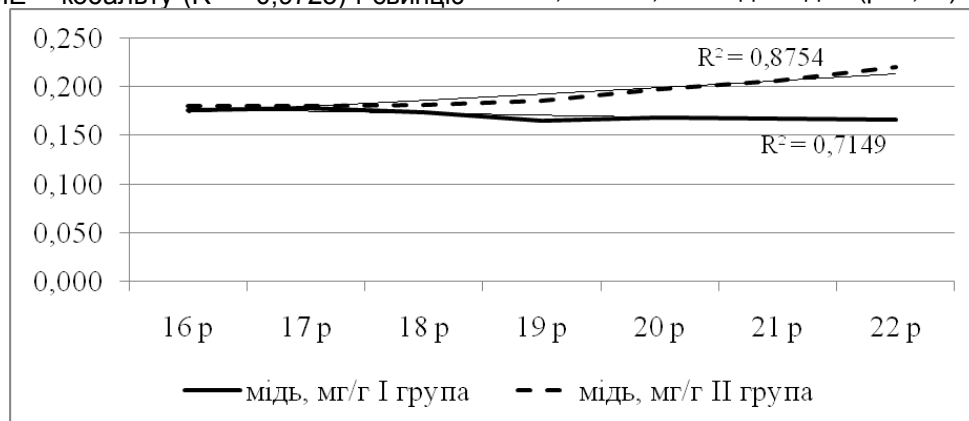


Рис. 1. Динаміка вмісту міді у волоссі пацієнтів при хронізації бронхо-легеневого процесу

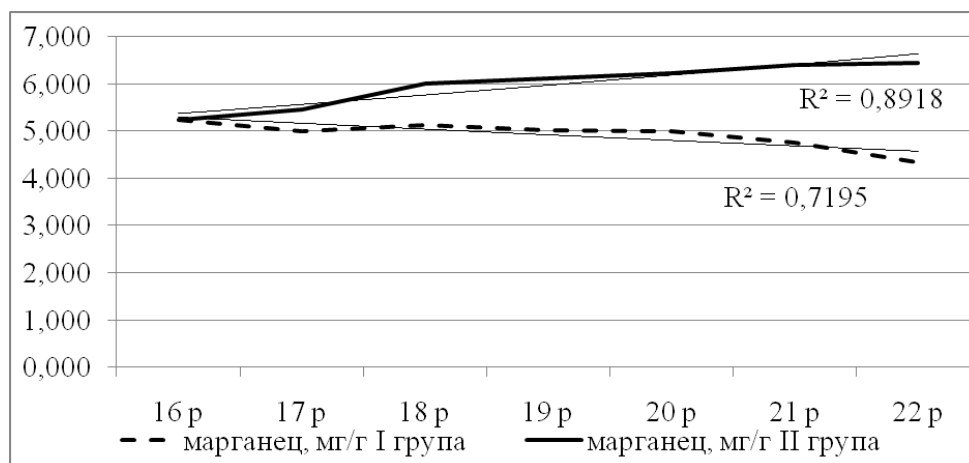


Рис. 2. Динаміка вмісту марганцю у волоссі пацієнтів при хронізації бронхо-легеневого процесу

Аналіз міжкореляційних взаємозв'язків МЕ статусу та запального процесу з боку органів дихання дозволив встановити, що критичними зсувами МЕ балансу щодо хронізації процесу є зниження міді у волоссі нижче ніж 0,165 мг/г волосся ($r=0,78$, $p<0,05$), збільшення марганцю

більш ніж 5,0 мг/г волосся ($r=0,82$, $p<0,05$), а також накопичення токсичних МЕ – кобальту вище ніж 1,30 мг/г волосся ($r=0,70$, $p<0,05$) і свинцю вище ніж 2,00 мг/г волосся ($r=0,695$, $p<0,05$), що дозволяє їх розглядати у якості предикторів формування ХОЗЛ.

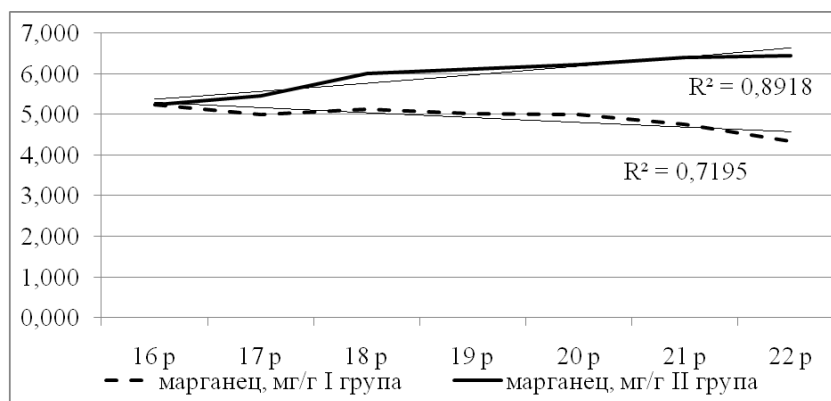


Рис. 3. Динаміка вмісту умовно-токсичних елементів у волосі пацієнтів при хронізації бронхо-легеневого процесу

При аналізі можливих чинників підвищеного накопичення токсичних МЕ у волосі пацієнтів обох груп встановлено, що саме накопичення кобальту має прямий сильний зв'язок з тютюнопалінням пацієнтів ($r=0,90$, $p<0,05$), проте підвищення вмісту свинцю у волосі не залежить від шкідливих звичок ($r=0,32$) і, насамперед, є віддзеркаленням умов мешкання пацієнта та екологічного стану регіону уцілому.

Таким чином, визначення та моніторинг МЕ профілю пацієнтів з захворюваннями органів дихання є інформативним та неінвазивним методом визначення прогнозу перебігу патології, а використання мінеральних предикторів формування ХОЗЛ сприятиме проведенню адекватної превентивної профілактики спрямованої на запобігання хронізації процесу, що дозволить зменшити інвалідизацію цих пацієнтів у молодому віці.

Висновки

1. Для пацієнтів з патологією органів дихання характерні зміни мінерального профілю із зниженням вмісту йоду, міді та підвищенням вмісту марганцю у волосі, що відображає порушення діяльності імунної та антиоксидантної систем.

2. Мінеральний профіль пацієнтів з патологією органів дихання характеризується підвищеним накопиченням умовно-токсичних мікроелементів в організмі: кобальту, ступінь накопичення якого залежить від шкідливих звичок пацієнтів та свинцю, вміст останнього є віддзеркаленням екологічного стану регіону.

3. Предикторами формування ХОЗЛ у пацієнтів молодого віку є зниження міді у волосі нижче ніж 0,165 мг/г волосся, збільшення марганцю більш ніж 5,0 мг/г волосся, а також накопичення токсичних МЕ – кобальту вище ніж 1,30 мг/г волосся і свинцю вище ніж 2,00 мг/г волосся, що необхідно враховувати у системі диспансерного нагляду за цією групою хворих.

Подальші дослідження у цьому напрямку повинні бути спрямовані на розробку ефективних методів профілактики щодо формування ХОЗЛ з урахуванням МЕ статусу пацієнтів з патологією органів дихання, що дозволить покращити якість життя працездатної частки населення.

Література

1. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) / Информационный бюллетень № 315 ВОЗ. - Февраль 2011.
2. Фещенко Ю.І. Нові вітчизняні узгодження щодо ведення ХОЗЛ / Фещенко Ю. І. // Нова медицина. - 2006. - № 1. - С. 14-19.
3. Глобальная инициатива по Хронической Обструктивной Болезни Лёгких (пересмотр 2008 г.) // Global initiative for chronic Obstructive pulmonary Disease. - М.: Атмосфера, 2009. - 101 с.
4. Фещенко Ю. І., Хронические обструктивные заболевания легких: классификация, диагностика, лечение / Ю. І. Фещенко, В.К.Гаврисюк // Ліки України. - 2004. - № 7-8. - С. 22-25; № 9. - С. 14-17.
5. Blanco I. Estimated numbers and prevalence of P1*S and P1*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries / I.Blanco, F.J. de Serres, E. Fernandez-Bustillo // Eur. Respir. - 2006. - Т. 27. - № 1. - С. 84.
6. Air pollution by ozone in Europe summer 2007. Preliminary results, period April – September 2007 (last update 6.12.2007, based on data received before 4.12.2007) EEA/ETC-ACC (the European Environment Agency's European Topic Centre on Air and Climate Change).
7. Disorders of Mineral Metabolism / [F. R. Bringham, M. B. Demay, H. M. Kronenberg et al.] // Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. St. Louis, Mo : WB Saunders, 2008. - P. 27.

Реферат

МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Фролова Т.В., Шевченко О.С., Охупкина О.В.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, микроэлементный статус.

В работе представлено анализ мониторинга минерального состава волос у 118 пациентов с хронической бронхолегочной патологией. Установлены особенности изменений минерального дисбаланса при прогрессировании патологических проявлений со стороны органов дыхания, которые характеризуются снижением уровней йода, меди и повышением содержания марганца в волосах, а также накоплением кобальта и свинца. Установлены границы минеральных изменений, которые инициируют хронизацию патологии и формирование ХОБЛ у пациентов молодого возраста.

Summary

MICROELEMENT PREDICTORS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES IN YOUNG AGE

Frolova T.V., Shevchenko O.S., Okhapkina O.V.

Key words: chronic obstructive lung diseases, microelements status

The paper presents the analysis of hair mineral composition of 118 patients with chronic obstructive lung disease. There have been determined some changes in mineral balance under chronic obstructive lung pathology progressing which are characterized by the decrease of I, Cu level and increase of Mn, Co, Pb level in patient's hair. We have determined the borders of mineral status changes that may trigger the chronization of obstructive lung diseases in young patients.

УДК: 616-002.5:615.324

Цапенко Ю.П., Бойко М. Г., Гречка Г.М., Носик Н.І., Краєвська О.О.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОДУКТУ БДЖІЛЬНИЦТВА В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З УПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ІНФІЛЬТРАТИВНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Мета роботи - вивчення ефективності застосування гомогенату трутневих личинок для корекції синдрому ендогенної інтоксикації у хворих з уперше діагностованим інфільтративним туберкульозом легень. *Матеріали та методи.* До групи обстежуваних увійшло 30 хворих з уперше діагностованим інфільтративним туберкульозом легень, від 20 до 50 років, контрольну групу склали 30 хворих. Хворі основної групи отримували гомогенат трутневих личинок (ГТЛ) протягом 30 діб на фоні специфічної протитуберкульозної терапії. В порівняльних групах оцінювали ефективність лікування по загальноприйнятим критеріям, припиненню бактеріовиділення, вираженості регресії патологічного процесу в легеневій тканині, визначенню маркерів ендотоксикозу (лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) (Кальф-Каліф, 1941). Результати дослідження. Скарги на фоні прийому ГТЛ зникли майже у всіх хворих основної групи, у 55% хв. контрольної групи вони залишалися. ЛІІ у хворих основної групи до початку лікування складав 2,5 (при нормі 0,3-1,5), у пацієнтів контрольної групи - 2,41. ЛІІ на фоні прийому ГТЛ зменшився на 48,62% і складав 1,3, тоді як у контрольній групі зменшився на 29,47% і складав 1,7. В основній групі по закінченню прийому ГТЛ абацільовано 100% хв., в контрольній групі абацільовання досягнуто у 64,7% хв. Добре виражена позитивна рентгенологічна динаміка спостерігалася у 76% (23 хв) основної групи, і 37% (11 хв) контрольної групи. Алергічних реакцій у основній групі не спостерігалася, в контрольній групі 4 випадки.

Ключові слова. Туберкульоз легень, гомогенат трутневих личинок, лейкоцитарний індекс.

Виконано в рамках науково-дослідної роботи НДР 0110U008151 «Вивчити клініко-функціональні та морфологічні особливості перебігу захворювань респіраторної системи (туберкульозу, саркоїдозу, дисемінованих процесів та ХНЗЛ) та розробити методи корекції виявлених порушень на різних етапах лікування, реабілітації та профілактики», 2011-2015рр.

Удосконалення методів діагностики та лікування туберкульозу є одним з складних завдань сучасної фтизіатрії. Основним і найефективнішим методом лікування хворих на туберкульоз легень є антимікобактеріальна терапія протитуберкульозними препаратами. Враховуючи, що туберкульоз, головним чином, виникає у людей із зниженим імунітетом, призначення різноманітних народних методів сумісно з медикаментозним лікуванням дає непогані результати, особливо на початку захворювання, у випадку, коли відбувається порушення на рівні дисбалансу енергії [1,6].

Ефективним доповненням до комплексної терапії хворих на туберкульоз є застосування личинкових продуктів бджільництва – гомогенату трутневих личинок. Групою співробітників ННЦ «Інститут бджільництва ім. П.І. Прокоповича УААН» проведені наукові дослідження з вивчення технологічних прийомів його виробництва [2,5]. Серійними дослідженнями встановлено, що біологічна цінність продукту зумовлюється високим вмістом вуглеводів, жирів, білків, органічних кислот, вітамінів, мінеральних сполук та інших важ-

ливих для організму хімічних речовин [3,7]: білки- 52,2%, жири- 4,8%, вуглеводи- 30%; амінокислоти: 16 загальних, 28 вільних (в.т.ч. незамінні, а за лізином, триптофаном і гістидином в два рази перевищує ФАО/ВОЗ); 7 вищих жирних кислот (всі «есенціальні»), в.т.ч. унікальні дицинові кислоти; вітаміни: L-токоферол; B+J токоферол; а- токоферол; комплекс вітамінів групи B (B1, B2, B3, B5, B6); B- каротин; мінеральні речовини: натрій, калій, марганець, мідь, цинк, кальцій, магній та інш.; статеві гормони: тестостерон, прогестерон, пролактин, естрадіол та інш.; жовчні кислоти: холестерол, литохолева, дезоксихолева, урсодезоксихолева.

По результатах оцінки імунотропної дії, по висновках Харківського національного фармацевтичного університету, гомогенат трутневих личинок надає стимулюючу дію на Т-клітинні реакції імунітету та вироботці антитілопродуцентів селезінки. Порошок Білар, виготовлений з гомогенату трутневих личинок, має антимікробну активність, в том числі на мікобактерії туберкульозу [8].

Мета дослідження

Вивчення ефективності застосування гомогенату трутневих личинок для корекції синдрому ендогенної інтоксикації у хворих з уперше діагностованим інфільтративним туберкульозом легень.

Матеріали та методи

Дослідження виконано на базі Полтавського обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру. До групи обстежуваних (основної групи) увійшло 30 хворих з уперше діагностованим інфільтративним туберкульозом легень, вік від 20 до 50 років, контрольну групу склали 30 хворих ідентичних основній групі по складу. Всі хворі, включені в дослідження, отримували лікування згідно стандартних режимів хіміотерапії туберкульозу. Хворі основної групи на фоні специфічного лікування отримували з 3-5 доби від його початку перорально 5 мл гомогенату трутневих личинок (ГТЛ) зранку натщесерце, за 1 годину до сніданку, протягом 30 днів на фоні специфічної протитуберкульозної терапії.

Усім хворим виконано комплексне клінічне, лабораторне обстеження до початку лікування та протягом перших трьох місяців стаціонарного лікування, рентгенологічне обстеження проводилося згідно стандартів обстеження. Визначення маркерів ендотоксикозу виконувалося за допомогою лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ)(Кальф-Каліф, 1941) у основній та контрольній групах на початку та в кінці першого місяців лікування (що припадало в основній групі на кінець прийому ГТЛ)

В порівняльних групах оцінювали ефективність лікування за загальноприйнятими критеріями: об'єктивних та суб'єктивних даних, припиненню бактеріовиділення. Також оцінювали вираженість регресії патологічного процесу в легеневій тканині.

Статистичну обробку даних проводили з використанням прикладних програм.

Результати і обговорення

Скарги хворих на кашель, слабкість, пітливість швидко втомлюваність та інш. на фоні прийому ГТЛ в кінці першого місяця стаціонарного лікування зникли майже у всіх хворих основної групи, тоді як 55% хворих контрольної групи заперечували зникнення даних симптомів.

ЛІІ у пацієнтів основної групи до початку лікування складав 2,5 (при нормі 0,3-1,5), у пацієнтів контрольної групи- 2,41.ЛІІ на фоні прийому ГТЛ протягом першого місяця зменшився на 48,62% і складав 1,3, тоді як у контрольній групі зменшився на 29,47% і складав 1,7.

Проаналізувавши дані дослідження, було відмічено, на початку лікування підвищення рівня ЛІІ у більшості хворих двох груп, навіть при відсутності деструкції (Дестр -), що суперечило даним

Кулюциної Е.Р. [4]. Підвищення ЛІІ серед

хворих основної групи становило 63,3% (19 хв), а в контрольній групі 66,7%(20 хв). Серед хворих основної групи з відсутньою деструкцією відмічалось підвищення ЛІІ у 9 хв з 19хв., а в контрольній групі підвищене ЛІІ - у 13 хв. з 20 хворих без наявності деструкції. Що, на нашу думку, вказує на відсутність залежності підвищення ЛІІ від наявності деструктивних змін в легенях.

Ефективність проведеного лікування в порівняльних групах також оцінювали по закінченню 1-го місяця хіміотерапії за абацилюванням, при цьому в основній групі по закінченню прийому ГТЛ абацилювано 100% бацилярних хворих, в контрольній групі у відповідні строки абацилювання досягнуто у 64,7% хворих з 15 бацилярних хворих.

Розсмоктування більшої частини інфільтративних змін (добре виражена позитивна рентгенологічна динамка) спостерігалось у 76% (23 хв) основної групи, і лише 37% (11хв) контрольної групи при контрольному рентгенологічному обстеженні (на 2-му місяці лікування).

Закриття порожнин деструкцій не аналізувалось, у зв'язку з малими строками спостереження.

Алергічних реакцій у основній групі не спостерігалось, в контрольній групі 4 випадки.

Висновки

Спираючись на отримані дані дослідження, можна зробити наступні висновки, що включений в комплексну терапію хворих інфільтративним туберкульозом легень гомогенат трутневих личинок:

- 1.Позитивно впливає на переносимість антибактеріальних хіміопрепаратів.
2. Сприяє більш швидкій регресії патологічного процесу в легеневій тканині та симптомів інтоксикації.
3. Зменшенню ступеню ендогенної інтоксикації та нормалізації загально-клінічних показників крові
4. Сприяє більш швидкому абацилюванню хворих з уперше діагностованим інфільтративним туберкульозом легень.

Унікальність апіпродуктів заключається в тому, що натуральним шляхом створюється комплекс речовин рослинно-тваринного походження з унікальними харчовими і імунomodуючими якостями. Визначення особливостей хімічного складу продуктів бджільництва- є важливою основою для подальшого його поглибленого вивчення та перспективи його застосування для оздоровлення населення України, в тому числі хворих на туберкульоз.

Література

1. Бойко А.В. Дополнення до лікування хіміорезистентного туберкульозу продуктами бджільництва / А.В. Бойко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2011. - №1(04). - С. 113.
2. Гречка Г.М. Технологія одержання ГТЛ / Г.М. Гречка, В.М. Панащенко. – Гадяч : ПФБ ім.П.І. Прокоповича УААН, 1995. - 9 с.
3. Гречка Г.М. Гомогенат трутневих личинок – одержання та застосування / Г.М. Гречка // Апітерапія: погляд у майбутнє: Матеріали II з'їзду апітерпевтів України, 31 жовт.- 1 листоп. 2002 р. – Харків, НФаУ : Золоті сторінки, 2002. - С. 64 - 69.
4. Кулюцина Е.Р. Особенности динамики интегральных иммунологических показателей у больных с различными формами туберкулеза/ Е.Р. Кулюцина // Клиническая лабораторная диагностика. - 2008. - № 9. - С.81.
5. Поліщук В.П. Виробництво гомогенату трутневих личинок при комплексному використанні бджіл / В.П. Поліщук, Г.М. Гречка // Науковий вісник НАУ. – 2006. - №94. - С. 118-126.
6. Хисматуллин Р.Г. Апітерапія і ранні форми туберкульозу / Р.Г. Хисматуллин, Н.З. Хисматуллина, Н.И. Соловьев, М.Р. Хисматуллин. — Рыбное, 1997. — 315 с.
7. Черкасова А.І. Гомогенат трутневих личинок – новий продукт бджільництва для виготовлення апіпрепаратів / А.І. Черкасова, Г.М. Гречка, І.О. Прохода // Бджільництво. - 2002. - Вип.24. - С.101 - 103.
8. Пат. 80953 А України, МПК А61К9 /14. Застосування апідобавки з трутневих личинок і прополісу як протитуберкульозного засобу/ Тихонов О.І., Богуцька О.Є., Черкасова А. І., Прохода І. О., Ярних Т. Г., Дикий І. Л. (Україна). – 20040503584; Заявл. 13.05.2004; Опубл. 26.11.2007, бюл. №19.

Реферат

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОДУКТА ПЧЕЛОВОДСТВА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ

Цапенко Ю.П., Бойко Н. Г., Гречка А.Н., Носик Н.И., Краевская А.А.

Ключевые слова. Туберкулёз лёгких, гомогенат трутневых личинок, лейкоцитарный индекс.

Цель работы – изучить эффективность применения гомогената трутневых личинок у больных с впервые диагностированным туберкулёзом лёгких. Материалы и методы. Группа обследуемых составила 30 больных с впервые диагностированным туберкулёзом лёгких, от 20 до 50 лет, контрольную группу составили 30 больных. Больные основной группы получали гомогенат трутневых личинок (ГТЛ) на протяжении 30 суток на фоне специфической противотуберкулёзной терапии. В сравнительных группах оценивали эффективность лечения по общепринятым критериям, прекращением бактериовыделения, выраженности регрессии патологического процесса в легочной ткани, определения маркеров эндотоксикоза (лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) (Кальф-Клиф, 1941)). Результаты и обсуждение. Жалобы на фоне приёма ГТЛ исчезли почти у всех больных основной группы, у 55% больных контрольной группы остались. ЛИИ у больных основной группы в начале лечения составлял 2,5, у пациентов контрольной группы - 2,41. ЛИИ на фоне приёма ГТЛ уменьшился на 48,62% и составлял 1,3, а в контрольной группе уменьшился на 29,47% и составлял 1,7. В основной группе по окончании приёма ГТЛ абацилировано 100% больных, в контрольной группе абацилирование достигнуто у 64,7%. Хорошо выражена положительная рентгенологическая динамика наблюдалась у 76% (23 б) основной группы, и только 37% (11б) контрольной группы. Аллергических реакций в основной группе не наблюдалось, в контрольной группе 4 случая.

Summary

EFFECTIVENESS OF BEE- KEEPING PRODUCTS IN COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH FIRSTLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS

Tsapenko Yu.P., Boyko M.G., Grechka G.M., Nosik N.I., Kraevska O.O.

Key words: pulmonary tuberculosis, homogenate of drone larvae, leukocytic index.

The purpose of the work is to study the effectiveness of drone larvae homogenate for patients with firstly diagnosed pulmonary TB. Materials and methods. An experimental group was composed of 30 patients with firstly diagnosed pulmonary TB aged from 20 to 50, the control group was composed of 30 patients. Patients of the experimental group took homogenate of drone larvae (DLH) for thirty days against the background of specific antituberculosis therapy. The groups were compared to estimate the effectiveness of the therapy by applying conventional criteria as the stopping of bacteria secretion, intensity of pathologic process regression in pulmonary tissue, the determining of endotoxikosis markers (leukocytic index of intoxication (LII) (Kalf-Klif, 1941). Complaints during the course of DLH taking have disappeared nearly in all patients of the experimental group, while 55% of patients of the control group have shown no changes. LII in the patients of experimental group at the beginning of the therapy made up 2.5, and in patients of control group – 2.41. During the course of DLH taking HDG decreased on 48.62% and made up 1.3, and in the control group decreased on 29.47% and made up 1.7%. Having completed the course of DLH intake there were no bacilli-carriers in the experimental group, while in control group this index reached 64.7%. The well marked positive X-ray dynamics was observed in 76% of patients (n=23) of the basic group, and only in 37% (n=11) of control group. Allergic reactions in the basic group were not observed, but in control group there were 4 cases.

УДК 612.017+616-097

Бакун О.В., Купчанко В.Г., Ніцович І.Р., Знак В.М.

РІВЕНЬ АНТИОВАРІАЛЬНИХ АНТИТІЛ ЯК ПОКАЗНИК ПРОЯВУ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЯЄЧНИКІВ

Буковинський державний медичний університет
Міський клінічний пологовий будинок № 1, м.Чернівці

Робота присвячена вивченню аутоімунних антитіл у жінок репродуктивного віку з хронічним сальпінгоофоритом. Показано, що визначення антиоваріальних антитіл має вагоме прогностичне значення у репродуктології.

Ключові слова: аутоімунний сальпінгоофорит, аутоімунні антитіла, запальний процес.

Вступ

Аутоімунний оофорит (АО) - це складна багатofакторна нозологічна форма оваріальної недостатності. За сучасними даними, близько 20,0% клінічних спостережень АО обумовлені високим інфекційним індексом. АО як причина первинної яєчникової недостатності складає 43-69% при гіпергонадотропній гіпофункції, при нормогонадотропній - 19,2-31,5% [1,3,8]. За даними науковців [5,6], у 22,3% у жінок з хронічними сальпінгоофоритами формується оваріальна недостатність з наявністю циркулюючих і фіксованих антиоваріальних антитіл. Поява циркулюючих антиоваріальних антитіл як маркерів аутоімунної гіпофункції яєчників пояснюється гіпотезою, згідно якої основними патогенетичними механізмами, направленими на ріст фолікула є зниження толерантності до аутоантигенів в результаті молекулярної мімікрії, перехресної реакції власних і чужорідних білків при тканинній деструкції і збільшення активності цитотоксичних клонів [2,3]. На даний час немає єдиної теорії патогенезу АО. Тривалий час формування АО пов'язували з розвитком полігландулярного аутоімунного синдрому. Відмічено часте поєднання (до 50%) аутоімунного процесу в яєчниках з аутоімунним тиреоїдитом, недостатністю кори наднирників та ін. Ця особливість, на думку науковців, вказує на спільні механізми аутоімунних процесів. Передумовою для розвитку даного імунopatологічного процесу вважають відносність імунологічної толерантності, а не порушення або втрату її механізмів [4,6,7].

Мета роботи

Дослідження рівня антиоваріальних антитіл у здорових жінок та у жінок з хронічним оофоритом.

Матеріал та методи дослідження

Нами обстежено 40 жінок репродуктивного віку, які розподілили на дві групи: I – основна – 30 жінок репродуктивного віку, у яких виявлено хронічний оофорит в період загострення або за клінічно-анамнестичними даними. II - контрольна - 10 репродуктивно здорових жінок, які народжували.

Тривалість захворювання визначали за допомогою діагностичних критеріїв, бімануальне обстеження, ознаки запального процесу та трансвагінальна сонографія. Визначення антиоваріальних антитіл проводили за допомогою

імуноферментного аналізу (набори фірми Bioserv Ovari-Antibodi-ELISA) для визначення в сироватці крові ауто антитіл, направлених проти оваріальних антигенів.

Одночасно із визначенням антиоваріальних антитіл досліджували гормональний гомеостаз, показники неспецифічного і специфічного імунного захисту. Проводили бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження, УЗД органів малого тазу. Статистичну обробку проводили за допомогою програмного пакету STATISTICA-5.5 A(StatSoft,Inc.,CША). Достовірність різниці ($p < 0,05$) визначали з використанням t-критерія Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження показали, що у жінок репродуктивного віку з хронічним сальпінгоофоритом рівень антиоваріальних антитіл склав $86,6 \pm 4,7$ Од/мл (26 жінок), у другій клінічній групі – $6,7 \pm 0,8$ Од/мл (8 жінок).

Хронічні запальні захворювання яєчників у жінок репродуктивного віку викликали утворення антиоваріальних антитіл в період загострення у 45,7% обстежених, на стадії клінічно-лабораторного обстеження - у 23,7% пацієнток з формуванням оваріальної недостатності. У розвитку аутоімунного оофориту етіопатогенетичними чинниками були тривалість захворювання більше 5-ти років, мікст форми з переважанням хламідійно-гонорейного інфікування в поєднанні з *Corynebacterium*, *Neisseria*, *Enterobacteriaceae*.

В результаті досліджень встановлена залежність між утворенням циркулюючих антиоваріальних антитіл і тривалістю запального процесу.

Аналіз анамнестичних даних пацієнток основної та контрольної груп показав наступне: середній вік пацієнток основної групи склав $33,0 \pm 0,6$ роки, контрольної - $32,0 \pm 0,8$ роки ($p > 0,05$).

Аналіз клінічних скарг показав переважання у контрольній групі пацієнток синдрому тазових і суглобових болей, дизуричних розладів і порушень менструальної функції. У основній групі переважали симптоми: тазовий біль (83,20%), дизуричні розлади (74,15%), у 50,13% пацієнток відмічено болі і в 93,81% порушення менструальної функції. У 1-ій клінічній групі порушення менструальної функції діагностовано у 23 жінок, що склало 76,6 %, у другій відповідно 2 (20%), $p < 0,05$.

У 1-ій групі пацієнток домінували такі нозоло-

гічні форми як опсоменорея – 18 (60%), спаніоменорея – 13 (43,3%), гіпоменструальний синдром – 15 (50%). У другій клінічній групі виявлено порушення менструальної функції – опсоменорею – 1 (10%).

Дані акушерського анамнезу у обстежених жінок

Дані анамнезу		Кількість жінок			
		Основна група, (n=30)		Контрольна група, (n=10)	
		абс.	%	абс.	%
Вагітності в анамнезі	Всього пацієнток, які вагітніли	21	70	10	100
	- 1-2 рази;	15	50	7	70
	- 3 і >	6	20	3	30
Пологи в анамнезі	Всього жінок які народжували	15	50	10	100
	- 1-2 вагітності	15	50	7	70
	- 3 і > вагітності	-	-	3	30

Як видно із даних таблиці, в основній групі кількість пацієнток, які вагітніли, всього склала 70,0%, із них: 50,0% склали пацієнтки, які мали одну або дві вагітності і 20% - пацієнтки, які мали три вагітності і більше. У свою чергу в контрольній групі ці ж показники склали: всього пацієнток, які вагітніли - 100%, з них мали одну або дві вагітності 70,0%, три і більше вагітності – 30,0%. Отже, можна припустити, що у 30,0% пацієнток основної групи мали первинне безпліддя і у 50,0% пацієнток-вторинне. За анамнестичними даними виявили, що у основній групі одні або двоє пологів було у 50,0% жінок, а три і більше пологів - не було у жодної з пацієнток. У контрольній групі: одні або двоє пологів було у 70,0% жінок, а три і більше пологів було у 30,0% пацієнток. Отже, у пацієнток основної групи три і більше вагітності завершувалися самовільними викиднями.

Таким чином, підвищений рівень антиоваріа-

льних антитіл у жінок основної групи можна пояснити наявністю вторинного безпліддя трубного ґенезу, що пов'язане із хронічним сальпінгоофоритом.

Висновки

1. Антиоваріальні антитіла присутні як у жінок репродуктивно здорових, так і у хворих із хронічними сальпінгоофоритами.
2. Важливим чинником у виникненні безпліддя є хронічний сальпінгоофорит;
3. Визначення антиоваріальних антитіл є важливим кроком у розвитку репродуктології;
4. У розвитку аутоімунного оофориту етіопатогенетичними чинниками є тривалість захворювання на сальпінгоофорит більше 5 років.

Література

1. Айламазян Е.К. Аутоімунний оофорит (патогенез, діагностика, перспективи лікування) / Е.К.Айламазян, К.А.Габелкова, А.М.Гозян [та ін.] // Акушерство і гінекологія. - 2002. - №2. - С.7-9.
2. Бакун О.В. Методи лікування аутоімунного оофориту / О.В.Бакун // Буковинський медичний вісник. - 2006. - Т.10, №3. - С.137-141.
3. Бакун О.В. Характеристика рівня антиоваріальних антитіл у нормі і при патології / О.В. Бакун // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2007. - №1. - С.99-101.
4. Габелова К.А. Применение эстрогенов и гестагенов при аутоиммунном оофорите / К.А. Габелова, А.М.Гозян, М.Н.Богданова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2003. - №1. - С. 49-53.
5. Серов В.Н. Аутоиммунная овариальная недостаточность на различных этапах терапии хронических воспалительных заболеваний органов малого таза. / Серов В.Н., Царегородцева М.В. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. - Т. 7, № 6. - С.5-9.
6. Серов В.Н. Характеристика инфекционного фактора при аутоиммунной овариальной недостаточности / В.Н.Серов, М.В.Царегородцева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2008. - № 4. - С. 65-68.
7. Серов В.Н. Аутоиммунный оофорит воспалительного генеза и репродуктивная функция / В.Н.Серов, М.В.Царегородцева // Акушерство и гинекология. - 2009. - № 1. - С.32-35.
8. Kasteren Y.M.Van. Incipient ovarian failure show the same immunological profile / Y.M.Van Kasteren, M.Von Blomberg, A.Koek [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. - 2000. -V. 43, №6. - P. 359-366.

Реферат

УРОВЕНЬ АНТИОВАРИАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ПРОЯВЛЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЯИЧНИКОВ

Бакун О.В., Купчанко В.Г., Ницович И.Р., Знак В.М.

Ключевые слова: аутоиммунный сальпингоофорит, аутоиммунные антитела, воспалительный процесс.

Работа посвящена изучению аутоиммунных антител у женщин репродуктивного возраста с хроническим сальпингоофоритом. Показано, что изучение антиоваріальних антител имеет весомое прогностическое значение в репродуктології.

Summary

LEVEL OF ANTIOVARIAN ANTIBODIES AS A SING OF OVARITIS

Bakun O.V., Kupchanko V.G., Nitsovich I.R., Znak V.M.

Key words: autoimmune salpingoophoritis, autoimmune antibodies, inflammatory process.

The study has been devoted to autoimmune antibodies in women of reproductive age with chronic salpingoophoritis. It has been found out the study of antiovarian antibodies is great prognostic importance in reproductive medicine.

УДК 616-002.31

Кравців М.І., Хасан Таджедин Ахмед

ВИКОРИСТАННЯ ВАКУУМ-ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГНІЙНИХ РАН

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

Наведено клінічне вивчення ефективності вакуум-терапії для лікування гнійної хірургічної інфекції м'яких тканин. Вакуумні пов'язки можна рекомендувати як засіб місцевого лікування гнійних ран у всіх фазах ранового процесу. Завдяки активному видаленню ексудату, рідкій заміні пов'язки (один раз на 3-5 днів), індивідуальності для організму людини вакуумні пов'язки добре очищують рану від ексудату та некрозів, зменшують запальну реакцію, стимулюють ріст грануляційної тканини і контракцію рани, захищають рану від вторинного інфікування і впливу зовнішнього середовища.

Ключові слова: вакуум-терапія, лікування, рана, гнійна хірургічна інфекція.

Вступ

Проблема лікування хворих із запально - гнійними ураженнями м'яких тканин є багатоплановою з погляду на такі аспекти, як системна терапія, хірургічне втручання та місцеве лікування. Для локальної терапії хірургічної інфекції застосовується велика кількість різноманітних засобів фізичного, хімічного та біологічного впливу [1, 3,4,5, 8,9]. Серед фізичних методів провідну роль у місцевому лікуванні відіграє адекватне дренирування ран, метою якого є повноцінна евакуація ексудату, очищення від некрозів, адсорбція патологічного вмісту, знищення мікрофлори в рані. Дренаж та пов'язка на рані мають також немале значення у попередженні повторного інфікування. Однак рутинні для сучасної хірургії способи дренирування за допомогою марлі[6,7] мають суттєвий недолік: вже через 6 годин такий дренаж не тільки втрачає свою функцію, але й перетворюється на так звану «пробку» і навпаки сприяє розвитку мікроорганізмів в рані. Таким чином, є незаперечним факт необхідності удосконалення наявного спектру лікувальних заходів у відношенні хірургічної інфекції. Одним із найновіших методів, що використовуються в лікуванні як гострих, так і хронічних гнійних ран є місцеве застосування вакуумних пов'язок – метод Vacuum-assisted closure (VAC® терапія)[10,11,12,13].

Мета дослідження

Покращити результати лікування запально - гнійних уражень м'яких тканин шляхом використання в комплексному лікуванні вакуумних пов'язок.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 28 хворих з гнійною хірургічною інфекцією м'яких тканин у віці від 18 до 60 років, що знаходились на лікуванні в Полтавській центральній районній клінічній лікарні та в хірургічному відділенні №1 2-ої Миської клінічної лікарні з 2010 по 2011 рр. Хворі були розподілені на дві групи: контроль - 12 хворих (жінок - 7, чоловіків - 5) та основна - 16 хворих (жінок - 9, чоловіків - 7). За віковими параметрами, статтю, нозологічними формами та важкістю стану статистично значимої відмінності між групами хворих не було. Розподіл за нозоло-

гічними формами мав наступний вигляд: флегмона - 7 (25%); абсцеси - 6 (21,4%); некротизуючий фасциїт - 4 (14,4%); некротична форма безшихового запалення нижніх кінцівок - 2 (7,1%); парапроктит - 2 (7,1%), карбункули - 7 (25%). За глибиною ураження - гнійна хірургічна інфекція II-III рівня за класифікацією D.Ahrenholz[2]. Усі хворі були прооперовані та отримували загальноприйнятту терапію з урахуванням фаз ранового процесу.

Хворим основної групи до комплексу лікувальних заходів включали накладання вакуумних пов'язок до загоєння їх вторинним натягом чи до накладання вторинних швів. Пов'язка складається з підведеної до рани через контрапертуру дренажної трубки з додатковими отворами для кращого відтоку з рани, поролонової губки, яка укладається в рану двома шарами, щоб покрити всю поверхню рани, причому дренаж розташовується між шарами поролону (інший варіант - один шар губки на рану з підведенням дренажу до його поверхні за допомогою еластичного плоского перехідника), далі виконується закриття рани спеціальною плівкою для операційного поля. Дренажна трубка під'єднується до медичного відсмоктувача для активної аспірації в режимі pop stop з рівнем негативного тиску 125 мм.рт.ст. У деяких випадках при великому обсязі ранової порожнини губка укладається в декілька шарів до її заповнення. При наявності вузького і довгого ранового каналу або глибокої порожнини з вузьким входом губка обертається і фіксується навколо дренажу. Заміну пов'язки проводили на 1-у, 3-ю та 7-у добу після оперативного лікування. Показанням для застосування вакуумних пов'язок було: задовільне артеріальне кровозабезпечення рани, діаметр рани більше 2 см

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.

Результати та обговорення

Клінічні показники ефективності застосування

вакуумних пов'язок для місцевого лікування в таблиці.
комплекс лікувальних заходів у хворих наведені в

Таблиця Клінічні показники перебігу ранового процесу в групах, (М±т)

Групи хворих	Клінічні показники					
	Купування больового синдрому (діб)	Нормалізація температури тіла (діб)	Очищення ран	Поява активних грануляцій (діб)	Загоєння ран (діб)	Ліжкодень
Основна група	2,45±0,19 p≤0,001	4,15±0,12 p≤0,001	5,11±0,27 p≤0,001	6,5±0,18 p≤0,001	9,6±0,32 p≤0,001	10,7±0,62 p≤0,001
Контрольна група	4,92±0,14	7,26±0,32	8,6±0,21	9,8±0,15	16,4±0,63	17,6±0,45

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

В мазках - відбитках спостерігали: нейтрофільні гранулоцити - 94,61 ± 3,21%, з них деструктивних форм - 74,84% ± 2,53%, фагоцитуючих - 25,26 ± 1,87%. Макрофаги - 3,12 ± 0,69%, лімфоцити - 2,43 ± 0,54%. Фагоцитоз був дегенеративним - в 79,17%, незавершеним - в 20,87%. Некротичний тип цитограм спостерігався в 83,33% та деструктивно-запальний - в 16,67%.

На третю добу в цитограмах контрольної групи зафіксовано: нейтрофільні гранулоцити - 83,64 ± 3,74% з них деструктивних форм - 62,67 ± 3,28%, фагоцитуючих - 37,16 ± 2,69%. Кількість лімфоцитів - 5,13 ± 0,97%, макрофагів - 8,12 ± 0,23%, фібробластів - 3,24 ± 0,57%. В основній групі відмічено зменшення усіх форм нейтрофільних гранулоцитів до 79,66±3,69% (p=0,056), з них деструктивних форм до 54,17±2,95% (p≤0,001). Збільшення фагоцитуючих форм нейтрофільних гранулоцитів до 55,83±3,11% (p≤0,001). Зафіксовано збільшення кількості лімфоцитів до 6,68±0,87% (p≤0,001), макрофагів - до 9,38±0,34% (p≤0,001), фібробластів - до 4,31±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≤0,001). 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 цитограми в 41,67%, та запально-регенераторний - в 8,33%, тоді в групі, яка отримувала VAC-терапію спостерігали деструктивно-запальний тип цитограм в 16,13% запальний тип цитограм визначався в 74,19%, та запально - регенераторний - в 9,68% (p≤0,001).

Таким чином, на третю добу ранозагоєння в

групі хворих, що отримували VAC-терапію, зафіксовано статистично значиме зменшення кількості деструктивних форм нейтрофільних гранулоцитів, збільшення фагоцитуючих форм нейтрофільних гранулоцитів, лімфоцитів та макрофагів, зменшення кількості деструктивних типів цитограм у порівнянні з хворими, що отримували загальноприйняте лікування.

На 7-у добу у хворих контрольної групи кількість нейтрофільних гранулоцитів становила - 79,67±2,69% (з них деструктивні форми - 34,41±1,28%, фагоцитуючі - 45,23±1,37%), лімфоцитів - 6,72±0,57%, макрофагів - 9,41±0,61%, фібробластів - 4,19±0,53%, тоді як в основній групі відбулось зменшення усіх форм нейтрофільних гранулоцитів до - 71,18±1,17% (p≤0,001), з них деструктивних форм - до 27,51±1,23% (p≤0,001). Збільшення фагоцитуючих форм нейтрофільних гранулоцитів до 57,39±1,62% (p≤0,001), лімфоцитів до 7,19±0,61% (p=0,283), макрофагів - 12,94 ± 0,72% (p≤0,001), фібробластів до 8,67±0,63% (p≤0,001). Фагоцитоз в контрольній групі був дегенеративним в 16,67%, незавершеним в 58,33%, завершеним в 25% в основній - відповідно в 6,45%, 32,26% та 61,29% (p=0,026). Мікрофлора в контрольній групі була представлена у вигляді небагаточислених розрізаних 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 цитограм 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).

На 14-у добу у хворих контрольної групи кількість нейтрофільних гранулоцитів склала - 57,32±1,83% (з них деструктивні форми - 7,27±0,37%, фагоцитуючі - 31,82±0,69%), лімфоцитів - 11,7±0,41%, макрофагів - 14,61±0,53%, фібробластів - 16,88±0,61%, тоді як в основній групі відбулось зменшення усіх форм нейтрофільних гранулоцитів до - 45,17±1,28% (p<0,001), з них деструктивних форм - до 3,56±0,25% (p<0,001). Збільшення фагоцитуючих форм нейтрофільних гранулоцитів до 29,63±0,89% (p=0,145), лімфоцитів до 12,73±0,65% (p=0,169), макрофагів - 16,63 ± 0,89% (p=0,056), фібробластів до 25,45±0,71% (p<0,001). Фагоцитоз в контрольній групі був незавершеним в 16,67%, заве-

ршенням 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 цитогам в контрольній групі фіксували як регенераторно-запальний – в 54,17%, регенераторний – 45,83%, тоді як в основній – відповідно 25,81% та 74,19% ($p=0,032$).

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

Зміни планіметричних показників у групах порівняння залежали від виду місцевого лікування хворих. Показник Л.Н. Попової був достовірно вищим в основній групі і на 5 добу становив серед всіх хворих в середньому $12,03 \pm 0,5\%$. В контрольній групі індекс Л.Н. Попової становив $2,1 \pm 0,2\%$.

Планіметричним дослідженням встановлено, що на 3-ю добу індекс Попової був достовірно вищим в основній групі і становив серед всіх хворих, в середньому $12,03 \pm 0,5\%$. У групі порівняння індекс Попової становив $2,3 \pm 0,2\%$. На 7-у добу він становив в контрольній групі $6,61 \pm 2,19\%$, тоді як в основній – $17,63 \pm 1,97\%$ ($p \leq 0,001$), на 10-у добу – $11,59 \pm 2,54\%$ та $21,74 \pm 2,51$ ($p \leq 0,001$) та на 14-у добу індекс Попової в контрольній групі становив – $12,39 \pm 2,67\%$, тоді як в основній – $28,93 \pm 1,71\%$ ($p \leq 0,001$). Загоєння ран в контрольній групі відбулось на $16,4 \pm 0,63$ добу, тоді як в основній – на $9,6 \pm 0,32$ ($p \leq 0,001$) добу.

Таким чином дані планіметричного дослідження доводять, що використання VAC-терапії в комплексному лікуванні гнійно-запальних ура-

жень 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 загоєння ран.

Висновки

1. Використання VAC-терапії в комплексному лікуванні запально – пійних уражень м'яких тканин призводить до посилення репаративних процесів в ділянці рани та прискорення загоєння ран.

2. Запропонований спосіб лікування дозволив скоротити строк загоєння ран та перебування хворих на стаціонарному лікуванні на $6,8 \pm 0,31$ доби.

Література

1. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Абаев Ю.К. – Ростов – на – Дону : Феникс, 2006. – 427 с.
2. Бубнова Н. А. Инфекции кожи и подкожной клетчатки / Н.А. Бубнова, С.А.Шляпников. – Хирургические инфекции: руководство / Под ред. И.А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. – СПб. : Питер, 2003. – 864 с.
3. 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, № 1-2. – С. 212–214.
4. Герич І.Д. Адсорбуючий губковий дренаж: експериментальне обґрунтування клінічного застосування для лікування гнійних ран / І.Д. Герич, А.С. Барвінська, Ю.О. Фус [та ін.] // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2011. – Т.11. – № 1 (33). – С. 258–262.
5. Кравців М.І. Використання комбінованої метаболітотропної терапії в комплексному лікуванні гнійних ран / М.І. Кравців // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2010. – Т. 10, №2(30). – С. 50–54.
6. Кондратенко П.Г. Хирургическая инфекция. Практическое руководство / Кондратенко П.Г., Соболев В.В. – Донецк : «Новий світ», 2007. – 511 с.
7. Шраер Т.И. Применение липосом в раннем лечении экспериментальных ран / Т.И. Шраер, Ю.Г. Шапошников, В.М. Крейнс // 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. Baradaran S. Case series: clinical management of persistent mechanical assist device driveline drainage using vacuum-assisted closure therapy / S. Baradaran, M. Stahovich, S. Krause [et al.] // ASAIO J. – 2006. – V.52. – P.354–356.
10. 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.
11. Lambert K.V. Vacuum assisted closure: a review of development and current applications / K.V. Lambert, P. Hayes, M. McCarthy // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2005. – V.29, №3. – P.219–226.
12. Vacuum assisted closure: recommendations for use : A consensus document.- Toronto : World Union of Wound Healing Societies' Initiative, 2008 - 10 p.
13. Stannard J.P. Negative pressure wound therapy to treat hematomas and surgical incisions following high-energy trauma / J.P. Stannard, J.T.Robinson, E.R. Anderson [et al.] // J. Trauma. – 2006.- V.60, №6. – P.1301–1306.

Реферат

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВАКУУМ-ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН

Кравців Н.І.

Ключевые слова: вакуум-терапия, лечение, рана, гнойная хирургическая инфекция.

Приведено клиническое изучение эффективности вакуум-терапии для лечения гнойной хирургической инфекции мягких тканей. Вакуумные повязки можно рекомендовать как средство местного лечения гнойных ран во всех фазах раневого процесса. Благодаря активному удалению экссудата, редкой замене повязки (один раз в 3-5 дней), индифферентности для организма человека вакуумные повязки хорошо очищают рану от экссудата и некрозов, уменьшают воспалительную реакцию, стимулируют рост грануляционной ткани и контракцию раны, защищают рану от вторичного инфицирования и воздействия внешней среды.

Summery

USAGE OF VACUUM THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PURULENT WOUNDS

Kravtsov M.I.

Keywords: vacuum therapy, wound, purulent surgical infection

This clinical trial was devoted to the study of the effectiveness of vacuum therapy in the healing of purulent surgical infection of soft tissues. Vacuum bandage can be recommended as a means of local treatment of purulent wounds in all phases of wound healing. Due to the active fluid drainage, infrequent change the dressing (once for 3-5 days), indifference to the human body the vacuum dressing well cleanses the wound from exudates and necrosis, reduces inflammation, and stimulate the growth of granulation tissue and wound contraction, protects the wound from secondary infection and the external environment.

УДК 618.39-021.3-039.70

Кондра Д.О., Каліновська І.В.

ЕХОГРАФІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З НЕВИНОШУВАННЯМ

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці.

В статті наведені результати ультразвукового дослідження вагітних з невиношуванням в ранні терміни вагітності. Вивчені показники частоти серцевих скорочень плоду і КТР плоду. Доведено, що прогресуюче зниження КТР ембріону разом із зменшенням об'єму плідного яйця дозволило діагностувати затримку росту ембріону, що явилось клінічним симптомом первинної плацентарної недостатності. Аналіз перебігу та результатів першого триместру вагітності виявив несприятливе прогностичне значення корпорального розташування гематоми на відміну від супрацервікального. Велике значення мав об'єм ретрохоріальної гематоми. Аналіз результатів проведеного нами дослідження показав, що в 3 (25%) спостереженнях, що завершилися самовільними викиднями об'єм гематоми був більше 20 мм та складав від 27 до 35 мм. При цьому у однієї вагітної велика за об'ємом гематома (35 мм) розташовувалась в ділянці проекції кореня пуповини.

Ключові слова: ембріон, брадикардія, тахикардія, плідне яйце.

Вступ

Незважаючи на значну кількість наукових робіт, спрямованих на вивчення етіопатогенезу плацентарної недостатності, ця проблема й досі залишається однією з найбільш складних серед акушерської патології. На сьогодні існує багато методик діагностики та лікування плацентарної недостатності у вагітних із застосуванням широкого кола препаратів. Але, незважаючи на це, частота даної патології продовжує зростати, залишаючись провідною патогенетичною ланкою репродуктивних невдач. Саме тому подальше вивчення тих складних та мультисистемних процесів, що відбуваються в організмі жінок з проявами плацентарної недостатності на тлі невиношування вже в ранні гестаційні терміни, особливостей формування фетоплацентарного комплексу, є актуальним і сприятиме зменшенню частоти акушерської та перинатальної патології. Тому дослідження ехографічних змін у вагітних з проявами плацентарної недостатності на тлі невиношування в анамнезі в першому триместрі вагітності має важливе прогностичне значення.

Мета дослідження

Вивчення особливостей росту і розвитку плідного яйця та плода у вагітних з проявами плацентарної недостатності та невиношуванням вагітностей в анамнезі.

Матеріали та методи дослідження

Для виконання поставленої мети проведено

ультразвукове дослідження 40 вагітних з проявами плацентарної недостатності в першому триместрі вагітності.

Вік обстежених складав від 18 до 39 років. Першовагітних було – 16 (40%), повторно вагітних – 24 (60%). Супутні захворювання спостерігались у 17 жінок (42,5%), анемія I ступеня в 8 жінок (20%), дифузний зоб I ступеня у 4 жінок (10,0%), хронічний гастродуоденіт у 3 жінок (7,5%) хронічний пієлонефрит у 6 жінок (15,0%).

Ретроспективний аналіз показав, що у вагітних досліджуваної групи в 82,3% спостерігались явища загрози переривання вагітності та в 52% - в попередніх вагітностях. У 69,1% досліджених вагітних в анамнезі були самовільні викидні в терміні до 13 тижнів, а також в 13,5% пізні самовільні викидні в терміні 22-25 тижнів. У 34,5 % вагітних вагітність супроводжувалась кровомазанням в ранньому ембріональному періоді та частковим відшаруванням хоріону. У 16,2% випадків вагітних в анамнезі були відмерлі вагітності в терміні до 10 тижнів.

З метою виявлення особливостей росту та розвитку плідного яйця в першому триместрі вагітності під час ультразвукового дослідження проводилася оцінка структур ембріона, показників серцевої діяльності ембріона та оцінка об'єму ретрохоріальної гематоми (при наявності часткового відшарування хоріону).

Результати та їх обговорення

При спостереженні у 11 (27,5%) пацієнток з невиношуванням вагітності в анамнезі виявлено

відставання КТР від очікуваних значень на 8-10 днів. При повторному ультразвуковому скануванні, виконаному через 2 тижні, у 9 (22,5%) спостереженнях відзначений позитивний приріст ембріометричних показників і їхня відповідність гестаційному терміну. У 3 (7,5%) вагітних зберігалося відставання куприко-тім'яного розміру ембріона від гестаційного терміну не більше ніж на 7 днів. При динамічному ультразвуковому контролі і проведенні фетометрії відзначене коливання біометричних параметрів плоду в нормативних для терміну межах. У той же час, у 7 (17,5%) пацієнток прогресуюче зниження КТР ембріона в сполученні зі зменшенням об'єму плодового яйця дозволило діагностувати затримку росту ембріона, що явилось клінічним симптомом первинної плацентарної недостатності. Згодом у зазначених спостереженнях діагностовані різні ускладнення гестаційного процесу: вагітність, що не розвивається 4 (10,0%) і мимовільний викидень у терміні до 10 тижнів 3 (7,5%).

З 40 вагітних у 9 (22,5%) при першому ультразвуковому дослідженні було виявлене відставання КТР ембріона більш ніж на 2 тижні гестації. Слід зазначити, що в 4 з даних спостережень при КТР ембріона менш 18 мм усі вагітності закінчилися мимовільним викиднем. У той же час при КТР більш 18 мм у жодному спостереженні (5) не відбулося мимовільного переривання вагітності.

Слід зазначити, що відставання ембріометричних параметрів (КТР) діагностувалося нами при наявності загрозливого переривання вагітності. При цьому чітко простежувалася тенденція до поліпшення приросту ембріометричних показників після ліквідації симптомів загрози викидня.

Таким чином, згідно з отриманим нами результатом, значення КТР ембріона найбільш інформативні для прогнозу перебігу і результату гестаційного процесу в першому триместрі вагітності.

При оцінці показників серцевої діяльності ембріона у групі вагітних зі звичною утратою вагітності в більшості спостережень (70%) динаміка змін частоти серцевих скорочень (ЧСС) ембріо-

на відповідає параметрам фізіологічно перебігаючої вагітності. Так, ЧСС ембріона поступово зростала з 6 тижнів гестації (107 ± 12 уд/хв) до 9-10 тижнів (176 ± 11 уд/хв), потім до 12 тижнів знижувалася до 159 ± 6 уд/хв. Найбільша частота серцевих скорочень (180 уд/хв; $p < 0,05$) так само відзначена в 9 тижнів вагітності. Однак, у 3 (5,71%) спостереженнях при КТР ембріона 14 мм і більш (14-26 мм) нами не було зареєстровано серцевої діяльності ембріона, дозволило поставити діагноз вагітності, що не розвивається.

У 9 (22,5%) спостереженнях ЧСС ембріона не відповідає нормативним значенням. Серед вагітних із клінічною картиною загрози переривання в 5 (12,5%) ембріонів відзначена тахікардія. З них у 3 спостереженнях виявлене виражене зростання ЧСС ембріона в межах 190-210 уд/хв на тлі мимовільного переривання вагітності. Зниження частоти серцевих скорочень (брадикардія до 90 уд/хв) виявлене у 4 (10,0%) пацієнток із клінічною картиною загрозливого мимовільного викидня і діагностованою згодом загибеллю ембріона. Слід зазначити, що в жодному спостереженні хромосомна аномалія ембріона/плоду не виявлена.

Порівняння результатів дослідження серцевої діяльності плоду в першому триместрі з подальшим перебігом і результатом вагітності установило, що величина ЧСС має прогностичне значення, насамперед для перших 12 тижнів. Зміни серцевої активності, що спостерігаються нами, свідчили про патологічний перебіг першого триместру вагітності.

Отже, брадикардія ембріона/плоду є ультразвуковою ознакою, що вказує на можливість патологічного результату гестаційного процесу в жінок зі звичним невиношуванням вагітності так і з проявами ПН із діагностичною точністю 91% і специфічністю 87,6%.

Таким чином, при ехографічній оцінці росту і розвитку ембріона в пацієнток із плацентарною недостатністю на тлі невиношування нами встановлені основні прогностичні критерії несприятливого перебігу і результату вагітності, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1.
Ехографічні особливості ембріона при патологічному
плині гестаційного процесу у пацієнток з плацентарною недостатністю

Ехографічний признак	Частота	Плин вагітності	Результат вагітності
Відсутність серцебиття при КТР > 16 мм	5,71%	-	вагітність яка не розвивається (100%)
Відставання КТР від терміну на 6-10 днів	27,5%	без ускладень 4 (36%)	При прогресуванні відставання КТР: мимовільний викидень (27%), вагітність що не розвивається (36%)
Відставання КТР від терміну на > 14 днів	22,5%	загроза переривання (100%)	мимовільне переривання вагітності (44,4%) КТР < 18 мм
Брадикардія	10,0%	загроза переривання (100%)	мимовільне переривання вагітності (100%)
Тахікардія	12,5%	Загроза викидня (100%)	мимовільний викидень (при вираженій тахікардії на фоні викидня що почався) (33,3%)

Серед обстеженої групи вагітних у 12 (30%) при ультразвуковому дослідженні діагностовано наявність ретрохоріальної гематоми в терміні 8-10 тижнів вагітності. З них у 6 (50%) спостереженнях при ультразвуковому скануванні відзначене корпоральное розташування гематоми, то-

ді як у 3 (25,0%) пацієнток-супрацервікальне. При цьому розмір ділянки відшарування хоріона в 9 (75%) спостереженнях склав не більше 20 мм (у середньому $14,7 \pm 2,9$ мм).

В інших 3 (25%) вагітних діагностований великий (більше 20 мм), об'єм ретрохоріальної ге-

матоми в середньому $23,1 \pm 5,8$ мм. При цьому скарги на мазучі кров'янисті виділення із статевих шляхів протягом 1-2 днів пред'являли 4(33,3%) жінок з діагностованою ретрохоріальною гематомою. Разом з тим, 5 (41,6%) пацієнток відмічали наявність періодично виникаючих тягнучих болів унизу живота. При цьому у всіх вагітних із зазначеними скаргами виявлялося підвищення тонуса матки при ультразвуковому дослідженні 1-2 ступеня. В інших 3 (25%) спостереженнях відзначалося сполучення зазначених симптомів. Зіставлення клінічних симптомів з даними ультразвукової ехографії у жінок з частковим відшаруванням хоріона дозволило виділити наступні особливості перебігу вагітності. Так, симптоми загрози викидня проявлялися болями внизу живота, являлися найбільш характерними для корпорально розташованої гематомы. У свою чергу, супрацервікальне відшарування хоріона супроводжувалося переважно кров'янистими виділеннями із статевих шляхів.

Крім того, аналіз перебігу і результату першого триместру вагітності виявив несприятливе прогностичне значення виявлення корпорального розташування гематомы на відміну від супрацервікального. Велике значення мав обсяг ретрохоріальної гематомы. Аналіз результатів проведеного нами дослідження показував, що в 3 (25%) спостережень, що завершилися мимові-

льним викиднем об'єм гематомы перевищував 20 мм і складав від 27 до 35 мм. При цьому в однієї вагітної велика за об'ємом гематома (35 мм) розташовувалася в області проекції кореня пуповини.

Таким чином, при наявності субхоріальної гематомы в завдання ультразвукового дослідження варто включати оцінку місця розташування і розрахунок об'єму ділянки відшарування хоріона.

Висновки

Значення КТР ембріона найбільш інформативні для прогнозу перебігу і результату гестаційного процесу в першому триместрі вагітності. Брадикардія ембріона/плоду є ультразвуковою ознакою, що вказує на можливість патологічного результату гестаційного процесу в жінок зі звичною утратою вагітності, так і з проявами плацентарної недостатності.

Література

1. Грищенко В.І. Актуальні проблеми сучасної перинатології / В.І.Грищенко, М.О.Щербина, О.В.Мерцалова // Бук. мед. вісник. - 2001. - Т.І, №2-3. - С.3-7.
2. Бурлака О.В. Рання пренатальна діагностика плацентарної недостатності при звичному невиношуванні вагітності : Автореф. дис.... канд. мед.наук. - К.,1999.
3. Маркін Л.Б. Біофізичний моніторинг плода / Л.Б. Маркін, Б.М.Венцовський К.В.Воронін. — Львів : Світ, 1993. — 68 с.
4. Nyakas C. Hypoxia and brain development / C.Nyakas, B.Buwulda, P.D.M.Luiten // Prog. Neurobiol. - 2001. - №49 (1). - P. 1-51.

Реферат

ЕХОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ С НЕВЫНАШИВАНИЕМ

Кондря Д.А., Калиновская И.В.

Ключевые слова: эмбрион, брадикардия, тахикардия, плодное яйцо

В статье приведены результаты ультразвукового исследования беременных с невынашиванием в ранние сроки беременности. Изучены показатели частоты сердечных сокращений плода и КТР плода. Доказано, что прогрессирующее снижение КТР эмбриона вместе с уменьшением объема плодного яйца позволило диагностировать задержку роста эмбриона, что явилось клиническим симптомом первичной плацентарной недостаточности. Анализ течения и результата первого триместра беременности выявил неблагоприятное прогностическое значение корпорального размещения гематомы в отличие от супрацервикального. Большое значение имел объем ретрохориальной гематомы. Анализ результатов проведенного нами исследования показал, что в 3 (25%) наблюдениях, что завершились самопроизвольными выкидышами объем гематомы был более 20 мм и составлял от 27 до 35 мм. При этом у одной беременной большая по объему гематома (35 мм) располагалась в области проекции корня пуповины.

Summary

SONOGRAPHIC SIGNS OF FETUS DEVELOPMENT IN WOMEN WITH NONCARRYING OF PREGNANCY

Kondrya D.A., Kalinovskaya I.V.

Keywords: embryo, bradycardia, tachycardia, fetus

The article presents the results of sonographic research of women with in their early terms of pregnancy who had cases of noncarrying of pregnancy in past history. We have studied heart beat rate and coccyx-parietal size of fetus. It has been found out the progressive decrease of coccyx-parietal size of fetus and narrowing of fertilized egg volume allows to diagnose the embryo growth inhibition, that is a clinical symptom of primary placental insufficiency. The analysis of the course of the first trimester and its outcome had shown unfavourable prognostic significance of corporal location of hematoma in contrast to the supracervical. The volume of retrochorial hematoma is also of great prognostic importance. The findings of our study have shown that in 3 cases (25%) ended in miscarriages the volume of hematoma was more that 20 mm. And one pregnant had a larger hematoma (35 mm) was located in area of projection of umbilical cord root.

УДК 618.14 - 006 -089

Литвиненко О.В.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОСТЕМБОЛІЗАЦІЙНОГО СИНДРОМУ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ З ОБТЯЖЕНИМ СОМАТИЧНИМ СТАТУСОМ

Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В.Скляфосовського, м. Полтава

Мета дослідження: дослідити вплив супутньої соматичної патології на особливості перебігу постемболізаційного синдрому у жінок з лейоміомою матки та розробити оптимальні засоби його корекції. *Матеріали дослідження:* 10 жінок віком від 35 до 55 років з клінічними проявами лейоміоми матки, яким проведена емболізація маткових артерій. *Методи дослідження:* клінічні, морфологічні, імунологічні, УЗД органів малого тазу, доплерометрія, гістероскопія, ангіографія судин басейну внутрішньої клубової артерії. *Результати дослідження:* в усіх хворих спостерігався постемболізаційний синдром легкого та середнього ступеня важкості. У хворій на тяжку форму цукрового діабету, а також у хворій з ішемічною хворобою серця та ожирінням больовий синдром був не виражений. У 4 хворих з легким перебігом постемболізаційного синдрому не спостерігалось підвищення температури, але в периферичній крові був лейкоцитоз. Найбільший рівень лейкоцитозу та паличкоядерних нейтрофілів відмічений у жінки з цукровим діабетом та гіпотиреозом. *Висновки:* ЕМА є методом вибору в лікуванні лейоміоми матки у жінок з важкою соматичною патологією. Виявлені клініко-лабораторні відмінності в перебігу постемболізаційного синдрому при цукровому діабеті та ішемічній хворобі серця з супутньою артеріальною гіпертензією та ожирінням. Для вироблення алгоритмів ведення постемболізаційного синдрому в даній категорії хворих потрібна більша кількість спостережень.

Ключові слова: лейоміома матки, емболізація маткових артерій, постемболізаційний синдром.

Лейоміома – одне з самих поширених захворювань жіночої статеві сфери і доброякісних утворень статевих органів у жінок. Близько 20% жіночого населення віком більше 18 років позбавляються матки внаслідок хірургічного лікування [5]. В теперішній час близько 50-70% хворих на лейоміому матки піддаються оперативному лікуванню. Дане захворювання продовжує залишатись найбільш частою причиною операцій в гінекології та складає 80% планових хірургічних втручань [7]. Багато дослідників вважають, що радикальне хірургічне втручання має для жінки особливе значення, оскільки пов'язане не тільки з втратою певного органу, але й з тим, що призводить до необоротного безпліддя, втрати менструальної функції, значних змін в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі, вегето-судинних та психоемоційних розладів. Крім того, багато жінок пов'язують з операцією на статевих органах втрату сексуальності, жіночої привабливості, молодості. В зв'язку з цим в сучасній оперативній гінекології поширюються показання до органозберігаючих оперативних втручань і простежується тенденція максимально щадного відношення до матки. Підкреслюється важливість виконання органозберігаючих операцій не тільки з метою збереження репродуктивної функції, але й вихідного рівня якості життя.

В сучасній гінекології використовуються наступні органозберігаючі методи лікування лейоміоми матки: міомектомія (з різних видів оперативного доступу), емболізація маткових артерій (ЕМА), абляція фокусованим ультразвуком під контролем МРТ.

В теперішній час одним з органозберігаючих методів лікування лейоміоми матки, що активно досліджується протягом останнього десятиріччя, є емболізація маткових артерій (ЕМА). На відміну від гістеректомії, ЕМА дозволяє зберегти менструальну та репродуктивну функцію, а також

знижити вірогідність виникнення побічних ефектів, що спостерігаються при гістеректомії [1, 10, 13]

В найближчому періоді після емболізації маткових артерій розвивається специфічний клініко-лабораторний комплекс симптомів, об'єднаний під назвою постемболізаційного синдрому. Він включає больовий синдром, підвищення температури тіла, лейкоцитоз зі здвигом формули ліворуч, підвищення ШОЕ, гіперфібриногенемію, кров'янисті виділення з піхви, дизуричні явища, нудоту і блювання, локальні парестезії.[2,3,4,6]

Значні труднощі при визначенні методу лікування лейоміоми матки становлять пацієнтки з вираженою соматичною патологією і високим ступенем операційного та анестезіологічного ризику.

Також не вироблені чіткі критерії для відбору хворих для ЕМА в залежності від величини матки та топографії міоматозних вузлів. Остаточного не з'ясовані клініко-інструментальні та лабораторні дані, які б дозволили прогнозувати ймовірність виникнення та важкості перебігу постемболізаційного синдрому та інших ускладнень, пов'язаних з ЕМА (зокрема, експульсії субмукозних вузлів, гнійно-запальних ускладнень внаслідок затримки некротичних тканин в порожнині матки).

Мета дослідження

Дослідити вплив супутньої соматичної патології на особливості перебігу постемболізаційного синдрому у жінок з лейоміомою матки та розробити оптимальні засоби його корекції.

Матеріали і методи дослідження

На базі Полтавської обласної клінічної лікарні ім.М.В.Скляфосовського проведено комплексне клінічне та лабораторне обстеження 10 жінкам

віком від 35 до 55 років з клінічними проявами лейоміоми матки, яким планувалось проведення емболізації маткових артерій. Усі жінки мали показання до хірургічного лікування (менорагії, метрорагії, виражений больовий синдром, порушення функції суміжних органів), але категорично відмовлялись від радикальної операції і наполягали на збереженні матки. Двом жінкам ЕМА була запропонована через високий ризик традиційного оперативного втручання. Жодна з жінок репродуктивного віку не планувала в майбутньому вагітність.

Окрім загальноклінічного обстеження використовували:

- фракційне діагностичне вишкрібання матки;
- діагностичну гістероскопію;
- морфологічні методи (гістологічне дослідження зрізків ендометрію і слизової цервікального каналу);
- імунологічні методи (визначення концентрації в сироватці крові ФСГ та естрадіолу на 3–5-й дні менструального циклу);
- ультразвукове обстеження з кольоровим доплерівським картуванням та доплерометрією. Під час обстеження визначали розташування матки та яєчників, вимірювали її розміри, оцінювали внутрішню будову. Особливу увагу приділяли розташуванню міоматозних вузлів, їх кількості та структурі. Об'єм матки розраховувався за формулою $0,523ABC$, де А – поздовжній, В – передньозадній, С – поперечний розміри;
- оцінку якості життя до проведення ЕМА та через 3 місяці після лікування проводили за допомогою питальника UFS-QOL.

Клініко-лабораторне обстеження хворих проводили в динаміці: за 7–10 днів до ЕМА (n=10), в ранньому післяопераційному періоді — 1–3 дні після ЕМА (n=10) та через 3 місяці після ЕМА (n=5). Оцінювали об'єктивні сонографічні пара-

метри матки і найбільшого з вузлів з використанням кольорового доплерівського картування та доплерометрії. Крім того, аналізувався загальний стан жінок, характер менструального циклу (тривалість, інтенсивність, болючість менструацій), наявність дизурічних явищ та больового синдрому. Додатково оцінювали показники клінічного аналізу крові та коагулограми.

Статистична обробка матеріалу виконана на персональному комп'ютері (програма Microsoft Excel 2007).

В процесі обстеження у 4 з 10 жінок з лейоміомами були виявлені множинні міоматозні вузли (від 2 до 3 вузлів), у 5 жінок – одиночний міоматозний вузол інтрамуральної локалізації, у 1 жінки – дрібні фіброматозні вузли. Розмір найбільшого вузла за даними сонографії склав 8,4 см.

Під час фракційного діагностичного вишкрібання слизової матки та гістероскопії субмукозних вузлів 0 типу виявлено не було.

Результати та їх обговорення

Обстеження 10 хворих на лейоміому матки проводилось в амбулаторних та стаціонарних умовах в Полтавській обласній клінічній лікарні ім. М.В. Скліфосовського. Середній вік хворих склав 45 років. Тривалість захворювання у половини жінок склала більше 3 років. Головними скаргами були менорагії – у 8 з 10 жінок, метрорагії – у 2 жінок. Біль внизу живота, слабкість відмічала половина обстежених жінок. Показники гемоглобіну в периферичній крові коливались в межах 93–146 г/л.

Аналіз сонографічних даних показав, що об'єм матки коливався від 123 до 545 см³ і в середньому склав 229 см³. Загальна кількість міоматозних вузлів, більше 2 см в діаметрі, склала 14. Локалізація міоматозних вузлів відображена в таблиці 1.

Таблиця 1
Локалізація міоматозних вузлів

Локалізація вузлів	Кількість вузлів на час ЕМА
Інтрамурально-субсерозні	3
Інтрамуральні	2
Інтрамурально-субмукозні	5
Субмукозні	0
Субсерозні	4

Таблиця 2
Екстрагенітальні захворювання у жінок лейоміомою матки, яким проведена ЕМА

Захворювання	Кількість хворих
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок з хронічною венозною недостатністю (ХВН) I-II ст.	2
Посттромбофлебітичний синдром нижніх кінцівок з ХВН II ст.	1
Анемія	2
Захворювання ШКТ	1
Гіпертонічна хвороба	4
Ішемічна хвороба серця	1
Порушення серцевого ритму	1
Дизгормональна кардіоміопатія	1
Ожиріння	1
Цукровий діабет, тип I, тяжка форма	1
Післяопераційний гіпотиреоз	1

Характер соматичної патології відображений

в таблиці 2. Слід зазначити, що окремі пацієнтки

мали кілька екстрагенітальних захворювань.

Усім хворим ЕМА проводили в умовах рентгенхірургічної операційної під внутрішньовенною седацією. Для доступу в судинне русло виконувалась черезшкірна катетеризація правої стегнової артерії. Метою емболізації була повна оклюзія судинного русла міоматозних вузлів і дистального відділу маткової артерії. Емболізація проводилась емболами полівінілалкоголю «Гелатамп» розміром 400-740 мкм. Після операції і проведення гемостазу на ділянку пункції наклали давлучу асептичну пов'язку до ранку наступної доби. Протягом першої доби хворі дотримувались ліжкового режиму.

В усіх хворих спостерігався постемболізаційний синдром легкого та середнього ступеня важкості, що тривав близько 4 діб. Переважна більшість хворих скаржилась на біль внизу живота протягом перших 4-5 діб після ЕМА. Максимальна інтенсивність болю спостерігалась в перші кілька годин та протягом першої доби після ЕМА. Для лікування вираженого больового синдрому в день ЕМА призначались наркотичні анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗС), з другої доби призначались лише НПЗС.

У хворої на тяжку форму цукрового діабету, а також у хворої з ішемічною хворобою серця та ожирінням больовий синдром був не виражений. В першому випадку це можна пояснити наявністю супутньої діабетичної полінейропатії, у другому – можливо атеросклеротичними змінами судин периферичних нервів.

У однієї хворої протягом перших 6 годин була нудота та однократне блювання.

В перші дві доби після ЕМА спостерігалось підвищення температури до 37,5-37,8 °С, найбільше значення становило 38,2°С. У двох хворих субфебрильна температура тривала близько тижня. У 4 хворих з легким перебігом постемболізаційного синдрому не спостерігалось підвищення температури, що можна пояснити антипіретичною дією НПЗС.

Утруднене сечовипускання в перші 6-12 годин спостерігалось у переважної більшості хворих, що пояснюється рефлексним спазмом судин сечового міхура через локальну дію на судинну стінку контрастної речовини, больовим синдромом, наявністю давлучої пов'язки в ділянці пункції стегнової артерії та ліжковим режимом. Тому протягом першої доби після втручання проводилась катетеризація сечового міхура катетером Фолея.

Зміни в периферичній крові в перші дві доби проявлялись лейкоцитозом від 10 до 25 тис., збільшенням відносної кількості паличкоядерних нейтрофілів від 8% до 30%, ШОЕ від 15 до 38 мм/год. З метою профілактики гнійно-запальних ускладнень в перші дні після ЕМА всі хворі отримували антибактеріальну терапію з парентеральним введенням цефалоспоринів 3 покоління та метронідазолу, з подальшим переходом

на прийом таблетованих препаратів фторхінолонів протягом 5-7 днів. Протягом перших 4 місяців спостереження гнійно-запальних ускладнень, некрозу та експульсії субмукозних вузлів зафіксовано не було.

Характерним є відсутність прямого зв'язку між рівнем лейкоцитозу та гіпертермією. Так в нашому дослідженні у 4 хворих при нормальній температурі тіла в периферичній крові був лейкоцитоз. Найбільший рівень лейкоцитозу (25 тис.) та паличкоядерних нейтрофілів (30%) відмічений у жінки з цукровим діабетом та гіпотиреозом.

В усіх пацієнток спостерігались помірні зміни в коагулограмі. Так рівень фіброногену коливався в межах 2,0-5,1 г/л, протромбіновий індекс — 71-100%, активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) — 31-48с. Зважаючи на це, а також на нетривалий ліжковий режим, антикоагулянтна терапія з метою попередження тромбоемболічних ускладнень в рутинному порядку не призначалась. Слід зазначити, що всім жінкам з варикозною хворобою вен перед ЕМА проводилось еластичне бинтування нижніх кінцівок. Через високий ризик тромбоемболії, пацієнтці з ішемічною хворобою серця з супутніми порушенням ритму, артеріальною гіпертензією та ожирінням був призначений низькомолекулярний гепарин. В нашому дослідженні в жодної хворої в найближчому та віддаленому (4 місяці) періоді після ЕМА тромбоемболічних ускладнень не було.

Загалом у всіх хворих після ЕМА відзначена висока клінічна ефективність цього методу лікування симптомної лейоміоми матки, що проявилась у вигляді різкого зменшення інтенсивності менструальних кровотеч, зменшення больового синдрому та відчуття тиску на суміжні органи вже через 1-3 місяці після цього малоінвазивного втручання.

Висновки

Емболізація маткових артерій як малоінвазивний органозберігаючий метод лікування симптомної лейоміоми матки в останні роки набуває все більшого поширення. На наш погляд, ЕМА є методом вибору в лікуванні лейоміоми матки у жінок з важкою соматичною патологією, для яких традиційне оперативне втручання становить високий ризик. Беззаперечними перевагами ЕМА в цій ситуації є збереження матки, можливість впливу на всі міоматозні вузли, проведення операції без загальної анестезії та короткий термін госпіталізації. Тому розробка оптимальних підходів до ведення жінок з соматичною патологією після ЕМА є вкрай важливою. В нашому дослідженні виявлені клініко-лабораторні відмінності в перебігу постемболізаційного синдрому при цукровому діабеті та ішемічній хворобі серця з супутньою артеріальною гіпертензією та ожирінням. Але для вироблення алгоритмів ведення постемболізаційного синдрому в таких хворих

потрібна більша кількість спостережень.

Література

1. Альтман І.В. Рентгенендоваскулярна емболізація маткових артерій - новий етап у малоінвазивному лікуванні фіброміоми матки / І.В. Альтман // Практична медицина. – 2002. – Т.8, №2. – С.11-13.
2. Доброхотова Ю.Э. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки / Ю.Э. Доброхотова, С.А. Капранов, А.А. Алиева [и др.] // Сборник, посвященный первому выпуску Московского факультета РГМУ. – М., 2004. – С. 129-136.
3. Доброхотова Ю.Э. Эмболизация маточных артерий – постэмболизационный синдром / Ю.Э. Доброхотова, С.А. Капранов, Б.Ю. Бобров [и др.] // Росс. вест. акушера-гинеколога. – 2005. – Т. 5, № 2. – С. 44-49.
4. Доброхотова Ю.Э. Эмболизация маточных артерий при лечении миомы матки. Особенности течения постэмболизационного синдрома / Ю.Э. Доброхотова, С.А. Капранов, А.А. Алиева [и др.] // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний, М., 2005. – С. 125.
5. Жукова Н.П. Органосохраняющие методы лечения лейомиомы матки / Н.П. Жукова, Н.С. Дейкало, И.М. Арестова [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2010. – Т.9, №1. – С.1-7.
6. Капранов С.А. Постэмболизационный синдром при эндоваскулярном лечении миомы матки. // Росс. съезд интервенц. кардиангиол., Москва / С.А. Капранов, Ю.Э. Доброхотова,

- Б.Ю.Бобров [и др.] // Международ. журн. интервенц. кардиангиол. – 2005. – № 7. – С. 56.
7. Краснова И.А. Диагностика и оперативное лечение миомы матки / И.А.Краснова, В.Г.Бреусенко // Акуш. и гинекол. – 2003. – №2. – С.45-50.
8. Савельева Г.М. Эмболизация маточных артерий при миоме матки как альтернатива хирургическому лечению / Г.М.Савельева, В.Г. Бреусенко, И.А. Краснова [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2005. – №1. – С. 74-79
9. Савельева Г.М. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: достижения и перспективы / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, С.А. Капранов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2007. – №5. – С. 54-58.
10. Самойлова Т.Е. Применение чрескожной артериальной эмболизации в акушерстве и гинекологии / Т.Е. Самойлова, В.А. Голубев // Акушерство и гинекология. – 2005. – №4. – С.9-11.
11. Татарчук Т.Ф. Метод эмболизации маточных артерий в органосохраняющем лечении лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, И.В. Альтман [и др.] // Здоровье женщины. – 2009. – №1. – С. 15-20.
12. Татарчук Т.Ф. Опыт применения эмболизации маточных артерий у женщин с лейомиомой матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, И.В. Альтман, [и др.] // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – №1. – С. 25-34.
13. Ravina J.H. Uterine fibroids embolization: results about 454 cases / J.H. Ravina, A. Aymard, N. Ciraru-Vigneron [et al.] // gynecol Obstet Fertil. – 2003. – V.31, №7-8. – P.597-605.

Резюме

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСТЭМБОЛИЗАЦИОННОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ С ОТЯГОЩЕННЫМ СОМАТИЧЕСКИМ СТАТУСОМ

Литвиненко А.В.

Ключевые слова: лейомиома матки, эмболизация маточных артерий, постэмболизационный синдром.

Цель исследования: исследовать влияние сопутствующей соматической патологии на особенности течения постэмболизационного синдрома у женщин с лейомиомой матки и разработать оптимальные способы его коррекции. Материалы исследования: 10 женщин в возрасте от 35 до 55 лет с клиническими проявлениями лейомиомы матки, которым проведена эмболизация маточных артерий. Методы исследования: клинические, морфологические, иммунологические, УЗИ органов малого таза, доплерометрия, гистероскопия, ангиография сосудов бассейна внутренней подвздошной артерии. Результаты исследования: у всех больных наблюдался постэмболизационный синдром легкой и средней степени. У больной тяжелой формой сахарного диабета, а также у больной ишемической болезнью сердца и ожирением болевой синдром был не выраженный. У 4 больных с легким течением постэмболизационного синдрома не наблюдалось повышения температуры, но в периферической крови был лейкоцитоз. Самый высокий уровень лейкоцитоза и палочкоядерных нейтрофилов отмечен у женщины с сахарным диабетом и гипотиреозом. Выводы: ЭМА является методом выбора в лечении лейомиомы матки у женщин с тяжелой соматической патологией. Обнаружены клинико-лабораторные отличия в течении постэмболизационного синдрома при сахарном диабете и ишемической болезни сердца с сопутствующими артериальной гипертензией и ожирением. Для разработки алгоритмов ведения постэмболизационного синдрома у данной категории больных необходимо большее количество наблюдений.

Summary

CHARACTERISTICS OF COURSE OF POST-EMBOLIZATION SYNDROME IN WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMA AND CONCOMITANT SOMATIC DISEASES

Lytvynenko O.V.

Key words: uterine leiomyoma, uterine artery embolization, post-embolization syndrome

Objective: to evaluate the influence of concomitant somatic diseases on postembolization syndrome in women with uterine leiomyoma and to develop optimal treatment methods. Subjects: 10 female patients with uterine leiomyoma, aged 35 to 55 years, treated with uterine artery embolization (UAE). Methods: clinical and morphological studies, immunoassay, pelvic ultrasonography, Doppler vascular study, small pelvic magnetic resonance imaging, hysteroscopy, vascular angiography in the internal iliac arterial bed. All the patients had mild and moderate postembolization syndrome. The pain in patient with diabetes mellitus and in patient with coronary heart disease was insignificant. In 4 patients with mild postembolization syndrome no elevated body temperature was observed, but leukocytosis was noted in peripheral blood. The highest white blood cell count was observed in patient with diabetes mellitus and concomitant hypothyroidism. Conclusion: UAE is the treatment of choice for uterine leiomyoma in women with concomitant somatic disease. The difference in the course of postembolization syndrome were observed in patients with diabetes mellitus and coronary heart disease with concomitant hypertension and obesity. Further observation needed to develop an algorithm for treatment of postembolization syndrome in such category of patients.

УДК 616.37-002.3-073.48

Оганезян А.Г.

УЛЬТРАЗВУКОВА ДІАГНОСТИКА ТА ДІАПЕВТИКА ОБМЕЖЕНИХ РІДИННИХ СКУПЧЕНЬ ПРИ ТЯЖКОМУ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Мета роботи – оцінити інформативність УЗД та ефективність діапевтичних методик при діагностиці та лікуванні ОРС у хворих на ТГП. Матеріал та методи. Проаналізовані результати обстеження та лікування 41 хворого з обмеженими парапанкреатичними рідинними скупченнями. ТДД ОРС під контролем УЗД виконані 25 хворим, 16 хворим виконані відкриті оперативні втручання. Результати та обговорення. У 17 (68%) хворих ТДД під контролем УЗД було остаточним в лікуванні, 8 (32%) хворих після ТДД під контролем УЗД прооперовано в відтермінованому періоді (при “локалізації” та демаркації осередку запалення). Висновки. УЗД є високоінформативним неінвазивним методом діагностики ОРС при ТГП, що дає можливість своєчасно визначити тактику лікування у даній категорії хворих. УД є ефективним, малотравматичним методом санації ОРС у хворих з ТГП.

Ключові слова: тяжкий гострий панкреатит, обмежені рідинні скупчення, ультразвукова діагностика та діапевтика.

НДР: «Хірургічні захворювання в сучасних умовах: особливості етіології, патогенезу, клінічного перебігу; удосконалення діагностики та лікувальної тактики. Прогнозування ускладнень та оцінка ефективності лікування». № держреєстрації 0105U007024

Вступ

Клінічний перебіг гострого панкреатиту ускладнюється розвитком рідинних скупчень в черевній порожнині та заочеревинному просторі у 30-50% хворих [4]. Проблема лікування рідинних скупчень, які являють собою важливий компонент морфологічних змін у підшлунковій залозі і парапанкреатичній клітковині при тяжкому гострому панкреатиті (ТГП), дотепер не вирішена [2, 3, 5]. Суперечливими залишаються уявлення про те, як варто вчинити в конкретній клінічній ситуації при формуванні гострих обмежених рідинних скупчень (ОРС). Важливою складовою в покращенні результатів лікування є вчасна діагностика і вибір оптимального методу лікування, який базується на визначенні ступеня деструктивних змін в підшлунковій залозі та або парапанкреатичній клітковині, виявленні рідинних скупчень, а також ознак інфікування некротизованих тканин та рідинних скупчень. На сучасному етапі розвитку методів зображення в хірургії використовується комплекс інструментальних методик, який включає ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерну томографію (КТ), результати трансдермальних пункцій під контролем УЗД та КТ [1, 2, 3].

Мета роботи

Оцінити інформативність УЗД та ефективність діапевтичних методик при діагностиці та лікуванні ОРС у хворих на ТГП.

Матеріали та методи

Проаналізовані результати діагностики та лікування 41 хворого з обмеженими парапанкреатичними рідинними скупченнями, які знаходились на лікуванні в хірургічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні в період з 2000 по 2011 рік.

Хворих госпіталізували в клініку в різні терміни від початку захворювання. Оцінку характеру патологічних змін при ТГП та ефективності лікування здійснювали на основі клінічних, лабора-

торних даних, сонографічного моніторингу, динамічної спіральної комп'ютерної томографії, черездренажного рентгенконтрастного дослідження. Всім хворим виконували УЗД в день госпіталізації в комплексі діагностичних заходів та в подальшому кожні 1-3 доби. УЗД виконували в режимі сірої шкали, кольорового доплерівського сканування та імпульсного доплерівського дослідження. Оцінювали наступні параметри: форму, контури, розміри, ехогенність, внутрішню ехоструктуру підшлункової залози, наявність або відсутність змін паренхіматозного судинного малярку, наявність рідинних скупчень в заочеревинній клітковині, в черевній порожнині; оцінювали локалізацію, форму, розміри, контури, ехоструктуру ОРС, ознаки компресії органів шлунково-кишкового тракту, судин, біліарної системи. Тяжкість стану хворих оцінювали за шкалами APACHE II та Ranson.

Трансдермальні дренування (ТДД) ОРС під контролем УЗД виконані на апараті "Logiq C 5" (GE) з конвексним датчиком 3,5 МГц під місцевою анестезією дренажними наборами фірми Balton. Під час дренування видаляли патологічний вміст (100-3000 мл), виконували візуальну оцінку вмісту ОРС, бактеріологічне, біохімічне дослідження, визначали активність α -амілази.

Результати та обговорення

На основі аналізу отриманих даних розроблені сонографічні критерії різних форм ОРС при ТГП.

При УЗД гострі асептичні парапанкреатичні рідинні скупчення (ГАППРС) характеризуються наступними ознаками: гіпоехогенне утворення різних розмірів у вигляді смуги, овальної або веретеноподібної форми, без чітких меж з однорідною внутрішньою ехоструктурою.

Гострі інфіковані парапанкреатичні рідинні скупчення – гіпоехогенна зона різних розмірів, як правило овальної або веретеноподібної форми без чітких меж, часто з дрібнодисперсним вмістом.

Постнекротичні панкреатичні парапанкреатичні

рідинні скупчення (ПНПРС) – гіпоехогенні зони з нерівними, нечіткими контурами, неоднорідною внутрішньою ехоструктурою за рахунок включень підвищеної ехогенності, з нерівними, чіткими контурами (секвестральні маси).

Панкреатична псевдокіста: асептична – анехогенне утворення, як правило, округлої або овальної форми, різних розмірів з чіткими, рівними контурами, однорідним вмістом; інфікована – гіпоехогенне утворення різних розмірів, округлої або овальної форми, з чіткими, рівними контурами, може визначатись гіперехогенна завись, як правило, в нижній частині, що відповідає більш густому вмісту.

Обмежені ділянки некрозу (ОДН) – гіпоехогенні утворення з чіткими контурами, неоднорідним вмістом (секвестральні маси), при інфікованих ОДН можуть визначатись ознаки наявності пухирців газу в порожнині утворення.

ТДД ОРС під контролем УЗД виконані 25 хворим, в тому числі з приводу ГАППРС – 4, асептичних ПНПРС – 7, інфікованих ПНПРС – 2, інфікованих ОДН – 6, асептичної псевдокісти – 5, інфікованої псевдокісти – 2 хворим. 16 хворим з ОРС виконані відкриті оперативні втручання.

У 17 хворих ТДД під контролем УЗД було остаточно в лікуванні: з приводу ГАППРС – 4, асептичних ПНПРС – 7, асептичної псевдокісти – 5, інфікованої псевдокісти – 2 хворих.

8 хворих (2 з інфікованими ПНПРС, 6 з інфікованими ОДН) після ТДД під контролем УЗД прооперовано в відтермінованому періоді (при

“локалізації” та демаркації осередку запалення), а проведене ТДД надало додаткову інформацію про характер ураження, дозволило оптимізувати лікувальну хірургічну тактику, зменшити рівень ендогенної інтоксикації.

Висновки

УЗД є високоінформативним неінвазивним методом діагностики ОРС при ТГП, що дає можливість своєчасно визначити тактику лікування у даної категорії хворих. УД є ефективним, малотравматичним методом санації ОРС у хворих з ТГП. Застосування даної методики дозволяє оптимізувати лікування ОРС у хворих з ТГП, нівелювати поліорганный дисфункцію у край тяжких хворих, сприяє створенню кращих умов для виконання традиційних операцій. УД застосовується як ізольовано, так і в поєднанні з відкритими хірургічними втручаннями.

Література

1. Антирович О.Ф. Малоинвазивные вмешательства при некротизирующем панкреатите / О.Ф. Антирович, П.М. Назаренко // Эндоск. хирургия. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 26.
2. Кузнецов Н.А. Возможности первичного экстренного ультразвукового исследования в диагностике и определении тактики лечения больных острым панкреатитом / Н.А. Кузнецов, Л.С. Аронов, С.В. Харитонов [и др.] // Анналы хирургии. – 2004. – № 2. – С. 52 – 58.
3. Кондратенко П.Г. Острый панкреатит: монография / П.Г. Кондратенко, А.А. Васильев, М.В. Конькова. – Донецк, 2008. – 352 с.
4. Beger H.G. Diseases of the pancreas / H.G. Beger, Matsuno, L.C. John. – Berlin Heidelberg N.Y., 2008. – P. 271–279.
5. Sahara K. The role of surgery in severe acute pancreatitis / K. Sahara, R. Jakesz, P. Götzinger // European Surgery. – 2009. – № 6. – P.280-285.

Реферат

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА И ДИАПЕВТИКА ОТГРАНИЧЕННЫХ ЖИДКОСТНЫХ СКОПЛЕНИЙ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Оганезян А.Г

Ключевые слова: тяжелый острый панкреатит, отграниченные жидкостные скопления, ультразвуковая диагностика и диапевтика.

Цель работы – оценить информативность УЗИ и эффективность диапевтических методик при диагностике и лечении отграниченных жидкостных скоплений (ОЖС) у больных с тяжелым острым панкреатитом (ТОП). Материалы и методы. Проанализированы результаты обследования и лечения 41 больного с отграниченными парапанкреатическими жидкостными скоплениями. Трансдермальные дренирования (ТДД) ОЖС под контролем УЗИ выполнены 25 больным. 16 больным выполнены открытые оперативные вмешательства. Результаты и обсуждение. У 17 (68%) больных ТДД под контролем УЗИ было окончательным в лечении. 8 (32%) больных после ТДД под контролем УЗИ прооперированы в отсроченном (при “локализации” и демаркации очага воспаления). Выводы: УЗИ является высокоинформативным неинвазивным методом диагностики ОЖС при ТОП, что дает возможность своевременно определить тактику лечения у данной категории больных. Ультразвуковая диапевтика позволяет эффективно малотравматично санировать ОЖС у больных с ТОП.

Summary

ULTRASONOGRAPHIC DIAGNOSIS AND DIAPEUTICS OF SEPARATE FLUID COLLECTIONS IN PATIENTS WITH SEVERE ACUTE PANCREATITIS

Oganezyan A.G.

Key words: severe acute pancreatitis, separate fluid collections, ultrasonography and diapedutics.

The aim of the research was to estimate the informativeness of ultrasonography and the effectiveness of diapedutical methods in diagnosis and treatment of separate fluid collections in patients with severe acute pancreatitis. Materials and methods. The results of diagnosis and treatment of 41 patients with separate peripancreatic fluid collections were analyzed. Transcutaneous drainages of separate fluid collections under ultrasonographic control were carried out in 25 patient. Conventional surgical intervention was performed on in 16 patients. 17 (68%) patients were undergone US-guided transcutaneous drainage as a final treatment, for 8 (32%) patients had postponed laparotomies after US-guided transcutaneous drainage when “localization” and demarcation of inflammatory focus was detected. Ultrasonography is the highly effective non-invasive method in diagnosis of separate fluid collections in patients with severe acute pancreatitis. This allows to determine the treatment approach for such group of patients.

УДК 618.714-005.1-02:618.1]-084

Федорошак І.М.

ПРОФІЛАКТИКА ПІСЛЯПОЛОГОВИХ КРОВОТЕЧ У ЖІНОК З ОБТЯЖЕНИМ ГІНЕКОЛОГІЧНИМ АНАМНЕЗОМ

Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, м. Львів

Вступ. Існує цілий ряд літературних даних, що свідчать про наявність змін у системі гемостазу у жінок зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі. У даній категорії пацієнток частіше спостерігаються кровотечі в послідовному і ранньому післяпологовому періоді, відзначається зростання кількості породіль з об'ємом крововтрати від 0,5 до 1% маси тіла. Мета роботи. Вивчити особливості скоротливої активності матки у жінок із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі на тлі застосування транексамової кислоти в комплексі заходів по боротьбі з кровотечами в ранньому післяпологовому періоді у жінок зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі. Завдання та результати дослідження. У дослідженні брали участь жінки у віці від 25 до 32 років, які були розділені на дві групи (n = 40 в кожній дослідницькій групі): перша група (жінки, яким вводився транексам в болюсній дозі 50 мг / кг), друга група (жінки, яким вводився етамзилат в дозі 2 мл болюсно внутрішньовенно) з паралельним використанням утеротоніків (окситоцин) у стандартних дозах. У результаті проведеного аналізу встановлено достовірне ($p \leq 0,001$) зниження крововтрати після відділення плаценти, через 2 години після відділення плаценти, зниження сумарної крововтрати у першій групі жінок в порівнянні з другою групою, покращення показників гемостазіограми. Висновок. Отримані результати свідчать про доцільність застосування транексамової кислоти для зменшення крововтрати в ранньому післяпологовому періоді у жінок зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі.

Ключові слова: звичне невиношування, ранній післяпологовий період, акушерська кровотеча, транексамова кислота

Робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького «Прогнозування порушень, профілактика, лікування і реабілітація репродуктивного здоров'я жінок у різні вікові періоди в сучасних соціально-економічних умовах Львівщини» (№ державної реєстрації: 0106U012668, шифр теми: РН.20.00.0001.06)

Одним із актуальних питань сучасного акушерства залишається проблема невиношування вагітності, що визначається її соціальним та медичним значенням. За визначенням ВООЗ, частота невиношування вагітності та передчасних пологів і їх наслідки значною мірою відображають рівень надання спеціалізованої медичної допомоги, дієвість програм антенатальної охорони плода і безпечного материнства [1, 2, 8].

Незважаючи на численні дослідження з етіології та патогенезу невиношування вагітності, розробку та впровадження нових препаратів і способів лікування даної патології, в Україні частота невиношування вагітності залишається високою, коливаючись від 8 до 20-25% від загальної кількості вагітностей [2, 3]. У популяції жінок репродуктивного віку звичне невиношування складає від 2 до 5% і викликає різноманітні порушення функцій органів репродуктивної системи. Ризик переривання наступної вагітності зростає з кількістю попередніх втрат вагітності та становить 20% після двох, 40% після трьох, 54% після чотирьох та більше викиднів. Перинатальна смертність недоношених новонароджених більш ніж у 30 разів вища, ніж доношених, на долю недоношених дітей припадає 60-70% ранньої перинатальної смертності та високої відсоток інвалідизації з дитинства. Крім того, при передчасних пологах зростає і частота ускладнень з боку матері [1, 6, 8, 10].

Народження недоношеної дитини, висока захворюваність або летальність залишаються важкою психоемоційною травмою для жінки,

знижуючи її життєву активність, сприяють настороженості до наступних вагітностей [6, 7, 9].

Діагностика проблеми невиношування вагітності часто є утрудненою, оскільки у більшості випадків неможливо встановити фактори, які порушують нормальний перебіг вагітності [1, 5, 10].

Невиношування вагітності являє собою поліетіологічний синдром, у розвитку і реалізації якого беруть участь системи організму як матері, так і плоду. Дана патологія обумовлюється рядом причин (материнські, плацентарні, плодові та екзогенні), які можуть впливати або одночасно, або приєднуватись у ході прогресування вагітності. Тим не менш, якщо лікар виявляє напелегливість в обстеженні пацієнтки із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі, причина може бути визначена [2, 4, 8].

Ретроспективні дослідження доводять досить велике поширення серед жінок із звичним невиношуванням вагітності генералізованих мікроангіопатій та тромбофілій, пов'язаних з аутоімунними порушеннями, гіпегомоцистеїнемією, спадковими дефектами гемостазу. Згідно літературних даних, на частку тромбофілії, як чинника невиношування вагітності, припадає від 40 до 75% [3].

Існує цілий ряд літературних даних, пов'язаних із наявністю ускладнень з боку системи гемостазу у жінок групи ризику. Так, у даній категорії пацієнток частіше спостерігались кровотечі у третьому та ранньому післяпологовому періоді порівняно із жінками з неускладненим акушерсько-гінекологічним анамнезом. Рівень

акушерських кровотеч при передчасних пологах в 6 разів вищий за загальноклінічні показники. Особливо відмічається зростання кількості породіль із об'ємом крововтрати від 0,5 до 1% маси тіла [4, 5].

Висока частота передчасного переривання вагітності свідчить про недосконалість існуючої системи медичної допомоги жінкам зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі і потребує удосконалення реабілітаційних лікувально-профілактичних заходів ведення повторних вагітностей та пологів у даної категорії пацієнток. Правильна тактика та раціональне ведення вагітності та пологів дозволять знизити число несприятливих випадків та покращити прогноз у жінок високої групи ризику.

Метою роботи

Вивчення особливостей скоротливої активності матки у жінок із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі на фоні застосування транексамової кислоти в комплексі заходів по боротьбі з кровотечами в ранньому післяпологовому періоді у жінок зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні брали участь жінки віком від 25 до 32 років, які були розділені на групи ($n = 40$ в кожній дослідницькій групі): перша група (жінки, яким вводився транексам в болюсній дозі 50 мг / кг), друга група (жінки, яким вводився етамзилат в дозі 2 мл болюсно внутрішньовенно) з паралельним використанням утеротоніків (окситоцин) у стандартних дозах. Додаткове лікування (коагулянт концентрати, свіжозаморожена плазма, тромбоцити) використовувалися лише тоді, коли післяпологова кровотеча становила >500 мл/30 хвилин). Породіллям проводилось трансабдомінальна ультразвукова діагностика з визначен-

ням лінійних та об'ємних параметрів матки до відділення плаценти, через 5, 120 хвилин після відділення плаценти та на 3 добу післяпологового періоду. В ранньому післяпологовому періоді пацієнткам визначал наступні показники гемостазіограми: час згортання крові за Лі-Уайтом, активований частковий протромбіновий час (АЧТЧ), протромбіновий індекс. Вимірювання об'єму крововтрати здійснювали ваговим методом. Статистичну обробку виконано з допомогою пакету програм STATISTICA for Windows 5.5 (StatSoft, USA). Отримані дані описано як $M \pm u$, оскільки розподіл даних у групах відповідав закону нормальності (перевірка з допомогою критерію Шапіро-Вілка), попарне порівняння груп виконано у модулі ANOVA (дисперсійний аналіз) з допомогою апостеріорного критерію Ньюмена-Кейлса.

Результати дослідження та їх обговорення

В ході дослідження не виявлено статистично значущих відмінностей між вихідними фізичними параметрами жінок обох груп (таблиця 1).

Таблиця 1
Фізичні показники на початку дослідження

Показник	1 група	2 група
Вік (роки)	29,2 \pm 2,7	28,9 \pm 3,1
Зріст (см)	169,5 \pm 4,3	167,9 \pm 4,2
Вага (кг)	74,7 \pm 3,2	43,5 \pm 4,1
Термін вагітності	38,5 \pm 1,3	38,7 \pm 1,5
Вагітність	4,2 \pm 0,93	4,1 \pm 0,91

Вимірювання частоти серцевих скорочень, частоти дихання та АТ здійснювалося після відділення плаценти та через 2 і 4 години після пологів. Статистично достовірної різниці даних параметрів у жінок всіх 1 та 2 дослідних груп не встановлено (таблиця 2).

Таблиця 2
Фізикальні показники

Показник	Після відділення плаценти		2 години після пологів		4 години після пологів	
	1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група
Частота дихання	21,1 \pm 2,2	21,8 \pm 2,0	19,3 \pm 2,1	19,5 \pm 2,2	19,4 \pm 1,7	19,2 \pm 2,2
Частота серцевих скорочень	92,1 \pm 10,1	92,3 \pm 11,2	88,1 \pm 11,1	87,3 \pm 12,2	86,4 \pm 9,2	85,7 \pm 8,5
Систолічний АТ	121,5 \pm 10,5	122,4 \pm 12,6	123,6 \pm 12,4	129,1 \pm 10,5	123,2 \pm 15,2	122,6 \pm 14,3
Діастолічний АТ	76,1 \pm 11,3	75,2 \pm 12,7	79,1 \pm 7,2	79,6 \pm 8,0	79,4 \pm 6,3	80,5 \pm 5,8

У результаті проведеного аналізу встановлено достовірне ($p \leq 0,001$) зниження крововтрати після відділення плаценти на 53,9%, через 2 години після відділення плаценти на 45,4%, зниження сумарної крововтрати на 50,2% у першій групі жінок в порівнянні з другою групою (таблиця 3). Кількість жінок із сумарною крововтратою

більше 0,5% становила 4 у першій дослідній групі проти 11 у другій дослідній групі ($p \leq 0,001$). Індивідуальні втручання потребували 2 жінки з першої дослідної групи і 3 - з другої дослідної груп (статистично достовірної різниці не встановлено).

Таблиця 3
Крововтрата у 3 та ранньому післяпологовому періоді

Показник	1 група	2 група
Крововтрата після відділення плаценти (мл)	81,2±29,4	176,1±22,4
Крововтрата через 2 години після пологів (мл)	75,5±23,2	138,4±31,2
Сумарна крововтрата (мл)	156,7±25,3	314,5±24,6

Найбільший об'єм крововтрати, як у першій так і другій дослідній групі відмічався на протязі 20 хвилин після пологів, що ймовірно пов'язано із зменшенням об'єму матки після народження та відділення посліду. Як показали наші дослідження, тривалість послідового періоду у пацієнток першої дослідної групи становив в середньому $9,8 \pm 7,5$ хвилин, у другій групі $12,1 \pm 9,2$ хв, причому відмінності між групами не є статистично достовірними ($p > 0,05$). У момент маніфестації кровотечі у всіх пацієнток відзначалося зниження тону, збільшення висоти стояння дна матки до 18-20 см. При мануальному дослідженні в послідовому та ранньому післяпологовому періоді розміри і консистенція матки у пацієнток досліджуваних груп не відрізнялися.

При ехографічному дослідженні у пацієнток з кровотечею у ранньому післяпологовому періоді в порожнині матки як правило візуалізувався гіпоехогенний вміст з гіперехогенними вклученнями (рідка кров із згустками).

На початку кровотечі у всіх пацієнток відмічалось достовірне зростання довжини і об'єму матки. Найбільше зростання ехографічних параметрів спостерігалось у 3 жінок, сумарний об'єм крововтрати яких становив 1% маси тіла. До кінця раннього післяпологового періоду у породіль, які перенесли післяпологову кровотечу, довжина і об'єм матки були менші від таких, як у жінок з неускладненим послідовим та раннім післяпологовим періодами, що пов'язано з проведенням терапії з використанням утеротоніків.

На фоні введення транексамової кислоти у пацієнток першої групи спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) вкорочення часу згортання крові за Лі-Уайтом, АЧТЧ та зростання ПТІ (таблиця 4).

Таблиця 4
Основні параметри гемостазіограми

Показник	1 група	2 група
Час згортання крові за Лі-Уайтом (хв.)	4,2±0,3	6,2±0,9
АЧТЧ (с)	26,8±3,5	36,4±5,5
ПТІ	112±6	87±9

Висновки

Таким чином, в ході проведеного дослідження встановлено:

1. Достовірне ($p \leq 0,001$) зниження крововтра-

ти після відділення плаценти, через 2 години після відділення плаценти, зниження сумарної крововтрати у першій групі жінок в порівнянні з другою групою, покращення показників гемостазіограми.

2. Зменшення кількості жінок із крововтратою більше 0,5% маси тіла у першій групі жінок порівняно з другою групою.

3. Ехографічне дослідження матки в послідовому та ранньому післяпологовому періодах є ефективним методом оцінки інволюції матки та профілактики післяпологових кровотеч.

4. Отримані результати свідчать про доцільність застосування транексамової кислоти для зменшення крововтрати в ранньому післяпологовому періоді у жінок зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі.

Література

1. Гинзбург Б.Г. Влияние типа брака на вынашивание беременности / Б.Г. Гинзбург // Акушерство и гинекология. - 2010. - №2. - С. 65-67.
2. Жабіцька Л.А. Нові аспекти невиношування вагітності, лікування та профілактика: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 "Акушерство та гінекологія" / Жабіцька Л.А. - К., 2007 - 20 с.
3. Жук С.И. Коррекция гиперомоцистеинемии у беременных с невынашиванием / С.И. Жук, С.Б. Чечуга // Репродуктивное здоровье женщины. - 2006. - №4. - С. 82-84.
4. Кравченко О.В. Передчасні пологи як група ризику ускладнень в третьому та післяпологовому періодах / О.В.Кравченко, С.Д.Приходько // Вісник наукових досліджень. - 2000 - №1. - С. 67-68.
5. Савіна З.О. Профілактика перинатальної патології при аномаліях пологової діяльності на тлі плацентарної дисфункції: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 "Акушерство та гінекологія" / Савіна З.О. - Одеса, 2009 - 20 с.
6. Сидельникова В.М. Гормональные аспекты невынашивания беременности (По материалам Международной конференции «Невынашивание беременности – новое понимание старых проблем») / В.М. Сидельникова // Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2007. - №4. - С. 1-4.
7. Lok I.H. A 1-year longitudinal study of psychological morbidity after miscarriage / I.H.Lok, A. Shing-Kai Yip, D.Tak-Sing Lee [et al.] // Fertility and sterility. - 2010- V. 93. - P. 1966-1975.
8. Bhattacharya S. Recurrent miscarriage: Are three miscarriages one too many? Analysis of a Scottish population-based database of 151,021 pregnancies / S. Bhattacharya, J.Townend, S.Bhattacharya // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. - 2010- V. 150. - P. 21-27.
9. Nikievij A.V. The influence of medical and psychological interventions on women's distress after miscarriage / A.V.Nikievij, A.R.Kuczmierczyk, K.H. Nicolaides // Journal of Psychosomatic Research. - 2007- V. 63. - P. 283-290.
10. Ozawa N. Pregnancy outcomes of reciprocal translocation carriers who have a history of repeated pregnancy loss / N.Ozawa, T.Maruyama, T.Nagashima [et al.] // Fertility and sterility. - 2008- V. 90. - P. 1301-1304.

Реферат

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ОТЯГОЩЕННЫМ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ
Федорошак И.М.

Ключевые слова: привычное невынашивание, ранний послеродовой период, акушерское кровотечение, транексамовая кислота

Введение. Существует целый ряд литературных данных, свидетельствующих о наличии изменений в системе гемостаза у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. В данной категории пациенток чаще наблюдаются кровотечения в последовом и раннем послеродовом периоде, отмечается рост числа рожениц с объемом кровопотери от 0,5 до 1% массы тела. Цель рабо-

ты. Изучить особенности сократительной активности матки у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе на фоне применения транексамовой кислоты в комплексе мероприятий по борьбе с кровотечениями в раннем послеродовом периоде у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Задачи и результаты исследования. В исследовании участвовали женщины в возрасте от 25 до 32 лет, которые были разделены на две группы ($n = 40$ в каждой исследовательской группе): первая группа (женщины, которым вводился транексам в болюсной дозе 50 мг / кг), вторая группа (женщины, которым вводился этамзилат в дозе 2 мл болюсно внутривенно) с параллельным использованием утеротоников (окситоцин) в стандартных дозах. В результате проведенного анализа установлено достоверное ($p \leq 0,001$) снижение кровопотери после отделения плаценты, через 2 часа после отделения плаценты, снижение суммарной кровопотери в первой группе женщин по сравнению со второй группой, улучшение показателей гемостазиограммы. Вывод. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения транексамовой кислоты для уменьшения кровопотери в раннем послеродовом периоде у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

Summary

POSTPARTUM BLEEDING PREVENTION IN WOMEN WITH BURDENED GYNECOLOGICAL HISTORY

Fedoroschak I.M.

Keywords: habitual miscarriage, early postpartum period, obstetric hemorrhage, tranexamic acid

Introduction. There are a number of literature data, indicating the presence of changes in haemostasis in women with habitual miscarriage in past history. This group of patients shows increased number of bleeding in afterbirth and early postpartum period. Particularly there is marked increasing in the number of women with hemorrhage volume from 0,5 to 1% of body weight. This work was aimed to study the characteristics of uterine contractility in women with habitual miscarriage in past history under the use of tranexamic acid in complex of anti-bleeding therapy during early postpartum period. Two groups of patients aged from 25 to 32 underwent the experiment ($n=20$ in each experimental group): the first group comprised women, who took tranexamic acid in a dose of 50 mg/kg, the second group involves women, who took etamsylatum in a dose of 2 ml bolus intravenously with uterotonics (oxytocin) in standard dosages. The study revealed significant ($p<0,001$) reduction of total blood loss in postpartum periods in the first group of women compared with the second group. Thus, it has been established the introduction of tranexamic acid results in reducing of blood lose in afterbirth and early postpartum period in women with habitual miscarriage.

УДК 616.147.22 - 007.64 - 071 - 089 - 084

Шамраев С. Н., Канана А. Я.

БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗЛИЧНЫХ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВАРИКОЦЕЛЕ

ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» АМН Украины, г. Донецк
Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького МОЗ Украины

Ретроспективно анализированы периоперационные и ближайшие результаты хирургического лечения 97 пациентов с различными типами варикоцеле. Хирургическое лечение включало операцию Иванисевича (1-я группа) – 34 (35%), микрохирургическую субингвинальную варикоцелэктомию (2-я группа) – 13 (13,4%), эндоваскулярную трансфеморальную эмболизацию внутренней семенной вены и ее коллатералей (3-я группа) – 8 (8,3%), лапароскопическую варикоцелэктомию в модификации клиники (4-я группа) – 42 (43,3%). Рецидивы заболевания, подтвержденные УЗДГ, отмечены у 4 (11,8%) пациентов после операции Иванисевича, у 1 (7,7%) пациента после микрохирургической варикоцелэктомии, у 1 (12,5%) пациента после эндоваскулярной эмболизации внутренней семенной вены. Осложнения отмечены у 2 (25%) после эндоваскулярного вмешательства – гематомы в области пункции вен, разрешенные консервативно. У пациентов 4 группы осложнений и рецидивов не отмечено. Предложенная модификация лапароскопической варикоцелэктомии позволяет интраоперационно уточнить тип рефлюкса и выполнить патогенетически обоснованное вмешательство с хорошей клинической эффективностью.

Ключевые слова: варикоцеле, хирургическое лечение, лапароскопическая варикоцелэктомия.

Варикозное расширение вен семенного канала в течение многих десятилетий является объектом пристального внимания и изучения представителей различных медицинских специальностей – урологов, андрологов, общих и сосудистых хирургов. Связано это с высокой распространенностью заболевания, по данным

разных авторов от 2,3 до 30,7% [2,3] в различном возрасте и с нарушениями сперматогенеза и бесплодием, выявляемыми при этом заболевании. Известно, что патологические изменения в спермограмме выявляются, в среднем, у 40% пациентов с варикоцеле, а у каждого пятого – приводит к бесплодию. С другой стороны, у 40%

больных с бесплодием выявляется одно- или двустороннее варикоцеле [2,3,5]. Обращает внимание также тот факт, что нормализация спермограмм после различных видов оперативного лечения наступает лишь у 50% больных [3]. Вместе с тем, несмотря на то, что история хирургического лечения варикоцеле насчитывает много столетий и в настоящее время известно более 120 способов оперативных вмешательств, до сих пор не выработаны единые подходы к определению показаний к оперативному лечению и выбору метода хирургического лечения [1].

Цель работы

Целью работы явилась оценка непосредственных результатов современных способов хирургического лечения различных типов варикоцеле.

Материалы и методы исследования

Ретроспективно анализированы периоперационные и ближайшие результаты хирургического лечения 97 пациентов с различными видами варикоцеле за период 2008 – 2011 гг.

Все больные были разделены на четыре группы в зависимости от вида хирургической коррекции. Первую группу составили 34 (35%) пациента, которым была выполнена операция Иванисевича. Во вторую группу вошли 13 (13,4%) пациентов, которым была выполнена микрохирургическая ингингивальная и субингингивальная варикоцелэктомия. Третью группу составили 8 (8,3%) пациентов, которым была выполнена эндоваскулярная трансфеморальная эмболизация внутренней семенной вены и ее коллатералей. 42 (43,3%) пациентам четвертой группы была произведена лапароскопическая варикоцелэктомия в модификации клиники: у внутреннего кольца пахового канала со стороны варикоцеле поочередно выполнялась обструкция кровотока во внутреннем и наружном коллекторах венозного оттока яичка с целью уточнения типа рефлюкса и необходимости пересечения только внутренней и/или наружной семенной вены (заявка на изобретение № 201105405).

С учетом рекомендаций Европейской Ассоциации урологов и протоколов оказания урологической помощи (Приказ МОЗ Украины № 330) показаниями к оперативному вмешательству по поводу варикозного расширения вен семенного канатика были: 1) атрофия яичка или замедление его роста по данным измеренного объема в сравнении с возрастной нормой или с контрлатеральным яичком; 2) двустороннее варикоцеле любой стадии; 3) патологические изменения в спермограмме; 4) болевой синдром; 5) дополнительная патология яичка или паховой области.

В предоперационном периоде всем пациентам выполняли стандартные общеклинические

исследования, УЗИДГ внутреннего и наружного коллекторов, исследование спермы и гормонального статуса.

Полученные данные обрабатывали с использованием методов вариационной статистики [4].

Результаты и их обсуждение

Период наблюдения составил от 3 до 15 месяцев, в среднем – $10 \pm 2,8$ месяцев. Возраст больных составлял от 15 до 38 лет. Двустороннее варикоцеле диагностировано у 13 (13,4%) пациентов, этим больным выполнена двусторонняя лапароскопическая варикоцелэктомия в модификации клиники. Варикоцеле справа выявлено в двух (2,06%) наблюдениях, один из этих пациентов вошел во вторую группу, другой – в четвертую. В 7 (7,2%) наблюдениях выявлены рецидивы заболевания после оперативного лечения в других клиниках: 2 после лапароскопической варикоцелэктомии - выполнена микрохирургическая субингингивальная варикоцелэктомия и 5 после операции Иванисевича - выполнена лапароскопическая варикоцелэктомия в модификации клиники, при которой выявлены не перевязанные внутренние семенные вены.

Рецидивы заболевания, подтвержденные УЗИДГ, отмечены у 4 (11,8%) пациентов из первой группы, у 1 (7,7%) пациента из второй группы, у 1 (12,5%) пациента из третьей группы. Все больные оперированы повторно – во всех случаях была выполнена лапароскопическая варикоцелэктомия в модификации клиники. Интраоперационно был определен илео-тестикулярный рефлюкс и клипирована наружная семенная вена либо нижняя эпигастральная вена проксимальнее впадения в нее наружной семенной вены. В четвертой группе клинических и доплерографических рецидивов не выявлено. Осложнений в первой, второй и четвертой группах не выявлено. В третьей группе у двух (25%) пациентов отмечены небольшие гематомы в области пункции вен, разрешенные консервативно. В четвертой группе интраоперационно у 32 (76,2%) больных определен рено-тестикулярный рефлюкс и клипированы стволы внутренней семенной вены, у 3 (7,1%) больных определен илео-тестикулярный рефлюкс и клипирована наружная семенная вена, у 7 (16,7%) больных определен смешанный тип рефлюкса и клипированы оба венозных коллектора. Ретроспективно можно предполагать, что если бы всем пациентам из этой группы была выполнена стандартная операция Иванисевича, т.е. был бы пересечен только внутренний коллектор, можно было ожидать до 23,8% рецидивов (у больных с илео-тестикулярным и смешанным типом рефлюкса).

Выводы

Таким образом, лапароскопическая варикоцелэктомия в модификации клиники, выполняемая у внутреннего кольца пахового канала со стороны варикоцеле, позволяет интраоперационно уточнить тип рефлюкса и выполнить патогенетически обоснованное вмешательство с хорошей клинической эффективностью, является операцией выбора при двустороннем варикоцеле. Микрохирургические ингвинальные и субингвинальные вмешательства эффективны при всех типах рефлюкса, имеют небольшое число рецидивов и осложнений, однако отличаются худшим косметическим эффектом, малопримлемы при двустороннем варикоцеле. Эндоскулярные вмешательства патогенетически обоснованы только при рено-тестикулярном

рефлюксе, но в то же время имеют хороший косметический эффект, исключают развитие такого осложнения как гидроцеле, так как при них не травмируются лимфатические сосуды.

Литература

1. Возіанов С.О. Лапароскопічна висока резекція яєчкової вени у разі варикоцеле / С.О.Возіанов, С.С.Біляк // Здоровье мужчины. – 2007. - № 2 (21). – С. 152-153.
2. Кадыров З.А. Сравнительный анализ методов оперативного лечения варикоцеле / З.А.Кадыров, Ф.Ш.Мингболатов // Андрология и генитальная хирургия. – 2005. - № 3. – С. 12-21.
3. Кондаков М.Т. Варикоцеле / М.Т.Кондаков, М.И. Пыков. – М. : Видар, 2000.
4. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабищ. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.
5. Шамраев С.Н. Непосредственные результаты различных видов оперативного лечения варикоцеле / С.Н.Шамраев, А.Я.Канана, Н.Н.Божко // Андрология та сексуальна медицина. – 2011. - № 1,2. – С. 53.

Реферат

НАЙБЛИЖЧІ РЕЗУЛЬТАТИ РІЗНИХ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ВАРИКОЦЕЛЕ

Шамраєв С. М., Канана А. Я.

Ключові слова: варикоцеле, хірургічне лікування, лапароскопічна варикоцелектомія.

Ретроспективно аналізовано періопераційні та найближчі результати хірургічного лікування 97 пацієнтів з різними типами варикоцеле. Хірургічне лікування включало операцію Іваніссевича (1-а група) - 34 (35%), мікрохірургічну варикоцелектомію (2-а група) - 13 (13,4%), ендоскулярну трансфеморальну емболізацію внутрішньої сім'яної вени та її колатералей (3-я група) - 8 (8,3%), лапароскопічну варикоцелектомію в модифікації клініки (4-а група) - 42 (43,3%). Рецидиви захворювання, підтверджені за сонографією, відзначені у 4 (11,8%) пацієнтів після операції за Іваніссевичем, у 1 (7,7%) пацієнта після мікрохірургічної варикоцелектомії, у 1 (12,5%) пацієнта після ендоскулярної емболізації внутрішньої сім'яної вени. Ускладнення відзначено у 2 (25%) після ендоскулярного втручання - гематоми в області пункції вен, проведена консервативна терапія. У пацієнтів 4 групи ускладнень і рецидивів не відмічено. Запропонована модифікація лапароскопічної варикоцелектомії дозволяє інтраопераційно уточнити тип рефлюксу і виконати патогенетично обгрунтоване втручання з доброю клінічною ефективністю.

Summary

IMMEDIATE OUTCOMES FOR VARIOUS LATEST METHODS OF SURGICAL TREATMENT OF VARICOCELE

Shamrayev S.N., Kanana A.Y.

Key words: varicocele, surgery, laparoscopic varicocelectomy.

The perioperative and immediate results of surgical treatment of 97 patients with various types of varicocele have been studied. Surgical treatment included Ivanissevich's operation (1st group, n=34, 35%), microsurgical varicocelectomy (2nd group, n=13, 13,4%), endovascular transfemoral embolization of internal seminal vein and its collaterals (3rd group, n=8, 8,3%), laparoscopic varicocelectomy in the modification of the clinical course (4th group, n=42, 43,3%). Relapses, confirmed with sonography were reported in 4 (11,8%) patients after Ivanissevich's operation, and in 1 (7,7%) patient after microsurgical varicocelectomy, and in 1 (12,5%) patient after endovascular embolization of internal spermatic vein. complications after endovascular intervention were observed in 2 (25%) patients: hematomas in the puncture of veins were treated conservatively. There were no complications and recurrences in patients of the 4th group. This modification of laparoscopic varicocelectomy allows to specify the type of reflux intraoperatively and to perform pathogenetically substantiated intervention providing good clinical effectiveness.

УДК 618.173-008.6-092:612.018

Щербина И.Н., Липко О.П.

МЕСТО И РОЛЬ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ В РАЗВИТИИ ПЕРИМENOПАЗУАЛЬНОГО СИНДРОМА

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии № 1

В работе изучен характер обмена биогенных аминов у женщин в перименопаузальном периоде. Под нашим наблюдением находилось 315 женщин в возрасте 45-65 лет с нейровегетативными, психоэмоциональными, урогенитальными, метаболическими и опорно-двигательными нарушениями с легким, среднетяжелым и тяжелым течением, контрольную группу составили пациентки с физиологическим течением перименопаузы. Определено содержание адреналина, норадреналина, дофамина, мелатонина в суточной моче и серотонина в крови. Установлено, что у 263 пациенток с различными перименопаузальными нарушениями имеется дисбаланс дофаминергической и серотонинергической систем, снижение функциональной активности эпифиза, причем выявленные изменения имеют свои особенности в зависимости от клинической формы синдрома и степени тяжести нарушений.

Ключевые слова: перименопауза, нейровегетативные, психоэмоциональные, урогенитальные, метаболические, опорно-двигательные расстройства, биогенные амины.

Работа является фрагментом государственной комплексной программы «Разработка методов диагностики, лечения и профилактики в перинатальной охране плода и при нарушениях репродуктивной функции» (№ госрегистрации 0104U002231).

Вступление

Разнообразные нарушения, возникающие в организме женщин в период возрастной перестройки в условиях инволюции репродуктивной системы, носят мультифакторный характер [6]. Интеграция и равновесие эндокринной и нервной систем является одним из ключевых звеньев в обеспечении физиологического течения перименопаузального периода [2]. Исследования последних лет указывают на патогенетическую роль нейроэндокринно-обменных нарушений в развитии перименопаузального синдрома. Однако, отсутствуют сведения о месте и роли нейротрансмиттеров в формировании различных клинических вариантов патологической перименопаузы.

В этой связи представляет интерес изучение особенностей обмена биогенных аминов у пациенток с различными формами перименопаузального синдрома.

Целью исследования явилось изучение состояния системы нейротрансмиттеров – адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (С), а также мелатонина (М) у женщин с нейровегетативными и психоэмоциональными, урогенитальными, метаболическими, опорно-двигательными нарушениями в перименопаузе.

Объект и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 315 женщин в возрасте 45-65 лет, 52 (16,5 %) из них – пациентки с физиологическим течением перименопаузы составили I клиническую группу, во II клиническую группу вошли 68 (21,6 %) пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями, среди них у 16 (23,5 %) отмечалась легкая степень нарушений, средняя степень – у 37 (54,4%), тяжелое течение – у 15 (22,1 %) женщин, III клиническая группа была представлена 70 (22,2 %) пациентками с урогенитальными нарушениями, среди которых у 25 (35,7 %) выявлено легкое течение урогениталь-

ных расстройств, средней степени тяжести – у 33 (47,1 %), тяжелой степени – у 12 (17,2 %) обследованных, IV клиническую группу составили 73 (23,2 %) женщины с метаболическими нарушениями. Из них у 29 (39,7 %) отмечалась легкая степень тяжести, у 28 (38,4 %) – средняя степень тяжести, у 16 (21,9%) – тяжелая степень метаболических расстройств, V клиническую группу составили 52 (16,5 %) женщины с нарушениями опорно-двигательной системы. Из них у 19 (36,5 %) отмечалась остеопения (легкая степень), у 15 (28,9 %) пациенток – выраженная остеопения (средняя степень), у 18 (34,6 %) женщин диагностирован остеопороз (тяжелая степень).

Определение содержания адреналина (А), норадреналина (НА) и дофамина (ДА) проводилось в суточной моче путем колоночной хроматографии с последующим измерением флуоресценции и расчетом содержания А, НА и ДА с использованием набора светофильтров по методу Е. Ш. Матлиной и соавт. (1965) [221].

Серотонин в крови определяли флюориметрическим методом, основанным на переводе серотонина во флуорофор путем конденсации его с нингидрином с последующей флюориметрией по методике В. И. Кулинского, Л. С. Костюковской (1969) [201].

Экскреция мелатонина в моче определялась по методу Г. В. Зубкова и соавт. (1974) [226].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета анализа данных «Microsoft Excel» и программы «Biostat» [72].

Для сравнения средних двух групп использовался критерий Стьюдента. Сравнение двух групп проводилось также с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Для определения силы связи между количественными показателями и ее направленности использовался коэффициент корреляции Пирсона (r). Если какая-нибудь из этих переменных была ранговой (например, степень тяжести), ис-

пользовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s).

Результаты исследований считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В процессе исследования было установлено, что у пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями прослеживается максимальная, по сравнению с пациентками других групп, активация САС и серотонинергической систем ($p < 0,05$), которые сопровождаются выраженной симпатикотонией, сопряженной со степенью тяжести данного синдрома. Обнаружено повышенное содержание катехоламинов ($A - 134,1 \pm 14,5$ нмоль/сут; $HA - 283,4 \pm 30,2$ нмоль/сут; $DA - 1612,7 \pm 181,3$ нмоль/сут) и серотонина ($0,631 \pm 0,09$ мкмоль/л). Имеется положительная корреляционная связь между степенью тяжести и содержанием адреналина ($r_s = 0,76$), норадреналина ($r_s = 0,85$) и дофамина ($r_s = 0,74$). Продукция мелатонина в изучаемой группе снижена до $18,1 \pm 1,8$ нмоль/сут ($p < 0,05$) и имеет отрицательную корреляционную связь со степенью тяжести синдрома ($r_s = -0,55$). Обнаруженный низкий уровень мелатонина, в свою очередь, может приводить к значительному повышению продукции гонадотропинов, что можно объяснить отсутствием ингибирующего воздействия гормона шишковидной железы на гипофиз.

У пациенток с урогенитальными нарушениями отмечалось снижение активности САС и серотонинергической системы ($A - 39,2 \pm 4,3$ нмоль/сут; $HA - 109,4 \pm 11,5$ нмоль/сут; $DA - 405,2 \pm 43,1$ нмоль/сут; $S - 0,225 \pm 0,03$ мкмоль/л) ($p < 0,05$). Отмечена отрицательная корреляция ($r_s = -0,71$) между степенью тяжести и содержанием дофамина. С ростом степени тяжести происходит снижение индекса A/HA , что свидетельствует об угнетении адреналового звена, в связи с нарушением метилирования адреналина. Полученные результаты, по нашему мнению, связаны с хроническим стрессом, возникающим на фоне длительного эстрогенного дефицита, персистенции урогенитальной инфекции, дезорганизации и напряжения в системе иммунорегуляции [7].

Особенностью метаболических нарушений в перименопаузе является с одной стороны активация (напряжение) симпатического (продукция HA повышена до $315 \pm 33,8$ нмоль/сут) и адренергического ($A -$ до $120,3 \pm 12,9$ нмоль/сут) звеньев САС. Наблюдаемое достоверное ($p < 0,05$) повышение содержания адреналина и норадреналина соответственно степени тяжести нарушений ($A - r_s = 0,63$, $HA - r_s = 0,81$) объясняется хроническим напряжением и снижением резервных возможностей симпатoadреналовой системы.

С другой стороны на фоне хронического стресса, выраженных системных расстройств,

которые сопровождают метаболический синдром, наблюдается снижение резервных возможностей САС, о чем свидетельствует снижение DA . Содержание дофамина достоверно снижается до $498,6 \pm 53,2$ нмоль/сут ($p < 0,05$) соответственно степени тяжести метаболических расстройств ($r_s = -0,68$). Также обнаружена обратная корреляционная связь между содержанием норадреналина и дофамина ($r = -0,64$). Подтверждением вышеуказанных изменений является рост коэффициента HA/DA .

Гиперактивность симпатoadреналовой системы сопровождается активацией стресслимитирующих серотонинергических механизмов. Концентрация серотонина была достоверно повышенной ($0,997 \pm 0,11$ мкмоль/л) по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,05$), и также зависела от степени тяжести метаболических нарушений ($r_s = 0,85$). Активацию стресслимитирующей серотонинергической системы можно рассматривать как реакцию адаптации на патологический процесс.

У больных при опорно-двигательных нарушениях с прогрессированием дефицита оксификации наблюдается глубокое истощение дофаминергических возможностей. Происходит активация симпатoadреналовой системы, в частности активация синтеза HA из DA с увеличением коэффициента HA/DA от $0,19 \pm 0,01$ при остеопении до $0,43 \pm 0,03$ при остеопорозе. Содержание дофамина достоверно снижается ($p < 0,05$) соответственно степени тяжести нарушений ($r_s = -0,61$).

В отличие от больных с нейровегетативными и метаболическими нарушениями, где активация САС сопровождается и усилением продукции серотонина, в этой группе обследованных отмечено резкое, в 1,3 – 2,5 раза снижение концентрации серотонина и мелатонина (в 1,6 – 2,5 раза), что, вероятно, происходит и за счет весьма низкого уровня эстрогенной активности яичников. Таким образом, активация A и HA на фоне угнетения продукции серотонина и мелатонина свидетельствует о максимальном напряжении защитно-приспособительных реакций организма.

Выводы

Таким образом, перименопаузальные расстройства ассоциированы с дисбалансом в системе биогенных аминов.

При нейровегетативных, психоэмоциональных, метаболических и опорно-двигательных нарушениях повышается продукция моноаминов и снижается содержание мелатонина, что, вероятно, свидетельствует о стойкой серотониндофаминергической дисфункции. При урогенитальном синдроме происходит достоверное снижение продукции катехоламинов и содержания мелатонина, что, вероятно, связано с состоянием длительного хронического стресса и дезорганизацией в системе иммунорегуляции.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в поиске новых терапевтических подходов, которые, учитывая полученные нами результаты, позволили бы улучшить качество медикаментозной коррекции перименопаузальных нарушений.

Литература

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
2. Дубоссарская Ю. А. Генез вегетативно-сосудистых расстройств у больных с патологическим течением климактерия / Ю. А. Дубоссарская // Медицина сегодня и завтра. – 2002. – № 1. – С. 142–145.
3. Кулинский В. И. Определение серотонина в цельной крови человека и лабораторных животных / В. И. Кулинский, Л. С. Костюковская // Лабораторное дело. – 1969. – № 7. – С. 390–394.

4. Матлина Э. Ш. Метод определения адреналина, норадреналина, дофамина и ДОФА в одной порции мочи / Э. Ш. Матлина, З. М. Киселева, И. Э. Софиева // Матлина Э. Ш. Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов / Э. Ш. Матлина, З. М. Киселева, И. Э. Софиева. – М., 1965. – С. 25.
5. Зубков Г. В. Метод определения (N-ацетил-5-метокситриптамина) в моче / Г. В. Зубков, В. Д. Петрушина, В. А. Чиниженко, А. А. Анискина // Сборник научных трудов ХМИ. – 1974. – Вып. 109. – С. 77–81.
6. Руководство по климактерию: Системные изменения, профилактика и коррекция климактерических расстройств / под ред. В. П. Сметник, В. И. Кулакова. – М. : Мед. информ. агентство, 2001. – 685 с.
7. Щербина И. Н. Этиопатогенетические аспекты урогенитального синдрома в перименопаузе / И. Н. Щербина // Медицина. – 2009. – №2(24). – С. 68–71.

Реферат

МІСЦЕ І РОЛЬ НЕЙРОТРАНСМІТЕРІВ В РОЗВИТКУ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМУ

Щербина І.М., Ліпко О.П.

Ключові слова: перименопауза, нейровегетативні, психоемоційні, урогенітальні, метаболічні, опорно-рухові розлади, біогенні аміни.

У роботі вивчено характер обміну біогенних амінів у жінок в перименопаузальному періоді. Під нашим наглядом знаходилося 315 жінок у віці 45-65 років з нейровегетативними, психоемоційними, урогенітальними, метаболічними і опорно-руховими порушеннями з легким, середнім та тяжким перебігом, контрольну групу склали пацієнтки з фізіологічним перебігом перименопаузи. Визначено вміст адреналіну, норадреналіну, дофаміну, мелатоніну в добовій сечі і серотоніну в крові. Встановлено, що у 263 пацієнток з різними перименопаузальними порушеннями має місце дисбаланс дофамінергічної і серотонінергічної систем, зниження функціональної активності епіфізу, причому виявлені зміни мають свої особливості залежно від клінічної форми синдрому та ступеня тяжкості порушень.

Summary

PLACE AND ROLE OF NEUROTRANSMITTERS IN DEVELOPMENT OF PERIMENOPAUSAL SYNDROME

Shcherbyna I.N., Lipko O.P.

Keywords: perimenopause, neurovegetative, psycho-emotional, metabolic, osteomuscular disorders, biogenic amines.

The research allows to study the metabolism of biogenic amines in women with the pathological perimenopausal course. Under our supervision there were 315 women aged 45-65 with neurovegetative, psycho-emotional, urogenital, metabolic and muscular disturbances of the mild, moderate and severe course. The control group involved patients with physiological perimenopausal course. It has been found out that 263 patients with different perimenopausal disturbances show imbalance of the dopaminergic and serotonergic systems, lowering of epiphysial functional activity, and the changes detected have their own features depending on the clinic form of the syndrome and severity of the disturbance.

Погляд на проблему

УДК 612.017. 616-006.04

Довгий Р. С., Макаренко О. М.

ВПЛИВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ НА ПУХЛИННИЙ РІСТ

ІНЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ

Огляд літератури присвячений аналізу даних щодо впливу окремих клітин імунної системи, зокрема Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів та дендритних клітин на пухлинні клітини. Для активації Т-лімфоцитів необхідні 2 сигнали: перший – взаємодія комплексу пухлинного пептиду та молекул головного комплексу гістосумісності з Т-лімфоцитом і входження в Т-клітинний цикл, другий – взаємодія ко-стимулюючих молекул, експресованих на антигенпрезентуючій клітині та на Т-клітині. При зниженій експресії ко-стимулюючих молекул на пухлинних клітинах може розвиватися анегія Т-лімфоцитів, яка може бути причиною неефективності імунної відповіді. Що стосується В-лімфоцитів, то їхня роль в протипухлинному захисті вивчена менше, ніж Т-лімфоцитів, проте вони відіграють важливу роль як антигенпрезентуючі клітини та як попередники плазматичних клітин – продуцентів протипухлинних антитіл. Щодо дендритних клітин, то вони є головними антигенпрезентуючими клітинами, які активують не лише Т-клітини пам'яті, але і наївні Т-клітини. Інфільтрація пухлинної тканини дендритними клітинами має позитивне значення.

Ключові слова: імунна система, Т-лімфоцити, В-лімфоцити, дендритні клітини, пухлина.

Т-лімфоцити в протипухлинному захисті.

Головною структурою Т-лімфоцитів, за допомогою якої розпізнається пухлинний антиген, є Т-клітинний рецептор TCR (мембранно-зв'язана молекула), який синтезується клітиною, знаходиться на її поверхні, специфічно зв'язується з антигеном, що приводить до активації лімфоцитів.[1] TCR не відноситься до родини імуноглобулінів. Тим не менше Іg можуть сорбуватися на їхній поверхні і не виключено можливість, що деякі мінорні субпопуляції Т-лімфоцитів можуть синтезувати V-фрагменти імуноглобуліну.

В залежності від особливостей комплексу антигени головного комплексу гістосумісності – пухлинний пептид можливі різноманітні варіанти взаємодії з TCR. Перший – якщо процес утворення вказаного комплексу супроводжується появою нової структури, то молекула такого комплексу з'єднується з одним рецептором Т-лімфоцитів. Другий – якщо нова структура не утворюється і на поверхні пухлинної клітини розміщуються дві детермінанти (антигени ГКГ і пухлини), зв'язані між собою, то вони розпізнаються двома зчепленими Т-клітинними рецепторами. Не дивлячись на те, що TCR розпізнає як пухлинні пептиди, так і антигени ГКГС, наслідком розпізнавання є лише відповідь на пухлинний пептид.[2]

Взаємодія TCR із структурами, які вони розпі-

знають, призводить до індукції першого сигналу, необхідного для активації Т-клітин і розпізнавання. Але одного цього сигналу недостатньо для повної активації лімфоцитів навіть при високому рівні активності TCR і афінитету його зв'язування з відповідним комплексом. Повна активація може відбутися лише при наявності другого, так званого ко-стимулюючого сигналу, що досягається експресією і активністю ко-стимулюючих молекул як на антигенрозпізнаючих, так і на презентуючих клітинах. Перший сигнал – антигенспецифічний і завдяки йому клітина входить в Т-клітинний цикл; другий (ко-стимулююча молекула) необхідний для продукції цитокінів і проліферації.[2]

Лігандами для молекул родини B7 на Т-лімфоцитах служать CD80, CD28, CD27, які відповідно взаємодіють з B7.1, B7.2, B7.3. Вказані ко-стимулюючі молекули Т-лімфоцитів відносяться до суперродини імуноглобулінів і їхній поверхневий домен має структуру, подібну до Іg; цитоплазматичні домени такої гомології не мають.[3]

Деякі адгезивні молекули можуть виконувати також ко-стимулюючу роль. До них відносяться члени родини ICAM, молекули активації функції лімфоцитів (LFA), молекули адгезії васкулярних клітин (VCAM-1) та ін.[4]

Активний ко-стимулюючий сигнал може по-

трапляти і при взаємодії ліганду Т-лімфоцитів – CD40L з CD40 антигенпрезентуючих клітин. Але порівняльне вивчення значення взаємодії CD40 і CD40L, а також інших ко-стимулюючих структур зі своїми лігандами показало, що воно може мати різне значення для активації клітини. Так, якщо взаємодія B7.1 і CD80 необхідна для ініціації відповіді клітини, то взаємодія CD40 і CD40L – для підтримки тривалості цієї відповіді.[5]

Однчасна експресія декількох ко-стимулюючих молекул може посилювати активацію клітини. Наприклад, при одночасній експресії різних ко-стимулюючих молекул збільшується продукція IL-2, в той час як блокада однієї з молекул зменшує синтез цього інтерлейкіну, а обох – відміння повністю. Отже можна зробити висновок, що сумарний ефект взаємодії різних ко-стимулюючих молекул з відповідними лігандами забезпечує оптимальну активацію клітини.[5]

Незважаючи на все значення експресії антигенів ГКГС, виражена експресія ко-стимулюючих молекул в ряду випадків може компенсувати нестачу експресії ГКГС. Такі дані отримані в дослідях з клітинами лінії карциноми молочної залози (TS/A). Трансфекція цим пухлинним клітинам генів таких ко-стимулюючих молекул, як, наприклад, CD80, різко підвищувала здатність генетично модифікованих пухлинних клітин до проліферації, продукції цитокінів і наступного інгібування росту пухлинних клітин.[6]

В наш час відомо, що різні пухлини відрізняються здатністю експресувати ко-стимулюючі молекули. Ця здатність по-різному виражена на різних пухлинних клітинах і може бути важливим критерієм як для загальної характеристики пухлинної клітини, так і одним з параметрів вибору імунотерапії. Підтвердженням цьому можуть слугувати результати вивчення різних карцином, більшість з котрих експресують антигени I класу ГКГС, але мають знижену експресію молекул родини B7, що розглядається як одна з причин зменшення ефективності імунної відповіді. Попередня інформація про наявність ко-стимулюючих молекул є фактором, який розширює спектр пухлинних клітин, які підлягають лізису CD8⁺Т-лімфоцитами.[7-9]

Відсутність ко-стимулюючого сигналу може бути причиною розвитку анергії клітин. Але цей стан не варто розглядати як повне припинення їхньої функціональної активності, так як анергія – складний процес, при котрому поряд з інгібуванням деяких функцій активуються інші. Так, результатом анергії може бути, наприклад, зниження рівня транскрипції гену IL-2 (до 8 порядків) і секреції цього ліганду (до 20 порядків), зменшення проліферативної здатності лімфоцитів у відповідь на стимули, зниження рівня сигналів, активуючих протеїнкінази, зменшення продукції IL-3, зниження здатності CD4⁺Т-лімфоцитів стимулювати В-клітини та ін.; при

цьому CD8⁺Т-лімфоцити, втрачаючи здатність реалізовувати багато своїх функцій, зберігають здатність проявляти цитотоксичність.[10] Більш того, послаблення багатьох функцій відбувається на фоні активації білків транскрипційної блокади в результаті підвищення кількості негативного регуляторного фактора Nil-2-а, який накопичується в анергічних Т-клітинах. Це підтверджує, що анергія – не пасивний стан, так як поряд з інгібуванням одних процесів в клітинах відбувається стимуляція інших.

Механізми формування анергії різними клітинами багато в чому залишаються ще нез'ясованими. Але якщо припустити, що при відсутності ко-стимулюючих сигналів анергія може розвиватися вже на ранніх етапах пухлинного процесу, то не можна не погодитися з тим, що її розвиток може стати непереборним бар'єром для вакцинотерапії раку.[11]

До загальної характеристики Т-клітинного розпізнавання варто додати, що йому властиві висока чутливість і специфічність, незважаючи на те, що Т-клітинні рецептори зв'язують комплекс пептид – антигени ГКГС з афінитетом, який значно нижче, ніж афінитет зв'язування з рецепторами В-клітин. Висока чутливість Т-клітинного розпізнавання пояснюється тим, що за умови оптимальної кінетики зв'язування TCR з мішенню забезпечується високий рівень експансії Т-клітинних рецепторів, необхідних для активації Т-клітин.[12]

В-лімфоцити в протипухлинному захисті.

Роль В-лімфоцитів у формуванні протипухлинного імунітету у порівнянні з роллю CD4⁺ - і CD8⁺Т-лімфоцитів вивчена значно менше. Це ж відноситься і до інших патологічних станів, а наявна інформація в основному обмежена результатами вивчення їх ефекторних функцій, які, як відомо, забезпечують заключний етап розвитку гуморальної імунологічної відповіді. Тим не менше загальний рівень сучасних уявлень про В-лімфоцити, молекулярні механізми індукції специфічної гуморальної відповіді і умови, які її забезпечують, показує, що дослідження В-клітин при пухлинному процесі представляє великий інтерес з багатьох причин. Перш за все, розглядаючи значення В-лімфоцитів в пухлинному процесі, варто мати на увазі, що В-лімфоцити є важливим фактором вродженого імунітету і володіють широкими регуляторними можливостями. В-лімфоцити – активні антигенпрезентуючі клітини, які багато в чому відповідальні за розпізнавання пухлинних антигенів. До цього варто додати, що роль В-лімфоцитів в розпізнаванні пухлинних антигенів не обмежується початковими етапами розвитку пухлинного процесу, так як є досить суттєвою і для усіх наступних етапів. Тому інтерес до вивчення В-лімфоцитів в пухлинному процесі пов'язаний не тільки з їх функціонуванням як антигенпрезентуючих клітин. Значення цих клітин суттєво ширше. Перш за все варто відмітити, що саме ця популяція клітин

і їхнє подальше диференціювання в плазматичні клітини забезпечує синтез протипухлинних антитіл, які перш за все відповідальні за антитілозалежну цитотоксичність кілерних клітин. З багатьох причин особливий інтерес представляє питання про значення інфільтрації пухлинної тканини В-лімфоцитами, плазматичними клітинами та імунглобулінами. Інтерес до цього питання особливо збільшується з врахуванням того, що до теперішнього часу не зрозуміло, в яких випадках інфільтрація пухлинної тканини В-лімфоцитами, плазматичними клітинами і імунглобулінами різних ізотипів є показником сприятливого протікання пухлинного процесу, а в яких – ні.[2]

Дослідженнями встановлено, що розвиток пухлини в багатьох випадках супроводжується збільшенням кількості В-лімфоцитів і продукцією пухлиноспецифічних, переважно IgG-антитіл, які приймають участь в протипухлинному захисті. Такі дані отримані на моделях метилхолантрової фібросаркоми у мишей, хімічно індукованих пухлин у щурів, при лейкемії та ін.[13] Під час обговорення результатів досліджень розглядалися можливі механізми, які сприяють підвищенню кількості В-лімфоцитів і ролі Т-лімфоцитів у цьому процесі. Висловлювалося припущення, що підвищення кількості В-лімфоцитів і посилення синтезу антитіл є результатом зміни їхньої взаємодії з Т-лімфоцитами, а також зростанням їхньої здатності до презентації антигену.[14] Останнє пояснюється тим, що антигенпрезентуюча роль В-клітин проявляється не лише на ранніх етапах пухлинного процесу, але і на всіх наступних етапах. Що стосується значення посилення синтезу протипухлинних антитіл, то воно, на думку більшості дослідників, пов'язано з індукцією антитілозалежної цитотоксичності. Така оцінка В-лімфоцитів давала підставу деяким дослідникам розглядати їхню роль в протипухлинному імунитеті суттєвою і в індукції активності Т-лімфоцитів *in vivo*. [15]

Отримано багато фактів, які переконливо свідчать про те, що у хворих з різними пухлинами в сироватці крові виявляються протипухлинні антитіла.

Сучасними методами досліджень показано, що здатністю до індукції гуморальної відповіді володіють антигени дуже багатьох пухлин: раку кишечника, легень, шлунка, молочної залози, пухлин нервової тканини, гепатоцелюлярної карциноми та ін.[16]

Ідентифікація та вивчення багатьох пухлинних антигенів свідчать, що багато з них здатні індукувати як гуморальну, так і клітинну відповідь. Яскравим прикладом цьому можуть бути такі антигени, як NY-ESO-1, MAGE, великий антиген SV40 та ін.[17]

При раку кишечника ідентифіковано (SEREX-аналіз) антигени, поява яких асоціювалось з IgG-антитілами. Виявлені такі антигени, як MAGE-A3, NY-ESO-1 та інші, а в сироватці більшості хво-

рих визначались антитіла до одного чи декількох антигенів з широким діапазоном коливань їхнього рівня. Вказаним вище методом дослідження хворих раком молочної залози виявлено багато антигенів, включаючи MAGE-3, MAGE-6, NY-ESO-1, HER-2/new, p53, а також нові структури, які є продуктами нових генів: NY-BR-62, NY-BR-75, NY-BR-85, NY-BR-96.[18]

Вплив антитіл, а також імунних комплексів, в склад котрих вони входять, на функціональну активність різних клітин досягається шляхом їхньої взаємодії з Fc-рецепторами. Ці рецептори експресуються не лише В-лімфоцитами, але і багатьма іншими клітинами (моноцити, макрофаги, нейтрофіли, НК). Зв'язування антитіл з Fc-рецепторами призводить до активації таких важливих функцій клітин, як фагоцитоз, цитотоксичність, виділення різних цитокінів та інших, що свідчить про широкі можливості Fc-рецепторів в імунорегуляції.[19]

Участь Fc-рецепторів в різноманітних формах імунної відповіді пов'язано з цитоплазматичною ділянкою, яка містить активаційні та інгібіторні рецептори. Роль окремих ізотипів імунглобулінів в регуляції антитілогенезу різноманітна: IgM посилює відповідь через систему комплементу шляхом її активації, IgG посилює первинну відповідь без активації комплементу; IgE взаємодіє через низькоафінний рецептор для цього ізотипу (FcγRII).[19]

Розпізнавання різних пухлинних антигенів може здійснюватися двома шляхами, але ефективність розпізнавання стає особливо вираженою у випадку паралельного розпізнавання пухлинних антигенів, які презентуються антигенами як I, так і II класу ГКГС. Вказувалось також, що дендритні клітини (ДК) за певних умов можуть здійснювати процесинг як екзогенних (презентуються молекулами II класу), так і ендогенних (презентуються молекулами I класу) антигенів. Така здатність ДК показана по відношенню антигенів багатьох пухлин, наприклад меланом, плоскоклітинних карцином, простати, молочної залози та ін. Вивченням цього перехресного реагування *in vitro* показано, що поглинання антигенів відбувається за участі Fc-рецепторів, і цей шлях презентації можна розглядати як альтернативний. По мірі накопичення відповідних даних ставало очевидним, що протипухлинні антитіла є синергістами з ЦТЛ в елімінації пухлин.[20]

Вияснення механізму такої дії антитіл та імунних комплексів (ІК) показало, що після їхнього зв'язування з Fc-фрагментом ДК і інтерналізації ІК активується дозрівання ДК. В результаті такої інтерналізації відбувається, по-перше, посилення поглинання антигену, а по-друге, активація антигенпрезентуючої функції ДК. Активовані таким чином ДК виявляються дуже результативними і індукції ЦТЛ, і цей процес може відбуватися без участі CD4⁺Т-лімфоцитів.[21] На основі отриманих результатів автори прийшли до ви-

сновку, що присутність специфічних антитіл грає ключову роль в клітинній цитотоксичності.

При подальшому вивченні питання про взаємодію антитіл та ІК з Fc-рецептором ДК отримані нові дані про те, що взаємодія призводить до активації не лише CD8⁺, але і CD4⁺Т-лімфоцитів. В дослідях з використанням ДК хворих показано, що видалення ДК, навантажених ІК, не індукуює протипухлинний захист, а наявність перехресної презентації за участі Fc-фрагментів свідчить про зв'язок гуморальної та клітинної відповідей на пухлину. Така оцінка взаємодії протипухлинних антитіл з Fc-рецептором ще раз підтвердила, що останні можуть бути мішенню для імунотерапії.[22]

На синергізм дії CD4⁺Т-лімфоцитів та протипухлинних антитіл вказують дані, отримані на моделі метастазів в легені (SV40Tαу-експресуючі пухлинні клітини). Встановлено, що імунізація цими клітинами призводить до утворення анти-SV40Tαу-антитіл (переважно IgG-ізотипу), які разом з CD4⁺Т-лімфоцитами грають важливу роль в індукції протипухлинного імунітету до вірусозалежних пухлинних антигенів.[23]

Наявність протипухлинних антитіл досить суттєво і для регресії слабоімуногенних пухлин з низькою експресією антигенів І класу ГКГС. Такі дані отримані при дослідженні відповідних клітин меланоми: на основі пасивного переносу сироватки крові мишей з регресуючою пухлиною встановлено, що протипухлинний захист обумовлювався антитілами.[24] Значення протипухлинних антитіл в індукції цитотоксичності може посилюватися завдяки їхній синергетичній дії з ЦТЛ.[22] Не менш суттєвою є здатність протипухлинних антитіл посилювати чутливість пухлини до антитілозалежної цитотоксичності кілерних клітин за участі комплементу.

Нарешті, в оцінці значення протипухлинних антитіл суттєво і те, що поряд з активацією функцій різних клітин вони можуть безпосередньо впливати на тирозиназу онкогенів, знижуючи проліферативну активність клітин мішеней, що показано по відношенню HER-2/neu.[25]

Дендритні клітини в протипухлинному захисті. Існують три підтипи ДК: мієлоїдні, лімфоїдні і клітини Лангерганса, які відрізняються фенотипом, морфологією, здатністю до фагоцитозу, чутливістю до ростових факторів та ін. Особливості функцій ДК мієлоїдного походження багато в чому подібні з клітинами Лангерганса, в той час як ДК лімфоїдного походження мають відмінності по багатьом ознакам.[2]

ДК – гетерогенна субпопуляція мононуклеарів, високоспеціалізованих для поглинання антигена та індукції імунної відповіді. Міграція попередників ДК в лімфоїдні органи є початковим етапом їхнього розвитку; в цьому процесі важливу роль відіграють відповідні хемокини, які забезпечують міграцію зрілих ДК та їхніх попередників в пухлинні тканини *in vivo*. [26]

Основними маркерами зрілих ДК є CD83,

HLA-DR і маркери активації ДК CD86 і CD40; практично всі зрілі ДК мають фенотип: CD83⁺, HLA-DR⁺, CD40⁺, CD86⁺, CD11c.[27]

Незрілі ДК спонтанно експресують манозу і CD32-Fcγ-рецептор і здатні поглинати антиген. Зрілі ДК експресують високий рівень антигенів ІІ класу ГКГС, а також ко-стимулюючі молекули CD40, CD80, CD83, CD86, здійснюють процесинг антигена і презентують його Т- і В-лімфоцитам. Незважаючи на те, що в периферичній крові незначна кількість ДК, останні відрізняються ступенем зрілості. Експресія на ДК ко-стимулюючих молекул CD80 і CD86 асоціюється з їхньою диференціацією.[28]

В наш час ДК розглядаються як центральні антигенпрезентуючі клітини. Така оцінка ролі ДК пов'язана з тим, що вони здатні активувати як наївні Т-клітини, так і Т-клітини пам'яті, в той час як інші антигенпрезентуючі клітини (АПК), зокрема моноцити/макрофаги і В-лімфоцити, активують переважно Т-клітини пам'яті.[29] ДК здатні поглинати антиген, мігрувати в лімфоїдні органи, приймати участь в процесі дозрівання лімфоїдних клітин, яким вони надалі будуть презентувати антиген.

Одна з головних функцій ДК, як і інших АПК, полягає у здійсненні процесинга антигену і його презентації. Процесинг в ДК відбувається за участі протеосом, але не всі протеосоми в рівній мірі можуть забезпечувати процесинг і презентацію антигена ДК. Найбільш активний процесинг антигена відбувається за участі звичайних стандартних протеосом, що досить чітко показано на прикладі диференційного антигена меланоми Melan-A.[30]

Однією з важливих характеристик ДК є їхня здатність здійснювати стимулюючий вплив на ЦТЛ. Така стимуляція може проявлятися в різних випадках, зокрема, коли ДК фагоцитують загиблі пухлинні або вірусінфіковані клітини.[31] Як свідчать ці дані, не зважаючи на те, що CD8⁺Т-лімфоцити не мають потреби в презентуванні антигена антигенпрезентуючими клітинами, в тому числі і ДК, останні можуть стимулювати їхню цитотоксичність; механізм цієї стимуляції підлягає з'ясуванню.

Дослідження різних пухлин показало, що багато з них в різній мірі інфільтровані ДК, що, очевидно, обумовлюється біохімічними особливостями пухлини і характером мікрооточення. Значення інфільтрації пухлинної тканини клітинами ДК викликає зрозумілий інтерес. Але свідчення з цього приводу в наш час дуже незначні. Згідно ряду даних, наявність ДК в пухлинній тканині і їхня щільність мають позитивне значення. Про це свідчать результати вивчення слизової оболонки кишечника при раку прямої кишки. Зокрема, встановлені такі факти: 1) щільність ДК в слизовій оболонці при раку прямої кишки значно нижча, ніж в нормальній; 2) при інфільтрації пухлини ДК метастазування спостерігається досить рідко; 3) при інфільтрації ДК і їхній високій щіль-

ності лімфоцити, які інфільтрують пухлину, продукували значно більшу кількість TNF, ніж при слабкій інфільтрації.[27]

Незважаючи на те, що приведені дані досить переконливі, навряд чи вказана оцінка значення інфільтрації ДК може розповсюджуватися, по-перше, на всі види пухлин, а по-друге, на всі етапи пухлинного процесу. Основою для такого припущення служить здатність ДК приймати участь в індукції імунної толерантності, а також знищенні ЦТЛ.

Для розуміння значення ДК в пухлинному процесі цікавими є дані, отримані на моделі регресії пухлинного процесу, котрі показали, що в ділянках регресії знаходиться більша кількість фагоцитуючих клітин. Виходячи з того, що за цих умов інфільтрація здійснювалась в основному ДК, було зроблено висновок, що регресія пухлинного процесу обумовлена здатністю ДК до фагоцитозу.[32]

Важливу роль в здійсненні антигенпрезентуючих ефектів відіграє і TNF β – негативний регулятор активності ДК. Така його здатність в рівній мірі має місце і при індукції протипухлинної активності з використанням ДК. Цей висновок підтверджується тим, що в результаті експозиції з TNF β інгібується здатність ДК презентувати антиген, а нейтралізація його посилює здатність ДК-вакцин інгібувати ріст пухлини, зокрема раку молочної залози мишей.[33] На основі цього автори роблять висновок, що для досягнення терапевтичного ефекту вакцини з використанням ДК необхідна нейтралізація TNF β у мишей пухлиноносіїв.

Література

- Ярилин А. А. Основы иммунологии / А. А. Ярилин – М. : Медицина, 1999. – С. 605.
- Бережная Н. М. Иммунология злокачественного роста / Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун. – К. : Наукова думка, 2005. – С. 107 – 316.
- Greenfield E. A. CD28/B7 costimulation: a review / E. A. Greenfield, K. A. Nguyen, V. K. Kuchroo // Critical reviews in immunology. – 1998. – V. 18, № 5. – P. 389 – 418.
- Chen L. Costimulation of T-cells for tumor immunity / L. Chen, P. S. Linsley, K. E. Hellstrom // Immunology today. – 1993. – V. 14, № 10. – P. 483 – 486.
- Howland K. C. The roles of CD28 and CD40 ligand in T cell activation and tolerance / K. C. Howland, L. J. Ausubel, C. A. London, A. K. Abbas // Journal of Immunology. – 2000. – V. 164, № 9. – P. 4465 – 4470.
- Douin-Echinard V. V. The expression of CD70 and CD80 by gene-modified tumor cells induces an antitumor response depending on the MHC status / V. V. Douin-Echinard, S. Bornes, P. Rochaix [et al.] // Cancer gene therapy. – 2000. – V. 7, № 12. – P. 1543 – 1556.
- Hellstrom K. E. Can co-stimulated tumor immunity be therapeutically efficacious? / K. E. Hellstrom, I. Hellstrom, L. Chen // Immunological Reviews. – 1995. – V. 145. – P. 123 – 145.
- Yang H. Interaction of tumor-infiltrating lymphocyte from oral squamous cell carcinoma with FN enhances its adhesion and cytotoxicity / H. Yang, J. Li, Y. Zhao, Z. Li // Chinese Journal of Dental Research. – 1999. – V. 2, № 4. – P. 49 – 53.
- Yang P. Localization and characterization of immunocompetent cells in the human retina / P. Yang, P. K. Das, A. Kijlstra // Ocular immunology and inflammation. – 2000. – V. 8, № 3. – P. 149 – 157.
- Schwartz R. Models of T cell anergy: is there a common molecular mechanism? / R. Schwartz // Journal of Experimental Medicine. – 1996. – V. 184, № 1. – P. 1 – 8.
- Staveley-O'Carroll K. Induction of antigen-specific T-cell anergy: An early event in the course of tumor progression / K. Staveley-O'Carroll, E. Sotomayor, J. Montgomery [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences USA – 1998. – V. 95, № 3. – P. 1178 – 1183.
- Valitutti S. Serial triggering of TCRs: a basis for the sensitivity and specificity of antigen recognition / S. Valitutti, A. Lanzavecchia // Immunology today. – 1997. – V. 18, № 6. – P. 299 – 304.
- Binz H. Induction or elimination of tumor-specific immunity against a chemically-induced rat tumor using auto-anti-idiotypic immunity / H. Binz, B. Meier, H. Wigzell // International Journal of Cancer. – 1982. – V. 29, № 4. – P. 417 – 423.
- Ito O. An increase of B-cells for in the tumor-bearing state has the potential to induce anti-tumor immunity / O. Ito, M. Harada, M. Takenoyama [et al.] // Immunobiology. – 1996. – V. 195, № 1. – P. 1 – 15.
- Schultz K. R. The role of B-cells for in vivo T-cell responses to a Friend virus-induced leukemia / K. R. Schultz, J. P. Klarnet, R. S. Gieni [et al.] // Science. – 1990. – V. 249, № 4971. – P. 921 – 923.
- Obata Y. SEREX-analysis of gastric cancer antigens / Y. Obata, T. Takahashi, J. Sakamoto [et al.] // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. – 2000. – V. 46. – P. 37 – 42.
- Nakatsura T. Cellular and humoral immune responses to a human pancreatic cancer antigen, coactosin-like protein, originally defined by the SEREX method / T. Nakatsura, S. Senju, M. Ito [et al.] // European Journal of Immunology. – 2002. – V. 32, № 3. – P. 826 – 836.
- Scanlan M. J. Humoral immunity to human breast cancer: antigen definition and quantitative analysis of mRNA expression / M. J. Scanlan, I. Gout, C. M. Gordon [et al.] // Cancer immunology. – 2001. – V. 1. – P. 4.
- Ravetch J. V. IgG Fc receptors / J. V. Ravetch, S. Bolland // Annual Review of Immunology. – 2001. – V. 19. – P. 275 – 290.
- Vasovic L. V. Synergy between an antibody and CD8⁺ cells in eliminating an established tumor / L. V. Vasovic, R. Dyall, R. A. Clynes [et al.] // European Journal of Immunology. – 1997. – V. 27, № 2. – P. 374 – 382.
- Schuurhuis D. H. Antigen-antibody immune complexes empower dendritic cells to efficiently prime specific CD8⁺ CTL responses in vivo / D. H. Schuurhuis, A. Ioan-Facsinay, B. Nagelkerken [et al.] // The Journal of Immunology. – 2002. – V. 168, № 5. – P. 2240 – 2246.
- Rafiq K. Immune complex-mediated antigen presentation induces tumor immunity / K. Rafiq, A. Bergtold, R. Clynes // The Journal of Clinical Investigation. – 2002. – V. 110, № 1. – P. 71 – 79.
- Kennedy R. C. CD4⁺ T lymphocytes play a critical role in antibody production and tumor immunity against simian virus 40 large tumor antigen / R. C. Kennedy, M. H. Shearer, A. M. Watts, R. K. Bright // Cancer Research. – 2003. – V. 63, № 5. – P. 1040 – 1045.
- Simon A. K. Fas ligand breaks tolerance to self-antigens and induces tumor immunity mediated by antibodies / A. K. Simon, A. Gallimore, E. Jones [et al.] // Cancer Cell. – 2002. – V. 2, № 4. – P. 315 – 322.
- Klapper L. N. A subclass of tumor-inhibitory monoclonal antibodies to ErbB-2/HER2 blocks crosstalk with growth factor receptors / L. N. Klapper, N. Vaisman, E. Hurwitz [et al.] // Oncogene. – 1997. – V. 14, № 17. – P. 2099 – 2109.
- Allavena P. The chemokine receptor switch paradigm and dendritic cell migration: its significance in tumor tissues / P. Allavena, A. Sica, A. Vecchi [et al.] // Immunological Reviews. – 2000. – V. 177. – P. 141 – 149.
- Schwaab T. Dendritic cell infiltration in colon cancer / T. Schwaab, J. E. Weiss, A. R. Schned, R. J. Barth Jr. // Journal of Immunotherapy. – 2001. – V. 24, № 2. – P. 130 – 137.
- Dilioglou S. Function of CD80 and CD86 on monocyte- and stem cell-derived dendritic cells / S. Dilioglou, J. M. Cruise, R. E. Lewis // Experimental and Molecular Pathology. – 2003. – V. 75, № 3. – P. 217 – 227.
- Banchereau J. Immune and clinical responses in patients with metastatic melanoma to CD34(+) progenitor-derived dendritic cell vaccine / J. Banchereau, A. K. Palucka, M. Dhodapkar [et al.] // Cancer Research. – 2001. – V. 61, № 17. – P. 6451 – 6458.
- Morelli A. E. Cytokine production by mouse myeloid dendritic cells in relation to differentiation and terminal maturation induced by lipopolysaccharide or CD40 ligation / A. E. Morelli, A. F. Zahorchak, A. T. Larregina [et al.] // Blood. – 2001. – V. 98, № 5. – P. 1512 – 1523.
- Larsson M. Dendritic cells resurrect antigens from dead cells / M. Larsson, J. F. Fonteneau, N. Bhardwaj // Trends in Immunology. – 2001. – V. 22, № 3. – P. 141 – 148.
- Byrne S. N. Phagocytosis by dendritic cells rather than MHC II high macrophages is associated with skin tumor regression / S. N. Byrne, G. M. Halliday // International Journal of Cancer. – 2003. – V. 106, № 5. – P. 736 – 744.
- Kobie J. J. Transforming growth factor beta inhibits the antigen-presenting functions and antitumor activity of dendritic cell vaccines / J. J. Kobie, R. S. Wu, R. A. Kurt [et al.] // Cancer Research. – 2003. – V. 63, № 8. – P. 1860 – 1864.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ИМУННОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА НА ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

Довгий Р.С., Макаренко А.М.

Ключевые слова: иммунная система, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, дендритные клетки, опухоль.

Обзор литературы посвящен анализу данных относительно влияния некоторых клеток иммунной системы, в частности Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и дендритных клеток на опухолевые клетки. Для активации Т-лимфоцитов необходимы 2 сигнала: первый – взаимодействие комплекса опухолевого пептида и молекул главного комплекса гистосовместимости с Т-лимфоцитом и входение в Т-клеточный цикл; второй – взаимодействие КО-стимулирующих молекул, экспрессированных на антигенпрезентирующей клетке и на Т-клетке.

При снижении экспрессии ко-стимулирующих молекул на опухолевых клетках может развиваться анергия Т-лимфоцитов, которая может быть причиной неэффективности иммунного ответа. Что касается В-лимфоцитов, то их роль в противоопухолевой защите изучена меньше, чем Т-лимфоцитов, однако они играют важную роль как антигенпрезентирующие клетки и как предшественники плазматических клеток – продуцентов противоопухолевых антител. Что же касается дендритных клеток, то они являются главными антигенпрезентирующими клетками, которые активируют не только Т-клетки памяти, но и наивные Т-клетки. Инфильтрация опухолевой ткани дендритными клетками имеет положительное значение.

Summary

INFLUENCE OF IMMUNE SYSTEM ON TUMOR GROWTH

Dovgiy R.S., Makarenko A.N.

Keywords: immune system, T-lymphocytes, B-lymphocytes, dendritic cells, tumor.

This literary review is devoted to the analysis of data on the influence of certain immune system cells, including T-lymphocytes, B-lymphocytes and dendritic cells on tumor cells. Two signals are necessary for the activation of T-cells: the first is the interaction of tumour peptide and major histocompatibility complex molecules on T-lymphocytes and entering the T-cell cycle, and the second is the interaction of co-stimulating molecules expressed on antigenpresentating cells and T-cells. The reduced expression of co-stimulating molecules on tumor cells can cause anergy of T-lymphocytes, which can cause inefficiency of the immune response. The role of B-lymphocytes in antitumor protection studied less than T-lymphocytes, but they play an important role as antigen-presenting cells and as precursors of plasma cells - producers of anti-tumor antibodies. Dendritic cells are the main antigen-presenting cells that activating not only memory T-cells, but also naïve T-cells. The infiltration of tumor tissue by dendritic cells is positive.

УДК: 504.61:502.1:616-091.8

Іванова К.А., Лантух А.П., Мирошниченко М.С.

АНТРОПОГЕННИЙ ТИСК ТА ПРОБЛЕМИ СОЦІАЛЬНОЇ ЕКОЛОГІЇ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Харківський національний медичний університет

В статті розкривається поняття «антропогенний тиск», яке актуалізує проблеми соціальної екології. Автори намагаються окреслити шляхи вирішення проблеми соціальної екології, що сприятиме розширенню сфери свободи за рахунок створення гуманних відносин до природи та до інших людей.

Ключові слова: соціальна екологія, антропогенний тиск, здоров'я.

Останнім часом вчені звертають особливу увагу на глобальні проблеми, що стосуються інтересів всіх націй, держав, усього людства. До їх числа належать: встановлення міцного миру на Землі, знищення осередків міжнародної напруженості, охорона навколишнього середовища, раціональне використання природних ресурсів, забезпечення потреб людства в екологічно чистих продуктах харчування, запобігання розповсюдженню найбільш небезпечних захворювань.

Своєрідність глобальних проблем полягає в тому, що вони не можуть бути вирішені зусиллям окремих держав. Розв'язання їх передбачає скоординовані дії всього населення Землі. Окрім зазначеного, глобальні проблеми є комплексни-

ми, тобто взаємообумовленими й тісно пов'язаними між собою. Та останнім часом світове співтовариство дедалі частіше усвідомлює, що навіть зменшення загрози війни не виведе людство з того критичного стану, до якого призвело споживацьке ставлення людей до природи [10]. Тому з очевидністю і впевненістю можна заявити про збільшення з часом проблем та питань, що постають перед соціальною екологією.

Мета статті - довести актуальність проблем соціальної екології, яка на сучасному етапі розвитку суспільства затребувана антропогенним тиском, що здійснюється на оточуюче середовище.

Соціальна екологія - це галузь науки, яка ем-

пірично досліджує та теоретично узагальнює специфічні зв'язки між суспільством, природою, людиною та її життєвим середовищем у контексті глобальних проблем людства з метою не тільки зберегти, але й удосконалювати середовище життєдіяльності людини [9]. Поява соціальної екології – це закономірний процес розвитку екології взагалі, яка в 60-ті роки XX століття зовсім по-новому поставила питання про взаємодію людини і природи. Соціальна екологія перетворилася із природничої науки, яка виникла з потреб біологічних наук і як біологічна наука, в суспільну і науку про раціональне відношення до природи. В якості суспільної науки соціальна екологія намагається окреслити взаємопереплетіння життєво важливих можливостей людини і її залежність від самих різнопланових природничих умов та умов, що створює остання. Тобто соціальна екологія у самому загальному визначенні є наукою про взаємодію суспільства та природи. Соціальна екологія несе на собі велике навантаження суспільства, бо є носієм цінностей, чіткої системи, громадської організованості та політичного дійства. Але найголовніша мета соціальної екології – це сприяти розширенню сфери свободи людини за рахунок створення гуманних відносин як до природи, так і до інших людей.

Історичний експурс свідчить, що взаємодія суспільства і природи налічує три стадії розвитку. Перша стадія (від появи на Землі перших людей примітивного виду до виникнення близько 40 тисяч років тому сучасного людського виду) тривала близько 2-3 млн. років. Це період органічного входження людини в природу, накопичення знань про оточуючий світ, пристосування людини до природних умов середовища.

Друга стадія взаємодії суспільства та природи тривала близько 40 тисяч років (від початку палеоліту і до кінця другої світової війни) і характеризувалася інтенсивним розвитком землеробства, скотарства, виникненням ремесел, будівництвом сіл, міст, фортець, розвитком наук та одержанням перших кислот, пороху, фарб тощо. Характеризуючи другу стадію взаємодії суспільства й природи, слід відмітити як екологічно важливу поведінку, так і споживацьке ставлення членів суспільства до природничих ресурсів.

Третя стадія взаємодії суспільства та природи почалася з середини XX століття (після закінчення другої світової війни) і характеризувалася стрімким розвитком науки та впровадженням у виробничу діяльність досягнень науково-технічного прогресу. Це період протистояння суспільства природі, неконтрольованого та безвідповідального використання її ресурсів [10].

В цих умовах стає затребуваною соціальна екологія. Проблема соціальної екології сьогодні актуалізується антропогенним тиском, який з усією очевидністю зростає у геометричній прогресії. Антропогенний тиск – це ступінь впливу людської діяльності на оточуюче середовище.

Життєдіяльність людей змінила якість питної води, склад атмосфери, ґрунту, вплинула на клімат. Пояснюється це тим, що людство для поліпшення комфортності свого існування та задоволення постійно зростаючих проблем інтенсивно розвиває енергетику, засоби зв'язку, легку, харчову, металургійну, машинобудівну, гірничовидобувну, хімічну, нафтопереробну промисловість.

Глобальний антропогенний тиск на природне середовище спричинив назрівання екологічної кризи, що вже має певні прояви. Так, за свідченням науковців, кожної години на нашій планеті 1000 людей вмирає від отруєння водою, 55 – гине від пестицидів та інших хімічних речовин, зникає 5-6 видів рослинного чи тваринного світу. До того ж, у Північній півкулі планети випадає до 2000 тонн кислотних дощів, з цієї та інших причин 1700 акрів продуктової землі стає пустелею. На Землі відбувається руйнація озонового шару, що виникає внаслідок попадання в верхні шари атмосфери оксидів азоту, бром, хлорорганічних сполук, в результаті чого озон розкладається на кисень. Дуже негативним з екологічної точки зору є витік антарктичного озону. Але якщо раніше пульсуюча діра в озоновому шарі відновлювалася, то в останні десятиліття вона спостерігається цілорічно і розширюється. І це досить неповний перелік наслідків, спричинених споживацьким ставленням людини до довкілля [10].

Не уникнула впливу глобальної екологічної кризи і територія України. За природними ресурсами Україна належить до найбагатших держав світу. Але структурна деформація економіки з орієнтацією на продаж сировини та ресурсоемні виробництва призвели до того, що на початок XXI сторіччя природне середовище України також терпить деградаційні процеси. Найбільш забрудненими районами є Донбас та Придніпров'я. Це природно, оскільки в цьому регіоні, що складає 18% від усієї території, проживає 28% населення та виробляється 40% всієї продукції. Виробнича сфера України залучає у використання більш ніж 1,5 млрд. тонн природних речовин, з яких більше 1 млрд. тонн йде у відходи. Ряд промислових підприємств України недостатньо очищають відходи від токсичних речовин. Це веде до того, що навколишнє середовище забруднює неприпустимо велика кількість отруйних речовин [10].

В Україні спостерігається процес швидкої втрати якості поверхневих та підземних вод, що пов'язано зі скиданням дуже забруднених стічних вод. До 48% неочищеної води дає комунальне господарство України. Моніторинг інфекційної захворюваності свідчить, що кожний 2-3 спалах кишкових інфекцій пов'язаний із вживанням недоброякісної питної води. У неблагополучному стані знаходиться весь Азово-Чорноморський басейн, що складає південний кордон України. До нього надходить велика кількість побутових та промислових стічних вод, на-

фтопродуктів та залишкової кількості добрив і пестицидів.

Щорічно в Україні викидається в атмосферу 20 млн. тонн шкідливих речовин. У середньому на кожного громадянина України припадає понад 380 кг шкідливих речовин [12].

Одним з найбільш техногенних інцидентів в історії людства постає аварія на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) 1986 р. Тоді в атмосферу було викинуто близько 450 типів різних радіонуклідів. Більшість з них – короткоживучі ізотопи. Відбулося радіаційне забруднення величезних територій [11]. Причому ці території не мають державних кордонів. Забруднення охопило територію Білорусії, Росії, України, а саме 17880 км², де забрудненість становила від 5 до 15 кюри/км² (зокрема, Білорусія мала 10160 км², Росія - 5760 км², а Україна – 1960 км²); 7090 км² – від 15 до 40 кюри/км² (відповідно Білорусія – 4210 км², Росія – 2060 км², а Україна – 820 км²) і 3100 км² – від 40 кюри/км² (Білорусія – 2150 км², Україна – 640 км², Росія – 310 км²) [8, 13]. Як бачимо, в результаті чорнобильської катастрофи створена величезна за розмірами та інтенсивністю впливу радіоактивна аномалія на великій території.

Щоб усвідомити собі масштаби катастрофи, порівняймо: сумарний викид із реактора IV блока ЧАЕС в три мільйони разів перевищував такий на американській АЕС «Тримайл Айленд» і за радіоактивним забрудненням еквівалентний вибуху 330-ти двадцятикілограмових атомних бомб. Крім того, сумарна довготривала дія радіації від зруйнованого реактора адекватна вибуху десятигекатонної водневої бомби, тобто 500 двадцятикілограмових атомних бомб. Директор Національного центру досліджень в галузі атомної енергетики М.Танок (Японія) у 1990 р. відмічав, що в результаті вибуху атомної бомби над Хіросимію сумарний викид радіоактивності склав 0,74 кг, в той час як при аварії у Чорнобилі – 63 кг [8, 11, 13].

Цей антропогенний тиск на природу призвів до того, що із 400 тис. людей, що приймали участь у ліквідації аварії на ЧАЕС, 7 тис. ліквідаторів померли або закінчили життя суїцидом, а 30 тис. стали інвалідами. Також 0,5 млн. людей проживають на забрудненій території. Дуже прикро, але вичерпаних свідчень про кількість опромінених людей так і не існує, як досі немає передбачень науковців про можливі генетичні наслідки впливу радіації [3, 9].

За участю Інституту гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України виконано цикл робіт, що дозволив охарактеризувати основні фактори ризику плодкових репродуктивних невдач. Серед причин, що несприятливо впливають на генетичний апарат людини і призводять до вродженої патології, до 50% становлять зовнішні фактори, дія яких особливо небезпечна для жінок під час вагітності.

Зростання онкологічних захворювань, що пов'язані з факторами довкілля, зумовлене нас-

лідками аварії на ЧАЕС. Так, чітко встановлено зростання випадків раку щитоподібної залози, кровотворних органів, лімфатичної системи. Вчені Інституту урології НАМН України вперше в світі діагностували і довели ймовірність радіоіндукованого циститу та раку сечового міхура, опрацювали механізм радіаційного канцерогенезу [12].

Сьогодні в світі панують агресивні, навіть воєнні, споживчо-руйнівні принципи природо-користування. На стадії індустріальної цивілізації вони досягли свого апогею. Стає зрозумілим, що подібний розвиток веде до загибелі біосфери [10]. Професор Д.Д. Зербіно у своїх наукових працях зазначає, що всі види техногенної діяльності людини призвели до «цунамі» - гігантського хімічного та фізичного пресингу на усе живе на Землі [7].

Вплив техногенних забруднювачів довкілля на людину призводить не лише до зміни адаптаційних реакцій та патоморфозу відомих хвороб, а й до появи нових – власне екологічних. Екологічна патологія формується як окрема значуща проблема, супутня науково-технічному прогресу.

Екологічна патологія – поняття двояке, але не еквівалентне поняттям «токсикологія» чи «професійна патологія». Так, з одного боку, екологічна патологія (у широкому розумінні терміну) інтерпретується як така, що виникла внаслідок попадання у довкілля потенційно агресивних щодо людського організму чинників. Зрозуміло, що частково ефекти від цього будуть у вимірі дії потужних доз і автоматично «передаються» у компетенцію тієї ж таки токсикології, радіаційної медицини, професійної патології тощо. У вузькому розумінні термін «екологічна патологія» означає патологічні процеси, які виникають в організмі людини під впливом малих доз низької інтенсивності агресивних чинників довкілля, що переважно діють стереотипно і зазвичай без залежності «доза-ефект» [3, 5, 11]. Екологічну патологію Д.Д. Зербіно поділяє на такі групи: екологічна патологія побутового ґенезу; професійного ґенезу; урбаністичного ґенезу; «дотичного» ґенезу; геохімічна патологія; екологічна патологія, що пов'язана з антропогенними змінами клімату; радіаційного ґенезу; трансгранична; пара-професійна. Як видно з наведеної номенклатури, екологічна патологія – це «своєрідний експеримент» самої людини над усім живим. І насамперед – над собою. Це катастрофа індивідуума, конкретної популяції або більш широких угруповань. Якщо війна – це травматична епідемія, то антропогенне забруднення навколишнього середовища – прихована екологічна епідемія [6, 7].

Несприятлива екологічна ситуація в Україні призвела до погіршення стану здоров'я населення. На думку вчених, чинники, що формують здоров'я сучасної людини, розподіляються таким чином: спосіб життя – 53%, екологія – 21%, спадковість – 16%, система охорони здоров'я – 10%. Статистика свідчить, що рівень загальної

смертності в Україні – один з найвищих серед країн колишнього Радянського Союзу. Лише один із чотирьох-п'яти дітей може вважатися цілком здоровим [10]. Чому у наш час все частіше зустрічаються в молодому й середньому віці інфаркт міокарда, інсульт, злоякісні пухлини? Ніхто поки що не знайшов відповіді – які причини, яка конкретна етіологія? Існуючі пояснення не виходять за межі патогенезу та морфогенезу, стандартних факторів ризику. Разом із тим, не враховується всеохоплюючий вплив ксенобіотиків. А тепер – прямі і непрямі докази загрози недооцінки екології. 2002 р. у світі зареєстровано 57 млн. смертей, із них 16,7 млн. відбулися внаслідок серцево-судинних захворювань. Тридцятирічна динаміка рівня смертності від серцево-судинних захворювань (1999-2020 рр.) вже за 12 років дозволяє прогнозувати невтішну картину: у розвинутих країнах смертність від серцево-судинних причин зросте приблизно на 40%, тоді як у країнах, що розвиваються, очікується її збільшення на 130%. Існує єдине пояснення – вина сама людина, змінивши своє довкілля, своє природне оточення на штучне [7].

Сьогодні, за даними вибіркового дослідження, проведеного Українським інститутом суспільного здоров'я, тільки 4,4% чоловіків та 2,9% жінок працездатного віку від 20 до 59 років мають високий і вище середнього рівень здоров'я і знаходяться у так званій «зоні безпечного здоров'я». Проте, що надзвичайно небезпечно, це те, що «зона безпечного здоров'я» весь час звужується. Адже середній рівень фізичного здоров'я має тільки 22,1% чоловічого населення та 19,4% жіночого. Останнє працездатне населення, а саме 73,5 % чоловіків та 77,7 % жінок, мають рівень здоров'я нижче середнього та низький. Як бачимо, таких є більшість. Про це навіть свідчить суб'єктивний фактор. Так, тільки 18% опитаних у межах програми EUROHIS у 2000 році оцінили своє здоров'я як добре. І весь трагізм ситуації в тому, що серед 12 країн, що надали інформацію за самооцінкою здоров'я у базу даних європейської програми «Здоров'я для всіх», Україна посідає останнє місце [1].

З усією очевидністю виникає питання: Де шукати порятунку? За визначенням провідних вчених світу, єдиним виходом з існуючої екологічної кризи є докорінна зміна ставлення людини до природи, глибоке вивчення законів її розвитку й обов'язкове дотримання цих законів у процесі життєдіяльності кожного члена суспільства.

В Ріо-де-Жанейро з ініціативи ООН в червні 1992 р. відбулася конференція, в якій взяли участь лідери і голови урядів 179 держав світу, з питань оточуючого середовища та «моделі стійкого розвитку». Конференція заявила, що всі досягнення науки і техніки, всі завоювання цивілізації без вирішення проблем оточуючого середовища поставлені під загрозу зникнення. Було визнано, що людству, якщо воно хоче вижити, необхідно достеменно змінити не тільки модель

розвитку, але й сам спосіб життєдіяльності. Для цього необхідно провести кардинальні перетворення за всю історію земної цивілізації [9]. Конференція прийняла Декларацію, в якій були проголошені основні принципи розвитку: 1) 5 принципів присвячені правам людини, ролі жінки, молоді та місцевих громад, а також інтересам народів, що жили в умовах гніту; 2) 3 принципи присвячені необхідності підтримувати мир та мирне вирішення проблем; 3) 7 принципів стійкого розвитку; 4) останні принципи – це принципи, що торкаються політики держав та міжнародного співробітництва в галузі охорони оточуючого середовища та регулювання використання природних ресурсів. Широкого визначення одержали сформульовані у Ріо принципи стійкого розвитку, суть яких в наступному: економічний розвиток у відриві від екології веде до перетворення планети у пустелю; наголос на екологію без економічного розвитку закріплює несправедливість та злидні; рівність без економічного розвитку означає злидні для всіх; екологія без права на дії стає частиною системи пригнічення; право на дії без екології відкриває шлях до колективного самопригнічення.

Проте час показав, що в межах ООН, не дивлячись на рішення конференції в Ріо, необхідна більш дієва координація та кооперація з питань екології: боротьба з голодом, епідеміями, дитячою смертністю; розробка та впровадження науково обґрунтованих екологічних нормативів, нових екологічних технологій, програм з метою глибокого аргументованого попередження про наближення до порогу незворотних змін; більш ефективна міжнародна навчальна система, предметом вивчення якої є світ, у якому ми живемо.

Це актуалізується тим, що споживча частка людьми продуктів біосфери складає 10-25%, що на порядок вище тієї частки, при якій ще можливе повне відновлення. Крім того, світ стоїть на порозі третьої (після аграрної та індустріальної) цивілізаційної революції, а саме ноосферної. Стійкий розвиток повинен піти по-новому пошлю індустріальному шляху, по шляху становлення «інформаційного суспільства», що є одним із перших етапів на шляху становлення ноосферної цивілізації. Це якісно нова ступінь розвитку суспільства. Це перехід від пріоритету речовинно-енергетичних цінностей до інформаційних, оскільки за рахунок інформації зменшиться споживання речовин та енергії, що дозволить вирішити багато екологічних проблем.

Ноосферний розвиток – це розумово керований сорозвиток людини, суспільства та природи, при якому задоволення життєвих потреб населення здійснюються без утиску інтересів майбутніх поколінь. Ноосферна цивілізація спирається на принципіальне твердження єдності людини-природи-суспільства, глобальний підхід до локальних проблем екології, об'єднання зусиль в пошуках загальних меж

життя на землі, формування певного типу людини з ноосферною свідомістю. Ноосферна свідомість виступає основною детермінантою радикальних змін екологічної ситуації. З одного боку, вона визначає умови життєдіяльності індивідів (здоров'я, продукти харчування, умови праці, житлові умови, рекреація тощо), а з другого – вона визначає цінності та ціннісні орієнтації, за допомогою яких сприймаються екологічні фактори. Формування ноосферної свідомості повинно стати прерогативою соціальної екології. Для цього у неї є всі важелі та можливості.

Література

1. Аргументы и факты Украина. – 2000. - № 36. – С. 1-3.
2. Бузиашвили В.А. Здоровье как категория социальной экологии / В.А. Бузиашвили, Н.Н. Саппа // Харьковские социологические чтения. - X., 1997. - С.105-108.
3. Зелёный мир. – 1995. - № 2. – С. 35-39.
4. Зербіно Д.Д. Екологічна патологія та екологічна нозологія – один з пріоритетних напрямів у медицині / Д.Д. Зербіно // Журнал Академії медичних наук України. – 1995. - № 2, Т. 1. – С. 323-327.
5. Зербіно Д.Д. Экологическая патология и экологическая нозология: новое направление в медицине / Д.Д. Зербіно // Архив патологии. – 1996. - № 3. – С. 10-14.
6. Зербіно Д.Д. Екологічна патологія: концепція первинної профілактики / Д.Д. Зербіно // Мистецтво лікування. – 2010. - № 1(67). – С. 87-90.
7. Зербіно Д.Д. Екологічна патологія: проблеми превентивної медицини / Д.Д. Зербіно // Мистецтво лікування. – 2010. - № 2(68). – С. 80-83.
8. Израэль Ю.А. Чернобыль-90 / Израэль Ю.А. – Правда, 1990. – С. 4.
9. Лосев А.В. Социальная экология: учебное пособие для вузов / А.В. Лосев, Г.Г. Провадкин; Под. ред. В.И. Жукова. – М. : Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 1998. – 312 с.
10. Мантула Т.І. Періоди взаємодії людства з природою / Т.І. Мантула // Вісник Житомирського державного університету ім. І.Франка. – 2004. - № 14. – С. 35-38.
11. Методичні засади розпізнавання патології, індукованої чинниками Чорнобильської катастрофи, для встановлення факту інвалідації / [В.П. Терещенко, Л.В. Дегтярьова, Т.П. Середа і др.]. – К., 2005. – 131 с.
12. Мишанич Г.І. Демографічна криза в Україні і роль медичної науки в її подоланні / Г.І. Мишанич, Н.В. Нетяженко // Внутрішня медицина. – 2007. - № 4. – С. 25-31.
13. Чернобыль. Солдаты и генералы / Литературная Россия. – 1990. - № 39. – С 11-16.

Реферат

АНТРОПОГЕННОЕ ДАВЛЕНИЕ И ПРОБЛЕМЫ СОЦИАЛЬНОЙ ЭКОЛОГИИ

Иванова К.А., Лантух А.П., Мирошниченко М.С.

Ключевые слова: социальная экология, антропогенное давление, здоровье.

В статье раскрывается понятие «антропогенное давление», которое актуализирует проблемы социальной экологии. Авторы пытаются очертить пути решения проблемы социальной экологии, что будет способствовать расширению сферы свободы за счет создания гуманных отношений к природе и к другим людям.

Summary

ANTHROPOGENIC PRESSURE AND PROBLEMS OF SOCIAL ECOLOGY

Ivanova K.A., Lantuh A.P., Myroshnychenko M.S.

Keywords: social ecology, anthropogenic pressure, health.

The article may an attempt to define the concept of «anthropogenic pressure», which actualizes the problems of social ecology. The authors try to outline the ways in deciding certain problems of social ecology that will promote the expansion of the freedom sphere due to the creation of humane attitudes toward nature and other people.

Огляди літератури

УДК 616.31-008.8:618.3

Александров Е. И.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ СОСТАВА И СВОЙСТВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Донецкий региональный центр охраны материнства и детства

Целью настоящего исследования было изучение литературных источников по проблеме состава и свойств ротовой жидкости во время беременности. Материалы и методы. Материалом послужило 40 источников литературы по данной проблеме. Выводы. Проведенный анализ литературы показывает, что исследование биохимического состава, и в первую очередь электролитов в слюне, позволяет судить о состоянии гомеостаза организма женщины во время беременности. Снижение концентрации кальция, неорганических фосфатов, магния, смещение р(Н) в кислую сторону и другие изменения, происходящие в ротовой жидкости, еще раз подтверждают о наличии сложной кариесогенной ситуации в полости рта у беременных женщин. У женщин как с физиологическим, так и с осложненным течением беременности происходит ухудшение твердых тканей зубов и пародонта на фоне неудовлетворительного гигиенического состояния полости рта и сдвигов в составе ротовой жидкости. Это является одной из причин в развитии, течении и осложнении кариеса и заболеваний пародонта. Поэтому существует необходимость проведения и дальнейшего совершенствования лечебно-профилактических мероприятий среди данного контингента пациенток.

Ключевые слова: беременные, электролиты, ротовая жидкость, эмаль, кариес

Является фрагментом НИР «Комплексный подход к прогнозированию стоматологического здоровья у детей и подростков различных групп здоровья»

Начальные этапы кариозного процесса эмали связаны с ее деминерализацией. Последняя является результатом воздействия на поверхность зуба органических кислот, продуцируемых микробами зубной бляшки. На образование зубной бляшки и развитие кариеса большое влияние оказывают факторы полости рта. Одной из важных проблем стоматологии является профилактика кариеса и других заболеваний полости рта среди различных контингентов населения. Для повышения уровня стоматологического здоровья населения профилактику стоматологических заболеваний необходимо начинать в группах повышенного риска, к которым относятся беременные женщины и дети [1-3, 9, 14, 17, 22-24, 26-28, 30-32].

Цель исследования

Изучение литературных источников по проблеме состава и свойств ротовой жидкости во время беременности.

Материалы и методы

Материалом послужило 40 источников литературы по данной проблеме.

Результаты и их обсуждение

В период беременности профилактика особенно актуальна, так как она преследует двоякую цель: оздоровить организм женщины, улучшить ее стоматологический статус, а также осуществить антенатальную профилактику молочных и тех постоянных зубов плода, закладка которых происходит во внутриутробном периоде. Эффективность профилактических мероприятий среди беременных женщин не вызывает сомнений. Из них важная роль отводится гигиеническому состоянию полости рта [1, 9, 13, 14, 22-25, 28, 38-40].

Тщательный уход за полостью рта приобретает особое значение во время беременности, поскольку на фоне ухудшения гигиенического состояния полости рта у беременных резко увеличивается поражение зубов кариесом. Резистентность зубов к кариесу в значительной степени связана с составом и свойствами ротовой жидкости. В слюне отражаются происходящие в организме изменения, ее состав зависит от состояния общих обменных процессов. Ротовая жидкость, по мнению большинства авторов, является основным источником поступления ми-

неральных компонентов в эмаль зуба. Ее минерализующий потенциал способствует не только созреванию, но и реминерализации эмали. Скорость этого процесса зависит от ряда факторов, в том числе от возраста и общего состояния организма. В норме между эмалью и ротовой жидкостью существует динамическое равновесие, нарушение которого приводит к снижению кариесустойчивости зубов. Сюда можно отнести изменение минерального состава слюны у беременных [7, 8, 15, 21].

Беременность влечет за собой ряд физиологических изменений, затрагивающих метаболизм кальция, - увеличение объема внеклеточной жидкости, увеличение темпов клубочковой фильтрации, перенос кальция от матери к плоду. В силу этого происходит снижение кальция в материнском организме и поддержание его уровня в узких границах, необходимых для сохранения гомеостаза. Как показали исследования, уровень кальция прогрессивно снижается на протяжении всей беременности, оставаясь низким в раннем послеродовом периоде и постепенно возвращаясь к его уровню в I триместре к 6-й неделе после родов. Во время беременности важность регуляторных механизмов матери подчеркнута наличием существенных сдвигов в накоплении, обмене, всасывании кальция. Наиболее очевидные изменения связаны с пиком минерализации скелета плода, так как около 80% кальция плод приобретает в течении III триместра беременности [4-6, 10-12, 16-18, 19, 20, 29, 30, 31, 33-40].

Исследование ротовой жидкости у небеременных и нерожавших женщин и у беременных в возрасте 18-25 лет показало, что концентрация кальция в первой группе достигала $1,45 \pm 0,11$ ммоль/л, во второй группе этот показатель оказался достоверно ниже – $1,08 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$). В норме этот показатель колеблется от 1,20 до 2,40 ммоль/л. Но наиболее выраженные сдвиги в биохимическом составе слюны наблюдаются при осложненном течении беременности. Так, при исследовании минерального состава смешанной слюны было обнаружено, что у женщин при физиологическом течении беременности на 6-8 неделе концентрация общего кальция в слюне составляла $0,74 \pm 0,05$ ммоль/л; у первобеременных этот показатель оказался несколько выше – $0,96 \pm 0,08$ ммоль/л. Самое низкое содержание кальция в ротовой жидкости было выявлено у женщин при патологическом течении беременности – $0,52 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,05$) [7, 15, 21, 25, 30]. При исследовании электролитного состава ротовой жидкости в 36-38 недель беременности было установлено, что при отсутствии проведения лечебно-профилактических стоматологических мероприятий на протяжении беременности, у женщин перед родами содержание общего кальция продолжало быть низким даже если она протекала без осложнений: при физиологиче-

ской беременности – $1,00 \pm 0,06$ ммоль/л, при беременности с различным патологическим течением – $0,87 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$). Изменения содержания фосфора и магния в смешанной нестимулированной слюне было тесно сопряжено с количеством кальция: фосфор – $2,36 \pm 0,10$ ммоль/л, магний – $0,39 \pm 0,04$ ммоль/л. В то же время в крови отмечалось повышение содержания кальция и фосфора. Эти изменения происходят за счет перераспределения этих электролитов во время беременности между матерью и плодом [15, 21, 25, 30].

Изменение электролитов ведет за собой ряд других нарушений в составе и свойствах слюны. Важным фактором, влияющим на поражение зубов кариесом, является pH ротовой жидкости. У беременных концентрация водородных ионов в слюне отличается от таковой у небеременных. Так, большинство исследователей отмечают в период беременности сдвиги pH слюны в кислую сторону. Характерно, что при осложненном течении беременности эти изменения выражены существенно. Причем, у женщин с низкими показателями pH ротовой жидкости в период беременности, выявляется большое количество кариозных поражений зубов [21, 29, 30].

В ферментативном составе слюны в период беременности также выявлены изменения. Активность щелочной фосфатазы у беременных повышалась с $26,2 \pm 2,71$ до $33,7 \pm 2,92$ мкмоль/минл⁻¹ ($p < 0,05$). Как известно, источником щелочной фосфатазы в слюне являются слущенные эпителиальные клетки и другие клеточные элементы. С этим связано достоверное увеличение активности щелочной фосфатазы в слюне у беременных женщин при отсутствии лечебно-профилактических мероприятий [12, 15, 22, 30, 36].

Некоторые исследователи связывают повышение заболеваемости кариесом зубов и тканей пародонта у беременных с отклонениями в органическом составе ротовой жидкости. В норме в смешанной слюне содержится до 6,30 г/л белка. В первой половине беременности этот показатель существенно снижается – до 1,90 г/л, а во второй повышается до 2,21 г/л [10, 14, 18, 29, 30].

Многочисленные результаты исследований показали, что отсутствие проведения различных лечебно-профилактических комплексов у беременных женщин и изменение состава и свойств ротовой жидкости приводят к ухудшению гигиенического состояния полости рта, тканей пародонта и твердых тканей зубов на всем протяжении беременности. Так, гигиенический индекс Федорова-Володкиной увеличивается в 1,09 раза, а индекс OHI-S (по Грину-Вермиллиону) – в 1,40 раза, ($p < 0,05$). При ухудшении состояния тканей пародонта индекс РМА увеличивается в 1,10 раза, а пародонтальный индекс (PI, Russel) – в 1,14 раза, ($p < 0,05$). Среднее количество интактных секстантов (индекс CPITN) сокращается

в 2,3 раза, ($p < 0,05$). При изучении динамики твердых тканей зубов к концу беременности отмечается их ухудшение за счет возрастания ТЭР в 1,15 раза, ($p < 0,05$). Увеличение интенсивности кариеса у беременных больше всего происходит за счет компонента К в индексе КПУ, а распространенность кариеса к концу беременности достигает $96,8 \pm 3,14\%$ и увеличивается в 1,10 раза, ($p < 0,05$). Наименьший прирост кариеса наблюдается у женщин с физиологическим течением беременности, в то время как у женщин с осложненными беременностями этот показатель был выше ($0,40 \pm 0,02$ и $1,20 \pm 0,06$ баллов соответственно, $p < 0,05$) [1, 9, 10, 12, 14, 19, 28, 30, 38-40].

Выводы

Таким образом, у беременных снижается реминерализующий потенциал слюны. В результате сроки реминерализации эмали у женщин при физиологически протекающей беременности длительнее на 15,9%, чем у небеременных. При осложненном течении беременности они более значительны – на 18,9% по сравнению с физиологической беременностью. Эта закономерность сохраняется до родов.

Литература

1. Антоненко М. Ю. Принципы профилактики захворювань пародонта у вагітних / М. Ю. Антоненко, Л. Ф. Сідельнікова, О. В. Будяківська // Современная стоматология. – 2007. – № 4. – С. 35–37.
2. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение / [А. С. Григорян, А. И. Грудянов, Н. А. Рябухина и др.]. – М., 2004. – 320 с.
3. Борисенко А. В. Актуальні питання організації стоматологічної допомоги вагітним жінкам (огляд) / А. В. Борисенко, О. О. Шекара // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. – К., 2006. – № 2. – С. 159–163.
4. Борисенко А. В. Жіночі статеві гормони в патогенезі захворювань пародонта у вагітних / А. В. Борисенко, О. О. Шекара // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. – К., 2007. – № 1. – С. 152–158.
5. Борисенко А. В. Бактеріологічний спектр вмісту ясенних та пародонтальних кишень у вагітних із акушерською патологією / А. В. Борисенко, О. О. Шекара // Современная стоматология. – 2008. – № 2. – С. 55–60.
6. Борисенко А. В. Цитологічне дослідження вмісту ясенних та пародонтальних кишень у вагітних із захворюваннями пародонта / А. В. Борисенко, О. О. Шекара // III (X) З'їзд Асоціації стоматологів України : Мат. з'їзду. – Полтава, 2008. – С. 136.
7. Вермеенко К. Н. Биохимия ротового секрета и его исследование в клинике / К. Н. Вермеенко, А. И. Кизим // Лабораторная диагностика. – 2005. – № 2 (32). – С. 9–14.
8. Воропаева А. А. Эффективность лечения больных хроническим пародонтитом и влияние его на реологические свойства ротовой жидкости, ее ферментативную активность и цитокиновую сеть / А. А. Воропаева // Актуальні проблеми сучасної медицини (Вісник Української медичної стоматологічної академії). – 2009. – Т. 9, Вип. 3 (27). – С. 62–65.
9. Гаджула Н. Г. Індивідуальна профілактика карієсу зубів у жінок в період вагітності та лактації : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Н. Г. Гаджула. – Львів, 2009. – 18 с.
10. Денисенко Л. Н. Влияние железодефицитной анемии на состояние полости рта беременных женщин : автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматология» / Л. Н. Денисенко. – Волгоград, 2007. – 24 с.
11. Есаян З. В. Сдвиги в содержании пролактина и кортизола в слюне, десневой жидкости и сыновотке крови беременных, страдающих пародонтитом / З. В. Есаян // Современная стоматология. – 2006. – № 4. – С. 50–52.
12. Есаян З. В. Роль местных и общих эндокринных и иммунных расстройств в патогенезе болезней пародонта у беременных и лиц пубертатного возраста : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук : спец. 14.00.12 «Стоматология» / З. В. Есаян. – Ереван, 2007. – 37 с.
13. Заболевания слизистой оболочки рта и губ / [Л. А. Цветкова, С. Д. Арутюнов, Л. В. Петрова и др.]. – М., 2005. – 202 с.
14. Кравченко О. В. Комплексная профилактика стоматологических заболеваний у беременных женщин с учетом особенностей адаптационных реакций фетоплацентарного комплекса / О. В. Кравченко, М. В. Мазуркевич // Dental Forum. – 2006. – № 2. – С. 22–30.
15. Кулигіна В. М. Результати дослідження вмісту електролітів, активності лужної та кислої фосфатаз ротової рідини підлітків з множинним карієсом / В. М. Кулигіна, Л. Ф. Курдиш // Актуальні проблеми сучасної медицини (Вісник Української медичної стоматологічної академії). – 2010. – Т. 10, Вип. 1 (29). – С. 150–152.
16. Курыкина Н. В. Стоматологическая профилактика / Н. В. Курыкина, Н. А. Савельева. – Нижний Новгород. : Изд-во НГМА, 2005. – 283 с.
17. Курыкина Н. В. Стоматология детского возраста / Н. В. Курыкина, Т. Ф. Кутепова. – М. : Изд-во Мед. информ. агент., 2006. – 632 с.
18. Латишева І. В. Сучасні методи профілактики розвитку прееклампсії у вагітних з артеріальною гіпертензією : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / І. В. Латишева. – Донецьк, 2008. – 20 с.
19. Орехова Н. С. Клиника, лечение и профилактика гингивита у беременных / Н. С. Орехова, Е. А. Михеева // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2007. – № 2. – С. 3–6.
20. Орехова Н. С. Интегральные гематологические индексы при гингивите беременных / Н. С. Орехова, Е. Л. Цепова // Пародонтология. – 2007. – № 2 (43). – С. 34–37.
21. Островська Л. Й. Факторний аналіз клініко-лабораторних показників жінок в динаміці вагітності / Л. Й. Островська // Актуальні проблеми сучасної медицини (Вісник Української медичної стоматологічної академії). – 2009. – Т. 9, Вип. 4 (28), Част. 2. – С. 182–186.
22. Островська Л. Й. Характеристика стоматологічного статусу жінок у період вагітності та лактації / Л. Й. Островська // Актуальні проблеми сучасної медицини (Вісник Української медичної стоматологічної академії). – 2010. – Т. 10, Вип. 1 (29). – С. 161–164.
23. Парпалей Е. А. Рациональные подходы к стоматологической профилактике и лечению женщин в период беременности / Е. А. Парпалей, Е. И. Парпалей // Дентальные технологии. – 2004. – № 3-4. – С. 10–13.
24. Парпалей Е. А. Стоматологическое здоровье беременной – путь к стоматологическому здоровью ребенка / Е. А. Парпалей, Н. А. Сирук, С. И. Колесник [и др.] // Современная стоматология. – 2006. – № 3. – С. 21–24.
25. Поворознюк В. В. Костная система и заболевания пародонта / В. В. Поворознюк, И. П. Мазур. – К. : Книга-плюс, 2004. – 446 с.
26. Рабинович С. А. Особенности стоматологической помощи беременным и кормящим женщинам / С. А. Рабинович, В. Ф. Дмитриева-Носова // Институт стоматологии. – 2005. – № 1. – С. 85–87.
27. Савичук Н. О. Особенности стоматологической помощи беременным / Н. О. Савичук // Therapia (Український медичний вісник). – 2007. – № 5. – С. 70–72.
28. Сташків О. І. Герметизація фісур, як метод профілактики і лікування фісурного карієсу у жінок в період вагітності / О. І. Сташків, А. В. Курілець // Актуальні проблеми сучасної медицини (Вісник Української медичної стоматологічної академії). – 2009. – Т. 9, Вип. 4 (28), Ч. 2. – С. 228–229.
29. Тимохіна Т. О. Визначення стану стоматологічного здоров'я при залізодефіцитних анеміях у вагітних / Т. О. Тимохіна // III (X) З'їзд Асоціації стоматологів України : Мат. з'їзду. – Полтава, 2008. – С. 253–254.
30. Толмачева С. М. Стоматологические заболевания в период беременности и их профилактика / С. М. Толмачева, Л. М. Лукиных. – М. : Медицинская книга, 2005. – 152 с.
31. Терапевтическая стоматология детского возраста / [Л. А. Хоменко, Ю. Б. Чайковский, А. В. Савичук, и др.]; Под ред. Л. А. Хоменко – К., 2007. – 816 с.
32. Шекара О. О. Організація стоматологічної допомоги вагітним жінкам / О. О. Шекара // Наука и образование – 2007 : V Международная научно-практическая конференция : Мат. конф. Т. 4. – Днепропетровск, 2007. – С. 53.
33. Шекара О. О. Розповсюдженість захворювань пародонта у вагітних із акушерською патологією / О. О. Шекара // Наука и образование – 2007 : II Международная научно-практическая конференция «Стратегические вопросы мировой науки – 2007». Медицина, физическая культура и спорт : Мат. конф. Т. 9. – Днепропетровск, 2007. – С. 3.
34. Шекара О. О. Захворювання пародонта у вагітних із акушерською патологією / О. О. Шекара // Наука и образование – 2007 : III Международная научно-практическая конференция «Научное пространство Европы – 2007». Медицина : Мат. конф. Т. 8. – Днепропетровск, 2007. – С. 3.
35. Шекара О. О. Актуальність вивчення захворювань пародонта у вагітних із акушерською патологією / О. О. Шекара // Проблемы,

- достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского. – 2007. – Т. 143, Ч. III. – С. 251.
36. Шекера О. О. Особливості клініки, діагностики, профілактики та лікування захворювань пародонта у вагітних із акушерською патологією : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / О. О. Шекера. – К., 2008. – 18 с.
37. Gonsalves W. S. Common oral lesion: part I. Superficial mucosal lesions / W. S. Gonsalves, A. C. Chi, B. W. Neville // American Family Physician. – 2007. – V. 75, № 4. – P. 501-507.
38. Lief S. The oral condition and pregnancy study: periodontal status of a cohort of pregnant women / S. Lief, K. A. Boggess, A. P. Murtha // Periodontol. – 2004. – V. 75, № 1. – P. 116-126.
39. Nugent J. L. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review / J. L. Nugent, P. N. Barker // Obstet. Gynecol. – 2006. – V. 113, № 7. – P. 848.
40. Xiong X. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review / X. Xiong, P. Buekens, W. D. Fraser [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2006. – V. 113, № 2. – P. 135-143.

Реферат

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ СКЛАДУ І ВЛАСТИВІСТІ РОТОВОЇ РІДИНИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)
Александров Є. І.

Ключові слова: вагітні, електроліти, ротова рідина, емаль, карієс

Метою даного дослідження було вивчення літературних джерел по проблемі складу і властивостей ротової рідини у вагітних. Матеріали та методи. Матеріалом було 40 літературних джерел з даної проблеми. Висновки. Проведений аналіз показує, що дослідження біохімічного складу, і в першу чергу електролітів у слині, дозволяє міркувати про стан гомеостазу організму жінки при вагітності. Зниження концентрації кальцію, неорганічних фосфатів, магнію, зміщення рН у кислий бік та інші зміни в ротовій рідині, ще раз підтверджують наявність складної карієсогенної ситуації порожнини рота у вагітних жінок. У жінок як з фізіологічним, так із патологічним перебігом вагітності відбувається погіршення твердих тканин зубів і пародонта на фоні незадовільного гігієнічного стану порожнини рота та зрушення у складі ротової рідини. Це з'являється одною з причин в розвитку, перебігу та ускладненні карієсу і захворювань пародонта. Таким чином, існує необхідність проведення і подальшого удосконалення лікувально-профілактичних заходів серед даного контингенту пацієнток.

Summary

PRESENT DAY VIEWS ON PROBLEM OF COMPOSITION AND PROPERTIES OF ORAL FLUID DURING PREGNANCY
(LITERATURE REVIEW)

Alexandrov Ye. I.

Key words: pregnant, electrolytes, oral fluid, enamel, caries.

This research is aimed to study the literature on the composition and properties of oral fluid during pregnancy. We have analyzed 40 sources on the problem. This analysis shows the research of biochemical composition, and especially of electrolytes in saliva, allows to estimate the state homeostasis's during pregnancy. Reducing in the concentration of calcium, inorganic phosphate magnesium, shift of p(H) to the acidic side and some other changes occurring in the oral fluid confirm the presence of complex cariogenic situation in the oral cavity in expectants. Women having both the physiological and pathological pregnancies show deterioration of hard dental tissues and of periodontium against the background of an unsatisfactory hygienic oral condition and changes in the oral fluid composition. This is one of the causes contributing to the development, course and complications of caries and periodontal diseases. Therefore there is a necessity for carrying out and the further improving of treatment and preventive measures among these patients.

УДК 582.284.612.017.616-006.04.

Довгий Р. С., Макаренко О. М., Рудик М. П.

ХІМІЧНИЙ СКЛАД *GANODERMA LUCIDUM* ТА ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ОКРЕМИХ ЙОГО РЕЧОВИН НА ІМУННУ СИСТЕМУ ССАВЦІВ В УМОВАХ ПУХЛИННОГО РОСТУ

ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ

Огляд літератури присвячений аналізу даних щодо хімічного складу гриба *Ganoderma lucidum* та впливу окремих його компонентів на імунну систему організму та на пухлинні клітини. *Ganoderma lucidum* містить ряд біологічно активних речовин, серед яких найважливішими у протипухлинному захисті є тритерпени та полісахариди. Протипухлинна дія тритерпенів полягає у прямій цитотоксичній дії на пухлинні клітини, в той час як полісахариди здійснюють стимулюючий вплив на імунну систему організму. Також протипухлинною дією володіють білки, виділені з *Ganoderma lucidum*, зокрема ZP-8. Протипухлинна дія останніх пов'язана з їхнім антиоксидантним ефектом, оскільки оксидативний стрес пов'язаний з патогенезом багатьох хвороб, в тому числі і раку. Компоненти *Ganoderma lucidum* володіють широким спектром імуномодуючих властивостей, зокрема активація Т-лімфоцитів, натуральних кілерів, мітогенна дія на спленоцити та моноцити периферичної крові та ін. Крім того, деякі дослідження продемонстрували ефект усього продукту або нефракціонованої витяжки із *Ganoderma lucidum* на певні сигнальні шляхи пухлинних клітин.

Ключові слова: *Ganoderma lucidum*, полісахариди, тритерпени, імунна система, пухлина.

Гриб Рейши (*Ganoderma lucidum*) – «гриб безсмертя». В Китаї його відносили до найважливіших лікарських рослин, що повертають молодість і продовжують життя. Згідно зі стародавніми джерелами цей гриб іменувався засобом, що «дає вічну молодість», або «божественною травою» та використовувався тільки імператорами або заможними аристократами. Більше 2000 років тому в «Священній книзі про чудодійні лікарські рослини» гриб Рейши названий «кращим серед 365 найцінніших лікарських рослин Сходу», що перевершує за ефективністю знаменитий женьшень. В традиційній китайській медицині гриб вважається чудовим засобом від багатьох хвороб, при тому вельми недорогим,

зважаючи на дуже рідкісне розповсюдження його в природі. За останні 20 років ученим Японії вдалося культивувати гриб Рейши на спеціальних плантаціях, що зробило цю рослину доступною не тільки імператорам.[1]

1. Біохімічний склад гриба Рейши. Головними елементами сухого гриба *G. lucidum* є: стероїдні з'єднання, сапоніни, флавоноїди, амінокислоти, алкалоїди, полісахариди, водорозчинні білки, кумарини, макро- і мікроелементи: Ag, Ca, Fe, K, Na, Mn, Zn, Ba. В грибі міститься 2,54% полісахаридів, 5% ліпідів, 17,11% білків і 62,63% клітковини, є 0,3% сапонінів, 1,15% стероїдів.

Біохімічний склад <i>Ganoderma lucidum</i>		
Вуглеводи	Білки	Комплекси
Розчинні: β-глюкан, глюкуроно β-глюкан	LZ-8	Глікопротеїн
Нерозчинні: гетеро β-глюкан, ксиломанно β-глюкан, манно β-глюкан	LZP-1	GLPP
Ганодерини: А, В, С	LZP-2	Лектин
Моносахариди: глюкоза, галактоза, маноза, глюкуронова кислота, ксилоза, фукоза, рамноза, арабіноза, галакуронова кислота	LZP-3	Кумарин глікозид
	Амінокислоти	Протеїнзв'язані полісахариди
	Ензими	

Багато лікувальних властивостей Рейши пов'язано з наявністю полісахаридів. В Японії доведена ефективність в профілактиці і лікуванні онкологічних захворювань з використанням гриба Рейши. Доведено імуномодуючий ефект, обумовлений дією полісахаридів на кістковий мозок, що супроводжується збільшенням РНК і ДНК на 50%, зростанням числа В-лімфоцитів і макрофагів.[1]

При дослідженні впливу *Ganoderma lucidum* на пухлинні клітини було показано інгібування проліферації та апоптоз у клітин лейкозу, лімфоми та мієломи.[2] Інгібування гострого мієлобластного лейкозу було пов'язано з арештом клітинного циклу та апоптозом. *G. lucidum* пригнічує різні сигнальні шляхи в різноманітних пух-

линних клітин. Використовувалися також стандартизовані екстракти *G. lucidum*, які містили 0,15% ганодеринової кислоти С2. Проте незрозуміло, чи може така кількість ганодеринової кислоти впливати на кровотворні клітини. Склад і кількість біологічно активних тритерпенів залежить від місця виробництва, умов вирощування, процедур добування і штамів *G. lucidum*.

Деякі екстракти *G. lucidum* помітно інгібують внутрішньоклітинну сигналізацію та інвазивну поведінку ракових клітин, в той час як інші цього не роблять. Така складність може принести значні переваги. Деякі компоненти можуть зменшити цитотоксичність всього продукту (і навпаки). Крім того, взаємодія між різними біологічно активними компонентами може забезпечувати їх ефекти in vivo. Тритерпени в *G. lucidum* супре-

сують ріст та інвазивну поведінку пухлинних клітин, тоді як полісахариди стимулюють імунну систему внаслідок продукції цитокінів та активації протиракової діяльності імунних клітин.

Stanley et al. продемонстрували, що *G.*

lucidum індукує апоптоз, інгібує клітинну проліферацію і супресує міграцію клітин раку простати. Однак молекулярні механізми не були повністю з'ясовані.[3]

Біохімічний склад <i>Ganoderma lucidum</i> (продовження)		
Харчові волокна	Тритерпени/ тритерпеноїди	Молекули інших речовин
Розчинні	Ганодермадоїл	Алкалоїди
Нерозчинні	Ганодеринові кислоти: A, B, C1, C2, D, E, F, G, H, K, LM2, R, S, Mf, U, V, W, X, Y, Z	Стероли: ергостерол
	Ганолюцидинові кислоти: A, D	Стероїди: ганодостерол
	Метил ганодерат А	Аденозин
	Люцидинові кислоти: A, B, N	Нуклеозиди
		Нуклеотиди
		РНК
		Жирні кислоти: олеїнові кислоти
		Циклооктасульфур
		Вітаміни
		Мінерали
		Органічний германій

G. lucidum має імунomodуючий ефект у пацієнтів з колоректальним раком. Необхідні подальші дослідження, щоб вивчити переваги та безпечність для хворих на рак. Крім того, існує ще більше свідчення здатності *G. lucidum* інгібувати поширення раку простати. Pero et al. досліджували комбінацію грибних екстрактів (*Cordyceps sinensis*, *Grifola blazei*, *Gr. frondosa*, *Trametes versicolor*, *G. lucidum*) з метою оптимізації різних режимів імуностимулюючої дії. Ефективність була меншою, ніж очікувалося. Тим не менше, незважаючи на це були отримані переконливі докази того, що поєднання дало адитивні або синергетичні ефекти для здоров'я. Крім того, витяжка з *G. lucidum* була досліджена з приводу боротьби з проліферативною активністю з використанням людських клітинних ліній раку. Результати показали, що витяжка *G. lucidum* покращила активність проти лейкемії, лімфоми та множинної мієломи і може бути додатковою терапією для лікування гематологічних злоякісних новоутворень.[4] Отримали підтримку доказів з приводу ефекту сухого міцелію *G. lucidum* на підвищення вродженої імунної відповіді.

Отже, доклінічні та клінічні дослідження необхідні для перевірки цього натурального продукту у запобіганні та/або лікуванні раку.[2]

Протиракові ефекти *G. lucidum* були пов'язані з тритерпенами, полісахаридами, (і)/або імунomodуючими білками, через інгібування ДНК-полімерази, інгібування посттрансляційної модифікації онкобілка Ras, або стимуляції продукції цитокінів.[2] Активні компоненти гриба були виявлені у культуральній рідині міцелію, культуральній рідині середовища і спор.[5]

Тритерпеноїди та стероли. Терпеноїди складаються з чотирьох груп: а) леткі моно- і сесквітерпени (ефірні олії) (C10 і C15); б) менш леткі дитерпени (C20), в) нелеткі тритерпеноїди і стерини (C30) і г) каротиноїди (C40). Більшість досліджень присвячені менш летким тритерпеноїдам (тритерпенам) і стиrolам, хоча є певна плутанина в назвах. Більшість видів досліджені з

приводу тритерпеноїдів і стероїдів. Хімічна структура тритерпенів базується на ланостеролі, важливому інтермедіаті (рис.1). Структурна різноманітність зумовлена стереохімічними перебудовами цієї сполуки. Фізико-хімічні властивості більш ніж 130 тритерпеноїдів ланостеролового типу були описані, відколи ганодеринові кислоти А і В були вперше відкриті.[6]

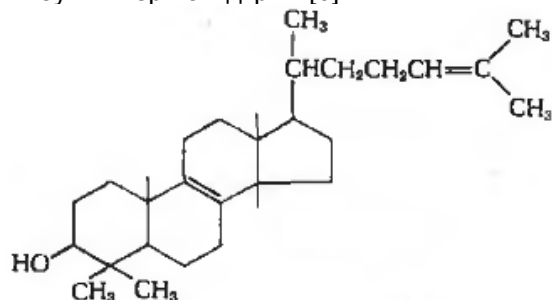


Рис. 1. Структурна формула ланостеролу. [Ленинджер, 1985]

Nishitoba et al. припустив, що тритерпени є специфічними для *G. lucidum*. Але пізніше вони були записані в наступні види: *G. colossum*, *G. applanatum*, не ідентифікований *Ganoderma* sp., *G. tsugae*, *G. concinna*, *G. tropicum* та *G. pfeifferi*. Це безсумнівно вказує на те, що вони більш тісно пов'язані, ніж раніше розглядалося. Виділення тритерпенів з базидіокарпів було дуже добре задокументоване. Багато дослідників вказали на біологічну активність як протипухлинних та антивірусних агентів. Спори також є джерелом. Є вказівки на те, що спори мають більш високу концентрацію ганодеринових спиртів та кислот, ніж базидіокарпи. Є дані про те, що культивованій міцелій містить подібні сполуки.[7]

Тритерпени вважаються потенційними протираковими агентами у зв'язку з активністю у боротьбі з ростучими пухлинами: вони мають безпосередню цитотоксичність проти пухлинних клітин, а не стимуляцію імунної системи, як полісахариди. Базидіокарпи *G. lucidum* містять унікальні сполуки, які, можливо, можуть бути пов'язані з їхньою активністю.[8]

Також тритерпеноїди з базидіокарпів *G. lucidum* і *G. applanatum* і малі напівестери з тих же видів роду *Ganoderma* інгібують прогресування пухлини.[9] Хоча деякі ефіри показали токсичність при високих концентраціях.[10]

Su et al. (2000) розглянув цитотоксичну активність ланостеролів з *G. tsugae* і знайшов активність проти трьох ліній клітин раку.[11] Ланостерол і стерол з *G. tsugae* викликав загибель клітин шляхом апоптозу.[12] Gonzalez et al. (2002) також спостерігав апоптоз в клітин людської промієлоцитарної лейкемії HL-60, експонованих з трьома ланостеролами, виділеними з *G. concinna*. На відміну від цього, три тритерпеноїди з *G. concinna* інгібували телячу та щурячу полімери, які приймають участь в репарації, рекомбінації і реплікації ДНК. Ланостеролові тритерпени, виділені з *G. amboinense*, інгібували ріст численних клітинних ліній раку, і діяльність топоізомераз I та IIα. Однією з найпотужніших тритерпенів була ганодеринова кислота X (GAX). Здатність GAX блокувати топоізомери та повертати раковим клітинам здатність до апоптозу дозволяє використовувати її як потенційні протиракові ліки. Liu et al. заявляють, що спиртовий екстракт *G. lucidum* продемонстрував супресуючий вплив на ріст простати.[13] Аналіз засвідчив, що активними речовинами *in vivo* були тритерпеноїди. Ці результати демонструють, що три терпенові фракції *G. lucidum* можуть бути корисним компонентом у лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Екстракти *G. lucidum*, які містять 0,15% ганодеринової кислоти C2, були використані при демонстрації протиракового ефекту. Але невідомо, чи може така кількість ганодеринової кислоти бути відповідальною за ефект.

Полісахариди являють собою структурно різноманітний клас біологічних макромолекул з широким спектром фізико-хімічних властивостей. Основними біологічно активними полісахаридами видів роду *Ganoderma* є β-1-3 і β-1-6-D-глюкани (рис. 2). Структура являє собою β-1-3 D-глюкопіранан з бічними ланцюгами, представленими 1 – 15 одиницями β-1-6 моноглюкозилу.

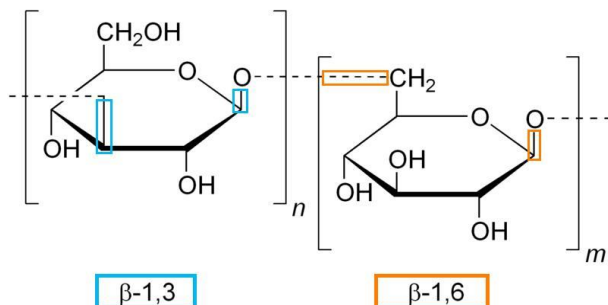


Рис. 2. Структурна формула β-1-3 та β-1-6 глюканів.
[en.wikipedia.org, 2009]

Альтернативні протипухлинні сполуки є глікопротеїнами (полісахаридами та білками), гетерополісахаридами і ганодериновими кислотами A, B і C. Вони мають велику молекулярну масу і

загальною їхньою властивістю є розчинність у воді і як результат більш ефективна протипухлинна активність. Але деякі нерозчинні у воді полісахариди також володіють протипухлинною активністю.[14] Полісахаридні відгалуження також впливають на активність. Наукові дослідження, які стосуються протипухлинної та імуномодулюючої активностей *G. lucidum* були повідомлені уже в 1957 році і зовсім недавно були проведені широкі дослідження протипухлинних компонентів, особливо полісахаридів і протеїнів/пептидів зв'язаних полісахаридів. Наприклад, виявилися біологічно активними декілька глюканів, виділених на початку 1980-х років від води та лугів.

Біологічно активні полісахариди були виділені з базидіокарпів та з міцеліальної біомаси культивованої в рідкій культурі.[15] Небагато було виділено з культуральної рідини. Важливо, що водорозчинні полісахариди *G. lucidum* сильно інгібували ріст саркоми 180 солідного типу, при цьому коефіцієнт інгібування складав більше 95%. Більшість протипухлинних глюканів містили розгалужене глюканове ядро і мали середню вагу 1050 кДа. Полісахариди, як вважається, здійснюють протипухлинну дію за рахунок стимуляції імунітету, а не прямої цитотоксичності проти пухлинних клітин. Варто відмітити, що кількість біологічно активних нерозчинних у воді полісахаридів виявилася вищою, ніж водорозчинних полісахаридів. Більш ніж 200 полісахаридів було виділено з плодівих тіл, спор та міцелію.[16]

Фракції з *G. lucidum* показали інгібування росту пухлини шляхом активації імунних реакцій, стимулюючи продукцію цитокінів мононуклеарними лейкоцитами та цитотоксичними Т-лімфоцитами та сприяючи продукції інтерлейкіна-2.[17] Активність та механізм дії цих полісахаридів були головною областю досліджень в ті часи. Також було відмічено, що протипухлинний ефект збільшується внаслідок приєднання поліолової групи до глюканів. Протипухлинна активність проти перевитої саркоми 180 у мишей була показана за рахунок β-D-глюканових полісахаридів з базидіокарпів *G. applanatum*, *G. lucidum* та культуральної рідини *G. lucidum*. Ooi et al. (2002) також спостерігав супресію росту саркоми 180 у мишей та помітне збільшення рівня експресії імуномодулюючих цитокінів при наявності виділених гарячою водою полісахаридів *G. lucidum*. [18] На відміну від цього, цитотоксичний ефект не спостерігався для нерозчинних у воді глюканів, виділених з *G. japonicum*, чи для екстракту міцелію з *G. lucidum* на клітинах пухлин ротової порожнини *in vitro*.

У більш пізніх доповідях Chen et al. (2006) презентував результати, які вказують на те, що *G. lucidum* може мати імуномодулюючий ефект у пацієнтів з колоректальним раком. Більш пізні дослідження полісахаридів вказують на те, що:

1. Водорозчинні полісахариди, виділені з *G. lucidum* були ефективні у запобіганні

- розривів ДНК, протипухлинні та імунomodуючі ефекти Лінчжі пов'язані з його антиоксидантними властивостями.
2. Антиоксидантні властивості полісахаридів *G. lucidum* полягали у зниженні окиснення ліпопротеїдів низької щільності та у знешкодженні активних форм кисню.
3. Протеоглікан, виділений з *G. lucidum*, стимулював проліферацію спленоцитів у миші у результаті три – чотирикратного збільшення: а) відсотку В-клітин, б) секреції імунoglobulinів, в) продукції інтерлейкіна-2 та г) експресії протеїнкінази.
4. Було встановлено, що полісахариди з екстрактів міцелію *G. lucidum* виявляли протипухлинну дію проти фібросаркоми у самців та самиць мишей та інгібували метастазування пухлини в легені. Біологічно активні полісахариди можуть стимулювати мононуклеарні клітини крові до синтезу цитокінів, фактору некрозу пухлини, інтерферону та інтерлейкінів. Тривалість життя мишей з перевитими пухлинами достовірно підвищувалася.

Протеїни, пептиди та амінокислоти. Було встановлено, що три види біологічно активних білків з плодів та спор Лінчжі продемонстрували очевидну мітогенну активність. Один з таких білків, LZ-8, схожий на варіабельний домен важкого ланцюга імунoglobulinів за своєю послідовністю амінокислот та прогнозованою вторинною структурою (рис. 3). Головна біологічна активність схожа з біологічною активністю лектинів, з мітогенною активністю до спленоцитів мишей та людських периферичних лімфоцитів, аглютинацією еритроцитів овець *in vitro*. Не інгібувався моно- чи димерними цукрами, що вказало на те, що LZ-8 не є лектином. Належить до білків надродини імунoglobulinів.[19] Крім того, різноманітні амінокислоти були знайдені в Лінчжі. Оксидативний стрес пов'язаний з патогенезом багатьох людських хвороб, включаючи рак. Їхнє вивчення виявило потужну антиоксидантну активність пептидів, виділених з *G. lucidum*. Вважалося, що за цей антиоксидантний ефект відповідальними є полісахариди, пептидзв'язані полісахариди та фенольні компоненти. Хоча дослідження показали, що пептиди, виділені з *G. lucidum*, є головним антиоксидантним компонентом. У інших дослідженнях *G. lucidum* пептидзв'язані полісахариди (GL-PP) продемонстрували деякі ефекти як протипухлинні компоненти та потенційні інгібітори ангіогенезу.[20] Індукування апоптозу може бути механізмом інгібування проліферації пептидзв'язаними полісахаридами. При дії високих доз пептидзв'язаних полісахаридів на клітини карциноми легень в умовах гіпоксії протягом 18 годин спостерігалось зменшення кількості важливого маркера раку. Взяті разом, ці дані підтверджують гіпотезу про те, що ключовим у інгібуванні ангіогенезу пептидзв'язаними полісахаридами є пряме інгібу-

вання проліферації ендотеліальних клітин або непряме зменшення експресії фактора росту ендотелію судин пухлинними клітинами.



Рис. 3. Кристалічна структура LZ-8. [Protein Data Bank, <http://www.rcsb.org/pdb/>]

2. Імунomodуючі ефекти компонентів *Ganoderma lucidum*. Мітогенна активність. Екстракти *G. lucidum* (наприклад, полісахаридні фракції, метаноловий екстракт і LZ-8) мають мітогенну дію на спленоцити миші та людські моноцити периферичної крові (МПК) в присутності різних імуностимулюючих та імуносупресуючих агентів.[21] Лікування МПК циклоспорином А привело до блокади проліферації клітин. Метаноловий екстракт *G. lucidum* зняв ЦсА-індуковане інгібування проліферації клітин, що може бути пов'язано з інгібуванням сигнального шляху протеїнкінази С.

Спленоцити. Дослідження *in vitro* та *in vivo* на мишах показали, що водний екстракт *G. lucidum* стимулює продукцію IL-2 спленоцитами в присутності гідрокортизону.[22]

Т-лімфоцити. Екстракти *G. lucidum* є потужними активаторами Т-клітин, індукуючи продукцію ряду цитокінів, зокрема IL-2. В людських МПК (в першу чергу Т-клітин) *in vitro*, водний екстракт *G. lucidum* індукував експресію цитокінів включаючи IL-10 та ФНП- α , IL-1 β , IL-6 та IL-2.[23] Полісахаридні фракції, виділені зі свіжих плодів, підвищували продукцію ІНФ γ людськими Т-клітинами.[24] Полісахаридна фракція (GL-B) стимулювала продукцію IL-2 в залежності від концентрації та помітно підвищувала цитотоксичність цитотоксичних Т-лімфоцитів, яка досягала 100% при концентрації 200 мг/мл. GL-B також відновлював відповідь на чужорідні антигени змішаних лімфоцитів, проліферацію та продукцію IL-2 спленоцитами у старих мишей, яка була зниженою у порівнянні з молодими мишами *in vitro*.

LZ-8 також є потужним активатором Т-клітин за рахунок цитокінової регуляції експресії інтегрину. Стимулювання МПК за рахунок LZ-8 викликало продукцію IL-2 та відповідну регуляцію експресії рецептора IL-2.[25] Крім проліферації, мікроскопічне дослідження LZ-8 стимульованих

лімфоцитів периферичної крові виявило, що LZ-8 індукував формування клітинних агрегатів. Це формування пов'язане з підвищенням експресії ICAM-1 та збільшенням продукції ІНФγ, ФНП та ІЛβ, молекул, пов'язаних з регуляцією експресії ICAM-1.

Натуральні кілери (НК). Водні екстракти *G. lucidum* підвищували цитотоксичність НК селезінки у мишей з пухлиною.[26]

Макрофаги. Активація макрофагів речовинами з *G. lucidum* призводила до виділення цитокінів, NO та інших посередників.[27] Усі ці відповіді пов'язані з протипухлинною, протимікробною та протизапальною дією *G. lucidum*.

Полісахариди з *G. lucidum*, зокрема β-D-глюкани, є потужними стимуляторами мишачих та людських макрофагів *in vitro* та *in vivo*. [27] Водні екстракти полісахаридів, виділені зі свіжих плодів *G. lucidum*, посилювали продукцію цитокінів, включаючи ІЛ-1β, ІЛ-6, ІНФγ та ФНПα людськими макрофагами, які були непроліферуючими та диференційованими.

Ганодеран (ГАН), β-D-глюкан, виділений з *G. lucidum*, підвищує продукцію NO у RAW 264.7 макрофагів.[27] Найбільша продукція NO спостерігалася при дії полісахаридів, які були екстраговані зі стінки міцелію. Часткове видалення білку із позаклітинного ГАН помітно знижує його здатність секретувати NO. Проліферація RAW 264.7 клітинних ліній, на які діяли ганодераном, була уповільненою у порівнянні з контролем. У макрофагів, активованих цим гліканом, відсоток цитотоксичності проти клітин мишачої лейкемії L1210 трохи залежав від кількості NO в супернатантах активованих макрофагів. Ці результати показують, що β-глюкан-зв'язані полісахариди вищих грибів активують макрофаги та стимулюють секрецію NO, який є важливим хімічним месенджером для індукції багатьох біологічних реакцій.

Мастоцити. Деякі речовини з *G. lucidum* можуть діяти на мастоцити. Водний екстракт плодового тіла має інгібіторну активність проти синтезу гістаміну перитонеальними мастоцитами щура. Дві ганодеринові кислоти (С та D), екстраговані з плодового тіла метанолом, інгібували виділення гістаміну з мастоцитів щура, індукованого конканаваліном А. Механізм інгібіторної активності на виділення гістаміну з мастоцитів вивчався пізніше. Пальмітинова, стеаринова, олеїнова та ліноленова кислоти були виділені з активних фракцій. З них, олеїнові кислоти індукували стабілізацію мембрани модельних мембранних систем. Циклооктасульфур, виділений з культуральної рідини *G. lucidum*, може зменшувати засвоєння кальцію з позаклітинного середовища за рахунок дисульфідних обмінів у клітинній мембрані, приводячи до інгібування виділення гістаміну з мастоцитів.[28]

Система комплементу. Лужний екстракт, виділений з культивованого міцелію *G. lucidum*, активував класичний та альтернативний шляхи

системи комплементу. Ця фракція також активувала ретикулоендотеліальну систему. Лужний екстракт складався з 10% вуглеводів та 49% білків. Клінічні дослідження у пацієнтів похилого віку з безсонням та прискореним серцебиттям нещодавно показали, що приймання есенції *G. lucidum* протягом 4 – 6 тижнів підвищило у їхній сироватці крові рівень С3 компоненту комплементу.[29]

3. Протипухлинна дія компонентів *Ganoderma lucidum*. Полісахариди (β-D-глюкани, гетерополісахариди і глікопротеїни), виділені з *G. lucidum*, продемонстрували протипухлинну активність проти саркоми 180 у мишей.[26] Тритерпеноїди, зокрема ганодеринові кислоти Т – Z, виділені з *G. lucidum*, продемонстрували цитотоксичну активність *in vitro* на клітинах гепатом.[30] Ланостаноїд, 3β-гідроксил-26-оксо-5α-ланоста-8,24-дієн-11-он, та стероїд, ергоста-7,22-дієн-3β,3α,9α-тріол, виділені з плодів *G. lucidum*, продемонстрували потужні інгібіторні ефекти на KB клітини та людські PLC/PRF/5 клітини *in vitro*.

Компоненти, виділені з *G. lucidum*, дозозалежно та залежно від часу супресували ріст клітин K562 лейкемії та індукували їхню диференціацію в більш зрілі еритроцити.[31] Інгібування ДНК-полімерази та посттрансляційних модифікацій онкопротеїнів може належати до протипухлинних ефектів рейші.[32] Органічний германій також може здійснювати протипухлинну дію.[33]

Тритерпеноїди з *G. lucidum* можуть інгібувати ферменти. Продемонстровано, що інгібітори білка фарнезил-трансферази (FTP) інгібують Ras-залежну клітинну трансформацію і, таким чином, представляють потенційну терапевтичну стратегію для лікування раку. Ганодеринові кислоти А та С є інгібіторами FTP.[34] Пероксид ергостеролу, 5,8-епідіокси-5α,8β-ергоста-6,22Е-дієн-3β-ол, з *G. lucidum*, селективно підвищував інгібіторний ефект лінолевої кислоти на ДНК полімеразу β, але не здійснював інгібуючої дії на ДНК-полімеразу α. Пероксид ергостеролу окремо не був ефективним, але в присутності лінолевої кислоти повністю блокував щурячу ДНК-полімеразу β.[35]

Тритерпеноїдні фракції плодового тіла *G. lucidum* інгібували первинний ріст солідних пухлин у селезінці, печінкових метастазах та метастатичному раку печінки у мишей.[35] Також, тритерпеноїдна фракція інгібувала матригель-індуковану неоваскуляризацію, а біологічно активний компонент, відповідальний за інгібування ангиогенезу, був ідентифікований як ганодеринова кислота F.[35]

Феноли, виділені метанолом з *G. lucidum*, продемонстрували антиоксидантну активність, інгібуючи пероксидне окиснення ліпідів. Ліпіди, виділені з проростаючих спор *G. lucidum*, помітно інгібували ріст клітин мишачої гепатомі, саркоми S-180 та ретикулоцитарної саркоми L11 у мишей, що свідчить про те, що біологічна актив-

ність *G. lucidum* може бути підвищена за рахунок проростання спор, які знаходились у стані спокою.[36]

Амінополісахаридна фракція (G009) з *G. lucidum* продемонструвала інгібування активних форм кисню, котрі є характерними для патофізіології раку. G009 інгібувала залізоіндуковане пероксидне окиснення ліпідів та інактивувала гідроксильні радикали та супероксидні аніони. Крім того, G009 також знижувала окисне пошкодження ДНК.[37]

Хоча ідентифікація біологічно активних компонентів *G. lucidum* має важливе значення для характеристики їхньої специфічної активності, деякі з цих компонентів можуть бути токсичними. Крім того, деякі компоненти можуть зменшити цитотоксичність усього продукту, і взаємодія між різними біологічно активними сполуками може збільшити їхні ефекти. Тому деякі дослідження показали ефект усього продукту або нефракціонованої витяжки із *G. lucidum* на певні сигнальні шляхи ракових клітин.[38]

Однією з характеристик високометастатичних ракових клітин є суттєва активація транскрипційних факторів AP-1 та NF- κ B. Інгібування AP-1 та NF- κ B проявляється у супресії секреції урокиназного активатора плазміногену (uPA), наслідком чого є інгібування міграції клітин високоінвазивного раку молочної залози. При використанні комерційно доступних дієтичних добавок – спор та плодового тіла *G. lucidum* спостерігається інгібування гіперактивації AP-1 та NF- κ B клітин високометастатичного раку молочної залози та раку простати. Крім того, спори та плодове тіло *G. lucidum* знижували експресію uPA і його рецептора uPAR, а також секрецію uPA, в результаті чого інгібувалась рухливість клітин раку молочної залози та раку простати. Також *G. lucidum* пригнічує клітинну адгезію до фібронектину (FN), який зв'язується з α 3 β 1 рецептором інтегрину, і до вітронектину (VN), який зв'язується з α v β 3 рецептором інтегрину. Отже, *G. lucidum* блокує утворення uPA-uPAR-FN- α 3 β 1 і uPA-uPAR-VN- α v β 3 комплексів, в результаті чого інгібується адгезія і рухливість клітин високоінвазивного раку молочної залози і раку простати. Таким чином, *G. lucidum* блокує інвазію і метастазування раку молочної залози і раку простати.[39]

Спиртовий екстракт *G. lucidum* інгібував проліферацію клітин раку молочної залози за рахунок арешту клітинного циклу під час фази G1, підвищуючи рівень інгібітора клітинного циклу p21/Waf-1 та знижуючи рівень цикліну D1. Крім того, спиртовий екстракт також індукував апоптоз клітин раку молочної залози за рахунок підвищення експресії проапоптотичного білка Bax. Тритерпензбагачений екстракт *G. lucidum* інгібував ріст клітин гепатоми та не мав інгібуючого ефекту на нормальні клітини печінки. Інгібуючий ефект був викликаний зниженням активності протеїнкінази C (PKC) та активацією JNK кінази (c-Jun N-terminal kinase) та p38 MAPK, результа-

том чого був арешт клітинного циклу на фазі G2. Водний екстракт з *G. lucidum* індукував нейрональну диференціацію і запобігав апоптозу клітин щурячої феохромоцитомы PC12, що свідчить про наявність нейроактивних компонентів у *G. lucidum*. Ці ефекти скоріше за все опосередковані через сигнальні шляхи Erk кінази (ras / extracellular signal-regulated kinase) та білка CREB (cAMP-response element binding protein), тому що *G. lucidum* індукує активацію Erk-1, Erk-2 та CREB.[40]

Література

1. Деякі аспекти застосування фунготерапії в лікарській практиці / [Т. П. Гарник, І. В. Белоусова, В. А. Петрищева та ін.]. – К. : Лерко Інк, 2009. – С. 11 – 12.
2. Sliva D. Ganoderma lucidum in cancer research / D. Sliva // Leukemia Research. – 2006. – V. 30. – P. 767 – 768.
3. Stanley G. Ganoderma lucidum suppresses angiogenesis through the inhibition of secretion of VEGF and TGF- β 1 from prostate cancer cells / G. Stanley, K. Harvey, V. Slivova [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2005. – V. 330, P. 46 – 52.
4. Muller C. I. Ganoderma lucidum causes apoptosis in leukemia, lymphoma and multiple myeloma cells / C. I. Muller, T. Kumagai, J. O'Kelly [et al.] // Leukemia Research. – 2006. – V. 30. – P. 841 – 848.
5. Gao X. X. Effects of polysaccharides (F10-c) from mycelium of Ganoderma tsugae on proinflammatory cytokine production by THP-1 cells and human PBMC (II) / X. X. Gao, B. X. Wang, X. F. Fei [et al.] // Acta pharmacologica Sinica. – 2000. – V. 21. – P. 1186 – 1192.
6. Kim H. W. Biomedical triterpenoids of Ganoderma lucidum (Curt.:Fr.) P. Karst (aphyllophoromycetidae) / H. W. Kim, B. K. Kim // International Journal of Medicinal Mushrooms. – 1999. – V. 1. – P. 121 – 138.
7. Lin S. B. Triterpene-enriched extracts from Ganoderma lucidum inhibit growth of hepatoma cells via suppressing protein kinase C, activating mitogen-activated protein kinases and G2-phase cell cycle arrest / S. B. Lin, C. H. Li, S. S. Lee, L. S. Kan // Life Sciences. – 2003. – V. 72. – P. 2381 – 2390.
8. Mizuno T. Studies on bioactive substances and medicinal effect of Reishi, Ganoderma lucidum in Japan // Proceedings of the 1st International Symposium on Ganoderma lucidum in Japan. – Tokyo : Toyo-Igaku-sha Co. Ltd., 1997. – P. H. 121–127.
9. Chairul T. T. Applanoxidic acids A, B, C and D, biologically active tetracyclic triterpenes from Ganoderma applanatum / T. T. Chairul, Y. Hayashi, M. Nishizawa // Phytochemistry. – 1991. – V. 30. – P. 4105 – 4109.
10. Lin C. N. Novel cytotoxic principles of Formosan Ganoderma lucidum / C. N. Lin, W. P. Tome, S. J. Won // Journal of Natural Products. – 1991. – V. 54. – P. 998 – 1002.
11. Chairul T. T. Malonate half-esters of homolanostanoid from an Asian Ganoderma fungus / T. T. Chairul, M. Nishizawa, M. Shiro [et al.] // Phytochemistry. – 1990. – V. 29. – P. 923 – 928.
12. Su H. J. New lanostanoids of Ganoderma tsugae / H. J. Su, Y. F. Fann, M. I. Chung // Journal of Natural Products. – 2000. – V. 63. – P. 514 – 516.
13. Liu J. Anti-androgenic activities of the triterpenoids fraction of Ganoderma lucidum / J. Liu, K. Shimizu, F. Konishi [et al.] // Food Chemistry. – 2007. – V. 100. – P. 1691–1696.
14. Wang G. Antitumor active polysaccharides from the Chinese mushroom Songshan lingzhi, the fruiting body of Ganoderma tsugae / G. Wang, J. Zhang, T. Mizuno [et al.] // Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. – 1993. – V. 57. – P. 894 – 900.
15. Bao X.-F. Structural features of immunologically active polysaccharides from Ganoderma lucidum / X.-F. Bao, X.-S. Wang, Q. Dong [et al.] // Phytochemistry. – 2002. – V. 59. – P. 175 – 181.
16. Huie C. W. Chromatographic and electrophoretic methods for Lingzhi pharmacologically active components / C. W. Huie, X. Di // Journal of Chromatography B. – 2004. – V. 812. – P. 241 – 257.
17. Lei L. S. Effect of Ganoderma polysaccharides on T cell subpopulations and production of interleukin 2 in mixed lymphocyte response / L. S. Lei, Z. B. Lin // Acta Pharmacologica Sinica. – 1992. – V. 27. – P. 331 – 335.
18. Ooi L. S. M. Induction of gene expression of immunomodulatory cytokines in the mouse by a polysaccharide from Ganoderma lucidum (Curt.: Fr.) P. Karst. (aphyllophoromycetidae). / L. S. M. Ooi, V. E. C. Ooi, M. C. Fung // International Journal of Medicinal Mushrooms. – 2002. – V. 4. – P. 27 – 35.
19. Cao Q. Ganoderma lucidum polysaccharides peptide inhibits the growth of vascular endothelial cell and the induction of VEGF in

- human lung cancer cell / Q. Cao, Z. Lin // Life Sciences. – 2006. – V. 78. – P. 1457 – 1463.
20. Kawagishi H. A lectin from mycelia of the fungus *Ganoderma lucidum* / H. Kawagishi, S. Mitsunaga, M. Yamawaki [et al.] // Phytochemistry. – 1997. – V. 44. – P. 7–10.
21. Van der Hem L. G. Studies of a new immunomodulating agent / L. G. Van der Hem, J. A. van der Vliet, C. F. Bocken // Transplantation. – 1995. – V. 60. – P. 438 – 443.
22. Zhou Sh. The immunomodulating effects of *Ganoderma lucidum* (Curt.: Fr.) P. Karst. (Lin Zhi, reishi mushroom) (Aphyllphoromycetidae) / Sh. Zhou, Y. Gao // International Journal of Medicinal Mushrooms. – 2002. – V. 4 (1). – P. 1 – 11.
23. Mao T. Two mushrooms, *Grifola frondosa* and *Ganoderma lucidum*, can stimulate cytokine gene expression and proliferation in human T lymphocytes / T. Mao, J. van De Water, C. L. Keen [et al.] // International Journal of Immunotherapy. – 1999. – V. 15. – P. 13 – 22.
24. Wang S. Y. The anti-tumor effect of *Ganoderma lucidum* is mediated by cytokines released from activated macrophages and T lymphocytes / S. Y. Wang, M. L. Hsu, H. C. Hsu [et al.] // International Journal of Cancer. – 1997. – V. 70. – P. 699 – 705.
25. Haak-Frendscho M. A novel T cell mutagen induces cytokine production and upregulation of ICAM-1 expression / M. Haak-Frendscho, K. Kino, T. Sone [et al.] // Cellular immunology. – 1993. – V. 150. – P. 101 – 113.
26. Gao Y. A phase I/II study of a *Ganoderma lucidum* (Curt.: Fr.) P. Karst extract (ganopoly) in patients with advanced cancer / Y. Gao, Sh. Zhou, G. Chen [et al.] // International Journal of Medicinal Mushrooms. – 2002. – V. 4 (3). – P. 207 – 214.
27. Han M. D. Production of nitric oxide in RAW 264.7 macrophages treated with ganoderan, the beta-glucan of *Ganoderma lucidum* / M. D. Han, E. S. Lee, Y. K. Kim [et al.] // Korean Journal of Medical Mycology. – 1998. – V. 26. – P. 246 – 255.
28. Zhou Sh. 5,6-Dimethylxanthone-4-acetic acid: a novel biological response modifier for cancer therapy / Sh. Zhou, P. Kestell, B. C. Baguley, J. W. Paxton // Investigational New Drugs. – 2002. – V. 20. – P. 281 – 295.
29. Mizuno T. Reishi, *Ganoderma lucidum* and *Ganoderma tsugae*: bioactive substances and medicinal effects / T. Mizuno // Food Reviews International. – 1995. – V. 11 (1). – P. 151 – 166.
30. Toth J. O. Ganoderic acid T and Z: cytotoxic triterpenes from *Ganoderma lucidum* (Polyporaceae) / J. O. Toth, B. Luu, G. Ourisson // Tetrahedron Letters. – 1983. – V. 24. – P. 1081 – 1084.
31. Zhong L. Effects of *Ganoderma lucidum* (Leyss ex Fr.) Karst. compound on the proliferation and differentiation of K562 leukemic cells / L. Zhong, D. Z. Jiang, Q. R. Wang // Journal of Hunan Medical University. – 1999. – V. 24. – P. 521 – 524.
32. Mizushima Y. A mushroom fruiting body-including substance inhibits activities of replicative DNA polymerases / Y. Mizushima, L. Hanashima, T. Yamaguchi [et al.] // Biochemical and biophysical research communications. – 1998. – V. 249. – P. 17 – 22.
33. Chiu S. W. Nutritional value of *Ganoderma* extract and assessment of its genotoxicity and antigenotoxicity using comet assays of mouse lymphocytes / S. W. Chiu, Z. M. Wang, T. M. Leung, D. Moore // Food and chemical toxicology. – 2000. – V. 38. – P. 173 – 178.
34. Lee S. Natural inhibitors for protein prenyltransferase / S. Lee, S. Park, J. W. Oh, C. H. Yang // Planta medica. – 1998. – V. 54. – P. 303 – 308.
35. Kimura Y. Antitumor and antimetastatic effects on liver triterpenoid fractions of *Ganoderma lucidum*: mechanism of action and isolation of an active substance / Y. Kimura, M. Taniguchi, K. Baba // Anti-cancer Research. – 2002. – V. 22 (6A). – P. 3309 – 3318.
36. Liu X. Antitumor activity of the sporoderm-broken germinating spores of *Ganoderma lucidum* / X. Liu, J. P. Yuan, C. K. Chung, X. Chen // Cancer Letters. – 2002. – V. 182 (2). – P. 155 – 161.
37. Lee J. M. Inhibition of lipid peroxidation and oxidative damage by *Ganoderma lucidum* / J. M. Lee, H. Kwon, H. Jeong [et al.] // Phytotherapy Research. – 2001. – V. 15 (3). – P. 245 – 249.
38. Wilasrusmee C. In vitro immunomodulatory effects of ten commonly used herbs on murine lymphocytes / C. Wilasrusmee, S. Kittur, J. Siddiqui [et al.] // Journal of Alternative and Complementary Medicine. – 2002. – V. 8 (4). – P. 467 – 475.
39. Sliva D. *Ganoderma lucidum* (Reishi) in cancer treatment / D. Sliva // Integrative cancer therapies. – 2003. – V. 2 (4). – P. 360 p.
40. Cheung W. M. W. *Ganoderma* extract activates MAP kinases and induces the neuronal differentiation of rat pheochromocytoma PC12 cells / W. M. W. Cheung, W. S. Hui, P. W. K. Chu [et al.] // FEBS Letters. – 2000. – V. 486 (3). – P. 291 – 296.

Реферат

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ GANODERMA LUCIDUM И ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЕГО ВЕЩЕСТВ НА ИМУННУЮ СИСТЕМУ МЛЕКОПИТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Довгий Р.С., Макаренко О.М., Рудик М.П.

Ключевые слова: *Ganoderma lucidum*, полисахариды, тритерпены, иммунная система, опухоль.

Обзор литературы посвящен анализу данных относительно химического состава гриба *Ganoderma lucidum* и влияния отдельных его компонентов на иммунную систему организма на опухолевые клетки. *Ganoderma lucidum* содержит ряд биологически активных веществ, среди которых важнейшими в противоопухолевой защите являются тритерпены и полисахариды. Противоопухолевое действие тритерпенов состоит в прямом цитотоксичном воздействии на опухолевые клетки, в то время как полисахариды осуществляют стимулирующее влияние на иммунную систему организма. Также противоопухолевое действие имеют белки, выделенные из *Ganoderma lucidum*, в частности ZP-8. Противоопухолевое воздействие последних связано с их антиоксидантным эффектом, поскольку оксидативный стресс связан с патогенезом многих болезней, в том числе и рака. Компоненты *Ganoderma lucidum* владеют широким спектром иммуномодулирующих свойств, в частности активации Т- лимфоцитов, натуральных киллеров, мито генного воздействия на спленциты и моноциты периферической крови и др. Кроме этого некоторые исследования продемонстрировали эффект всего продукта или нефракционированной витяжки из *Ganoderma lucidum* на определенные сигнальные пути опухолевых клеток.

Summary

CHEMICAL COMPOSITION OF GANODERMA LUCIDUM AND IMPACT OF ITS SOME COMPONENTS ON IMMUNE SYSTEM OF MAMMALS UNDER TUMOR GROWTH

Dovgiy R.S., Makarenko A.N., Rudyk M. P.

Keywords: *Ganoderma lucidum*, polysaccharides, triterpene, the immune system, tumor.

This literature review is devoted to analysis of data on the chemical composition of the fungus *Ganoderma lucidum* and the impact of its some components on the immune system and tumor cells. *Ganoderma lucidum* contains several biologically active substances, among which the most important in cancer protection are triterpene and polysaccharides. Antitumor effect of triterpene is a direct cytotoxic effect on tumor cells, while polysaccharides stimulate the immune system. Antitumor effects is also shown by proteins isolated from *Ganoderma lucidum*, especially ZP-8. Antitumor effect of the proteins is connected with their anti-oxidant effects, because the oxidative stress is associated with the pathogenesis of many diseases, including cancer. The components of *Ganoderma lucidum* have the wide spectrum of immunomodulative properties, in particular activating of T-cell, which are considered to be natural killers, mitogen activity on splenocytes and monocytes of peripheral blood etc. Moreover, some researchers showed the effect of all product or unfractionated extracts from *Ganoderma lucidum* on the signaling pathways of cancer cells.

УДК 612.396.32:630*160.26

Качула С.О., Личик Г.З., Ладутько С.В., Истошин В.М., Феджага О.П.

РОЛЬ СУЛЬФОТРАНСФЕРАЗНИХ РЕАКЦІЙ В МЕТАБОЛІЗМІ КСЕНОБІОТИКІВ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І Пирогова

Огляд літератури доповнює розуміння механізму II фази метаболізму речовин, який залежить від активності ферментів суперродини сульфотрансферази. Висвітлені класифікація, локалізація, можливі субстрати та генетичний поліморфізм найбільш важливих ізоформ сульфотрансфераз. На підставі літературних даних показано, що з зміною структури генів SULT1A1 підвищується ризик виникнення раку товстого кишечника та молочної залози, а із SULT4A1 – шизофренії.

Ключові слова: ксенобіотики, сульфотрансфераза, сульфатація, 3'-фосфоаденозин – 5'-фосфосульфат (ФАФС), метаболізм, поліморфізм

Вступ

В зв'язку з швидким розвитком індустріально-го світу людина з кожним днем зазнає впливу нових хімічних речовин. Більшість ксенобіотиків, що надходять до організму, метаболізуються. В першій окислювальній фазі в їх молекулу вводиться хімічно активна група, яка в другій фазі кон'югується з ендogenousними біомолекулами. Метаболіти, що утворились, здебільшого хімічно менш активні і легко виводяться. Однією з реакцій кон'югації є з'єднання з сірчаною кислотою за участі ферментів родини сульфотрансферази [38]. Аналіз літературних джерел показав, що питання поліморфізму, розподілу в тканинах, субстратної специфічності та локалізації ізоформ сульфотрансфераз недостатньо висвітлені. В останні роки приділяється велике значення генетичному поліморфізму сульфотрансфераз у виникненні захворювань [23]. Виникла необхідність систематизувати отримані літературні дані.

Загальна характеристика системи кон'югації з сірчаною кислотою.

Процес кон'югації речовин з сірчаною кислотою (сульфатація) – компонент захисту організму, що забезпечує детоксикацію та виведення ксенобіотиків [27]. З іншого боку, для великої кількості чужорідних сполук сульфатація є однією з реакцій, що приводить до збільшення їх біологічної активності [4]. Реакції сульфатації каталізуються сульфотрансферазами - членами суперродини гена сульфотрансферази [36]. Ферменти забезпечують приєднання сульфату $[SO_4]^{2-}$ до гідроксильної або аміногрупи субстрату [27]. Донором сульфатів для цих реакцій є біологічно активна форма сірчаної кислоти – 3'-фосфоаденозин – 5'-фосфосульфат (ФАФС) [24]. В савців всі тканини можуть синтезувати ФАФС під дією двох ферментів [35]. Спочатку АТФ - сульфорилаза в присутності іонів Mg^{2+} приєднує неорганічний сульфат до АТФ з утворенням змішаного ангідриду фосфорної та сірчаної кислот - аденозин-5'-фосфосульфат (АФС). Потім за участю АТФ та АФС-кінази фосфорилується 3'-ОН-група аденозин-5'-фосфосульфату до ФАФС [35]. У людини ген ФАФС-синтетази 1 розміщений на 4 хромосомі в локусі q25-26, а ген ФАФС-синтетази 2 - на 10 хромосомі в локусі q23-24 [35]. Каталітична ді-

лянка АФС-кінази розміщена в амінотермінальній ділянці ФАФС-синтетази, тоді як АТФ-сульфорилаза - в карбокситермінальній [34]. Найбільше ФАФС в печінці [18]. Концентрація ФАФС в нирках, тонкому та товстому кишківнику становить приблизно 4 нм/г тканини, в легенях - 23 нм/г [6]. На кількість ФАФС впливають харчування, сповільнювачі синтезу енергії, ксенобіотики, які сульфатуються: дію стероїдних гормонів сульфокон'югація пригнічує, так як сульфати гормонів не можуть зв'язуватись з відповідними ядерними рецепторами і здійснювати свій біологічний вплив [31].

Важливою функцією сульфотрансфераз є їх участь у перетворенні продуктів гниття білків в товстому кишківнику: індоли до тваринного індиану, крезолу та фенолу до відповідних сульфатних кон'югатів.

Певні сульфотрансферази здатні активувати проканцерогени до реактивних електрофільних метаболітів, які можуть ковалентно зв'язуватись з ДНК і викликати мутації [15]. Наприклад, у N-гідроксиаріламінів, N-гідроксигетероциклічних амінів та гідроксиметилциклічних ароматичних гідроксикарбонів сульфатація приводить до утворення реактивних електрофілів, які здійснюють мутагенний та канцерогенний вплив [11,15].

Тому сульфатація відіграє центральну роль в балансі між токсичністю та видаленням багаточисленних ксенобіотиків. Фактори, які впливають на здатність індивідууму до сульфатації, можуть викликати як посилення токсичності, так і її зниження. Така подвійна роль сульфотрансфераз може бути наслідком їх генетичного поліморфізму, що сформувався в процесі еволюції [11].

Класифікація родини сульфотрансферази.

Сульфотрансфераза - це суперродина ферментів, в якій у савців нараховується більше 44 підродин та які об'єднанні у п'ять родин [5, 10]. Сучасна систематизація множинних форм ферментів родини сульфотрансферази ґрунтується на спільності походження генів та подібності амінокислотного складу білків. До родини сульфотрансфераз включають білки, подібність амінокислотного складу яких становить 40%, до підродини - перевищує 55%. Хоча ізоформи ферменту і мають структурну подібність, але вони виконують різні біологічні функції. Для генів сульфотрансферази та продуктів їх експресії використовують аббревіатуру SULT, з позначенням

родин цифрою, підродин латинською буквою, індивідуального гену - цифрою після назви підродини. Термін SULT затверджений в 1996 році на міжнародному семінарі, який проходив в Шотландії. Множинні форми SULT у людини належать до родин SULT1, T2, T4 та T5 [20].

Strott C. [31] поділяв сульфотрансферази на два класи: розчинні та зв'язані. Розчинні, або цитозольні, метаболізують як екзогенні ксенобіотики, так і ендогенні субстрати типу стероїдів, жовчних кислот та нейромедіаторів. Зв'язані, або мембранні, апарату Гольджі модифікують ендогенні макромолекули: пептиди, білки, ліпіди та глікозамінглікани шляхом приєднання до них вуглеводного залишку [22]. Так, сульфатація тирозину в молекулі холецистокініну збільшує його активність в 250 раз [31]. Отже, сульфатація включає: 1) дезактивацію і біоактивацію ксенобіотиків; 2) інактивацію гормонів та катехоламінів; 3) формування структури макромолекул; 4) видалення кінцевих продуктів.

Суперродина сульфотрансфераз: склад, субстрати, поліморфізм, локалізація.

Родина SULT1 об'єднує арилсульфотрансферазу [2.8.2.1], що має чотири підродини і дев'ять членів [1A1-4; 1C1-3; 1B1; 1E1]. Серед членів підродини SULT1A найбільше – SULT1A1-3 [37]. Дана родина об'єднує ферменти, які каталізують сульфатацію фенолів. В дослідженнях [17] показано, що гени SULT1A3,4 кодують один і той же білок. Члени родини SULT1 беруть участь в сульфатації простих фенолів, естрадіолу, гормонів щитоподібної залози, екзогенних ксенобіотиків та лікарських засобів [3].

Молекула SULT1A включає 295 амінокислотних залишки. Два гени фенолсульфотрансфераз [SULT1A1 і SULT1A2] локалізовані на хромосомі 16 в локусі p12.1-11.2 [14]. Домінуючий SULT1A1 білок людської печінки має М.м. 32kDa. М.м. SULT1A2 та SULT1A3 становить, відповідно 32,5 і 34 kDa. SULT1A1 і SULT1A2 каталізують сульфатацію нітрофенолу та гетероциклічних амінів [12]. Ген SULT1A3 термочутливої фенолсульфотрансферази локалізований на 16 хромосомі в локусі p11.2 [2]. Амінокислотні послідовності генів SULT1A1 і A2 на 93% подібні, тоді як послідовності гена SULT1A3 ідентичні лише на 60%. Відмінності найбільш виражені в 5'-промоторних послідовностях та інтронах [14, 20].

Субстрати SULT1A1 - 4-нітрофенол, 1-нафтол, 17 β -естрадіол, естрон, ацетамінофен, діетилстильбестрол, міксоділ, 4-гідрокситамоксифен, допамін, епінефрін [20]; йодтироніни [14]. Для SULT1A1 характерна міжіндивідуальна варіація. Генетичний поліморфізм SULT1A1 підвищує ризик виникнення раку товстого кишечника. Єдина мутація в гені SULT1A1, при якій відбувається заміна аргініну в 213 положенні на гістидин, приводить до підвищення вірогідності розвитку раку молочної залози [29].

SULT1A2 каталізує метаболізм 2-нафтолу, міксодилу, 4-нітрофенолу. Фізіологічна роль

SULT1A3: детоксикація і метаболічна активація хімікалій. SULT1A3 бере участь в перетвореннях катехоламінів - дофаміну і серотоніну, р-нітрофенолу [3] та канцерогену-1-гідроксиметилпірену. Ферментативна дія SULT1A1 і A3 більш виражена в ембріональній печінці. В дорослій печінці та нирках активність ізоформи A3 майже зникає [26].

Головний член підродини SULT1A у людини - A1 виявляється у мозку [27], шлунково-кишковому тракті [33], наднирниках та плаценті [32], нирках та легенях [14] та найбільше міститься в печінці [26]. SULT1A3 виявляється в мозку, тонкому та товстому кишечнику [25]. Гени SULT1A1 та A3 є і в епітелії бронхіол [14]. Кишківник і легені – головні ворота надходження чужорідних речовин в організм, тому така локалізація ізоформ свідчить про їх ключову роль в екстрапечінковій детоксикації і метаболічній активності різних хімікалій.

Підродина SULT1B

Головна роль людської SULT1B1 - участь ферменту в метаболізмі трийодтиронінів та естрогенів [30]. Його екзогенними субстратами є 1- та 4-нітрофенол. М.м. SULT1B1 33 kDa, містить 296 амінокислотних залишків, експресується в печінці, тонкому кишечнику [30]. Ген, що кодує даний фермент, розміщений на 4 хромосомі в локусі q11-13.

Підродина SULT1C

У людини відомі дві ізоформи SULT1C - SULT1C2 та C3 [28]. Weinshilboum і ін. виділили ДНК SULT1C2 з ембріональних клітин селезінки та печінки і встановили, що ген розміщений на 2 хромосомі в локусі q11.2 [16]. SULT1C2 містить 296 амінокислотних залишків і має М.м. 33 kDa, SULT1C3 містить 302 амінокислотних залишків і має М.м. 34 kDa. Амінокислотний склад даних ізоформ в людини на 63% ідентичний між собою та подібний з амінокислотним складом щурів. Тобто, ці три підродини пішли від одного гену і на одному з етапів розвитку дві ізоформи у людини відділилися в окремі форми. Фізіологічна роль членів підродини SULT1C на теперішній час невідома. SULT1C2 у людини експресується в шлунку, нирках, печінці, щитоподібній залозі [30]. SULT1C3 багато в легенях, нирках, яєчниках, та спинному мозку, мало – в серці [28].

Підродина SULT1E

Ген SULT1E1 розміщений на 4 хромосомі в локусі q13.1 [1]. SULT1E1 складається з 294 амінокислотних залишків і має М.м. 33,5 kDa [1]. В дослідженнях [7] показано, що білок, кодує дану ДНК, має велику спорідненість як до ендогенних естрогенів (β -естрадіол та естрон), так і до синтетичних - діетилстильбестролу та тамоксифену. Кон'югати естрогену з сульфатом сприяють у жінок виникненню атеросклерозу аорти. Інтерлейкіни-1 β , активність яких зростає в атеросклеротичних бляшках, стимулюють активність SULT1E1. Цим, очевидно, пояснюється зниження захисту у жінок від атеросклеротичних

відкладень із зниженням активності естрогенів [21].

Иодтироніни також є субстратами SULT1E1, яка експресується в печінці, тонкому та товстому кишківнику [9]. SULT1E1 не виявляється в цитозолі проліферуючого ендометрію, але є у видільному ендометрію.

Родина SULT2

Родина SULT2 містить два гена, які кодують три білка [SULT2A1, SULT2B1a та SULT2B1b] і каталізують сульфатацію гідроксигрупи стероїдів (андростерону, алопрегналону та гідроепіандростерону) та інших спиртів.

Вона об'єднує гідроксистероїдні сульфотрансферази [2.8.2.2] двох підродин - SULT2A і 2B. У щурів є три ізоформи SULT2A: A1, A3, A4, у людини тільки ізоформа SULT2A1 [5]. Ген, що кодує SULT2A1, розміщений на 19 хромосомі в локусі q13.3. Білок складається з 285 амінокислотних залишків і має М.м. 33,5 кДа. Субстратами SULT2A1 головним чином являються андрогени та естрогени. Проте у даної ізоформи є багато інших субстратів, наприклад, жовчні кислоти, прегненолон та інші [8]. SULT2A1 експресується в печінці, нирках, легенях [2]. мРНК SULT2A1 виявляється в наднирниках, яєчниках, простаті. Доведено, що дана підродина локалізується навколо центральної вени печінки, в проксимальних та дистальних каналцях нирок, петлі Генле, а в наднирниках в ретикулярній зоні.

Підродина SULT2B

У мишей ідентифіковано три ізоформи цієї підродини, у людини - дві SULT2B -1a і 1b [13]. Члени підродини SULT2B є в основному сульфотрансферазами холестеролу. Ген SULT2B1 розміщений на 19-й хромосомі в локусі q13.4. Ізоформи SULT2B1 - B1a та B1b складаються, відповідно, із 350 та 365 амінокислотних залишків та мають М.м. 39 та 41 кДа. SULT2B1b в амінотермінальній ділянці має на 15 амінокислот більше, ніж SULT2B1a, що надає функціональних розбіжностей ізоформам. Так, SULT2B1a сульфатує прегненолон, тоді як B1b – холестерол [13]. Видалення 52 амінокислот із карбокситермінального кінця в ізоформах SULT2B1 не змінюють їх каталітичну активність. Видалення перших 23 амінокислот з амінотермінального кінця, які надають специфічності SULT2B1b, приводить до втрати сульфотрансферазної активності, тоді як видалення 8 амінокислот з SULT2B1a, не змінює сульфотрансферазні перетворення прегненолону. Екзон 1B гена SULT2B1 кодує тільки 23 амінокислоти в амінотермінальному кінці специфічних для підтипу SULT2B1b, тоді як екзон 1A кодує 8 амінокислот специфічних для підтипу SULT2B1a та 48 додаткових амінокислот обох підтипів. Якщо ген SULT2B1 використовує екзон 1B, то синтезується трансфераза холестеролу, якщо екзон 1A, то - прегненолону. Амінокислотний склад SULT2B1 на 37% ідентичний A1. При видаленні термінальних кінців SULT2B1 ідентичність зростає

SULT2B1 експресується в простаті, плаценті, тонкому кишківнику, трахеї, шкірі [13]. Активність SULT2B1b більш виражена ніж SULT2B1a, особливо в гормонпродукуючих тканинах. мРНК для SULT2B1b є в наднирниках, тимусі, плаценті, яєчниках, легенях, нирках, печінці, для SULT2B1a мРНК відсутня лише в печінці.

SULT4 містить єдину ізоформу - SULT4A1. Фермент експресується в головному мозку та приймає участь в метаболізмі. Поліморфізм в цьому гені може бути пов'язаний з схильністю людини до шизофренії [19]. Ген SULT4A1 розміщений в людини на 22 хромосомі в локусі q13.3.

Таким чином дані літератури свідчать про значний інтерес до вивчення множинних форм сульфотрансфераз. Серед субстратів ізоформ ферменту виявляються як речовини екзогенного походження, так і ендogenous. Найбільш виражені активності сульфотрансфераз в бар'єрних органах: печінці, легенях та кишківнику. Деякі генетичні варіанти SULT1A1 та SULT4A1 асоційовані з ризиком виникнення, відповідно, раку товстого кишківника та шизофренії.

Література

1. Adjei A. Human estrogen sulfotransferase (SULT1E1) pharmacogenomics: gene resequencing and functional genomics / A.Adjei, B.Thomae, J.Pronczinski // Br. J. Pharmacol. - 2003. - V.139. - P.1373-1382.
2. Aksoy I. Thermolabile phenol sulfotransferase gene STM: localization to human chromosome 16p11.2 / I.Aksoy, D. Callen, S.Apostolou [et al.] // Genomics. - 1994. - V. 23. - P.275-277.
3. Allali-Hassani A. Structural and chemical profiling of the human cytosolic sulfotransferases / A. Allali-Hassani, P. Pan, L. Dombrowski [et al.] // PLoS Biol. - 2007. - V.5, №5. - P.1063-1078.
4. Bian H. Induction of human sulfotransferase 1A3 (SULT1A3) by glucocorticoids / H.Bian, S.Ngo, W.Tan [et al.] // Life.-2007. - V.81, №25-26. - P. 1659-1667.
5. Blanchard R. A proposed nomenclature system for the cytosolic sulfotransferase (SULT) superfamily / R. Blanchard, R. Freimuth, J.Buck [et al.] // J. Pharmacogen. - 2004. - V.14, № 3. - P.199-211.
6. Cappiello M. Distribution of 2-naphthol sulphotransferase and its endogenous substrate adenosine 3'-phosphate 5'-phosphosulfate in human tissues / M. Cappiello, M. Franchi, L. Giuliani [et al.] // J. Clin. Pharmacol. - 1989. - V.37. - P.317-320.
7. Cole G. Specific estrogen sulfotransferase (SULT1E1) substrates and molecular imaging probe candidates / G.Cole, G.Keuma, J. Liua [et al.] // PNAS. - 2010. - V.107, №14. - P.6222-6227.
8. Falany J. Interactions of the human cytosolic sulfotransferases and steroid sulfatase in the metabolism of tibolone and raloxifene / J.Falany and C.Falany // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. - 2007. - V.107. - P. 202-210.
9. Falany C. Regulation of hepatic sulfotransferase (SULT) 1E1 expression and effects on estrogenic activity in cystic fibrosis (CF) / C. Falany, D. He, M. Runge-Morris // The J. of Steroid Bioc. and Mol. Biol. - 2009. - V.114, № 1-2. - P.113-119.
10. Freimuth R. Human cytosolic sulfotransferase database mining: identification of seven novel genes and pseudogenes / R.Freimuth, M. Wiepert, C.Chute [et al.] // J. Pharmacogen. - 2004. - № 4. - P.54-65.
11. Gamage N. Human sulfotransferases and their role in chemical metabolism / N. Gamage, A. Barnett, N.Hempel [et al.] // Toxicol. Sci. - 2006. - V.90, №1. - P.5-22.
12. Gaedigk A. Cloning, structural organization, and chromosomal mapping of the human phenol sulfotransferase STP2 gene / A.Gaedigk, B.Beatty, D.Grant // Genomics. - 1997. - V. 40. - P.242-246.
13. He D. Identification and immunohistochemical localization of sulfotransferase 2B1b (SULT2B1b) in human lung / D. He, A.Frost, C.Falany // Biochim. Biophys. Acta. - 2005. - V.1724. - P.119-126.
14. Hempel N. Human SULT1A genes: cloning and activity assays of the SULT1A promoters / N.Hempel, M.Negishi, M.McManus // Meth. Enzymol. -2005. - V.400. - P.147-165.
15. Hempel N. Human cytosolic sulfotransferase SULT1A1/ N.Hempel, N.Gamage, J. Martin [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol.-2007.- V.39.- P.685-689.

16. Her C. Human sulfotransferase SULT1C1: cDNA cloning, tissue-specific expression, and chromosomal localization / C.Her, G.Kaur, R.Athwal [et al.] // Genomics. - 1997. - V.41. - P.467-470.
17. Hildebrandt M. Human SULT1A3 pharmacogenetics: gene duplication and functional genomic studies / M. Hildebrandt, O.Salavaggione, Y.Martin [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 2004. - V.321, №4. - P.870-878.
18. Klaassen C. Sulfation and sulfotransferases 5: the importance of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate (PAPS) in the regulation of sulfation / C.Klaassen, J.Boles // FASEB J. - 1997. - V.11. - P.404-418.
19. Lewis A. Lack of exonic sulfotransferase 4A1 mutations in controls and schizophrenia cases / A.Lewis, R. Minchin // Psychiatr Genet. - 2009. - V.19, №1. - P.53-55.
20. Liu M. Identification of a novel zebrafish SULT1 cytosolic sulfotransferase: cloning, expression, characterization and developmental expression study / M.Liu, Y.Yang, T.Sugahara [et al.] // Arch. of Biochem. and Biophys. - 2005. - V.437. - P.10-19.
21. Nakamura Y. Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in the atherosclerotic human aorta / Y.Nakamura, Y.Miki, T.Suzuki [et al.] // Americ. J. of Pathol. - 2003. - V.163. - P.1329-1339.
22. Negishi M. Structure and function of sulfotransferases / M Negishi, L. Pedersen, E. Petrochenko [et al.] // Arch. of Biochem. and Biophys. - 2001. - V.390, №2. - P.149-157.
23. Pachouri S. Impact of polymorphism in sulfotransferase gene on the risk of lung cancer / S.Pachouri, R.Sobti, P.Kaur [et al.] // Cancer Gen. and Cytogen. - 2006. - V. 171, № 1. - P. 39-43.
24. Rath V. Sulfotransferase structural biology and inhibitor discovery / V.Rath, D. Verdugo, S.Hemmerich // Drug Discov. Today. - 2004. - V.9, № 23. - P. 1003-1011.
25. Richard K. Sulfation of thyroid hormone and dopamine during human development: ontogeny of phenol sulfotransferases and arylsulfatase in liver, lung, and brain / K.Richard, R.Hume, E.Kaptein [et al.] // J. Clin.Endocrinol. Met. - 2001. - V.86. - P.2734-2742.
26. Riches Z. Quantitative evaluation of the expression and activity of five major sulfotransferases (SULTs) in human tissues: the SULT "pie" / Z. Riches, E. Stanley, J. Bloomer [et al.] // Dispos. - 2009. - V.37, №11. - P. 2255-2261.
27. Salman E. Expression and localization of cytosolic sulfotransferase (SULT) 1A1 and SULT1A3 in normal human brain / E.Salman, S. Kadlubar, C. Falany // Dispos. - 2009. - V.37, №4. - P.706-709.
28. Sakakibara Y. Molecular cloning, expression, and characterization of novel human SULT1C sulfotransferases that catalyze the sulfonation of N-hydroxy-2-acetylaminofluorene / Y. Sakakibara, K. Yanagisawa, J.Katafuchi [et al.] // J. Biol. Chem. - 1998. - V. 273, №51. - P.33929-33935.
29. Shatalova E. Association of polymorphisms in SULT1A1 and UGT1A1 genes with breast cancer risk and phenotypes in Russian women / E.Shatalova, M.Sudomoina, O.Favorova // Mol. Biol. - 2006. - V.40, № 2. - P. 228-234.
30. Stanley E. Expression profiling of human fetal cytosolic sulfotransferases involved in steroid and thyroid hormone metabolism and in detoxification / E.Stanley, R.Hume, M.Coughtrie // Mol. Cell Endocrinol. - 2005. - V.240, №1-2. - P.32-42.
31. Strott C. Sulfonation and Molecular Action / C. Strott // Endocrine Rev. - 2002. - V.23, №5. - P. 703-732.
32. Tabrett C. Phenol sulfotransferase 1A1 activity in human liver: kinetic properties, interindividual variation and re-evaluation of the suitability of 4-nitrophenol as a probe substrate / C.Tabrett, M. Coughtrie // Biochem. Pharmacol. - 2003. - V.66, №11. - P. 2089-2097.
33. Teubner W. Identification and localization of soluble sulfotransferases in the human gastrointestinal tract / W.Teubner, W.Meinl, S.Florian [et al.] // Biochem. J. - 2007. - V.404. - P. 207-215.
34. Venkatachalam K. Molecular cloning, expression and characterization of human bifunctional 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthase and its functional domains / K. Venkatachalam, H.Akita, C.Strott // J. Biol. Chem. - 1998. - V.273. - P.19311-19320.
35. Xu Z. Human 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthetase 1 (PAPSS1) and PAPSS2: gene cloning, characterization and chromosomal localization / Z.Xu, D. Otterness, R.Freimuth [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 2000. - V.268. - P.437-444.
36. Yasuda S. Hydroxylated serotonin and dopamine as substrates and inhibitors for human cytosolic SULT1A3 / S.Yasuda, M. Liu, M.Suiko [et al.] // J. of neurochem. - 2007. - V.103, №6. - P. 2679-2689.
37. Yu X. Functional genetic variants in the 3'-untranslated region of sulfotransferase isoform 1A1 (SULT1A1) and their effect on enzymatic activity / X.Yu, I.Dhakil, M.Beggs [et al.] // Toxicol. Sci. - 2010. - V.118, №2. - P.391-403.
38. Zamek-Gliszczynski M. Integration of hepatic drug transporters and phase II metabolizing enzymes: mechanisms of hepatic excretion of sulfate, glucuronide, and glutathione metabolites / M.Zamek-Gliszczynski, K.Hoffmaster, K. Nezasa [et al.] // Eur. J. Pharm. Sci. - 2006. - V.27, №5. - P.447-486.

Реферат

РОЛЬ СУЛЬФОТРАНСФЕРАЗНЫХ РЕАКЦИЙ В МЕТАБОЛИЗМЕ КСЕНОБИОТИКОВ

Качула С.О., Личик Г.З., Ладутко С.В., Истошин В.М., Феджага О.П.

Ключевые слова: ксенобиотики, сульфотрансфераза, сульфатация, 3'-фосфоаденозин – 5'-фосфосульфат (ФАФС), метаболизм, полиморфизм

Обзор литературы дополняет понимание механизма II фазы метаболизма веществ, зависимый от активности ферментов суперсемейства сульфотрансферазы. Показана классификация, локализация, возможные субстраты и генетический полиморфизм наиболее важных изоформ сульфотрансфераз. На основании литературных данных показано, что с изменением структуры генов SULT1A1 повышается риск возникновения рака толстого кишечника и молочной железы, а с SULT4A1 – шизофрении.

Summary

ROLE OF SULFOTRANSFERASE REACTIONS IN METABOLISM OF XENOBIOTICS

Kachula S.A., Lichik G.Z., Ladutko S.V., Istoshin V.M., Fedzhaga O.P.

Keywords: xenobiotics, sulfotransferase, sulfation, adenosine 3'-phosphate 5'-phosphosulfate (PAPS), metabolism, polymorphism

The literature review allows to extend the knowledge about the mechanism of phase II metabolism of substances, dependent on the activity of enzymes of sulfotransferase superfamily. The classification, localization, and potential substrates and genetic polymorphism of the most important isoforms of sulfotransferases have been shown. Based on published data it has been proven the increased risk of colon cancer and breast cancer mainly occurs due to the restructuring of the genes SULT1A1 and SULT4A1 genes may cause the development of schizophrenia.

УДК: 616.1/4 – 022.7:579.842.1/2

Кострікова Ю.А.

ENTEROCOCCUS FAECALIS ЯК ПОТЕНЦІЙНИЙ ІНФЕКЦІЙНИЙ ПАТОГЕН В КЛІНІЦІ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ

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

В статті представлені дані щодо особливостей розвитку інфекцій в клінічній практиці лікаря інтерніста, етіологічна роль в яких належить ентерококу. аводяться фактори патогенності мікроорганізму, їх роль у розвитку патологій, фактори резистентності до антибіотиків, умови, в яких може розвинути резистентність. Перелічені захворювання, зумовлені ентероковою інфекцією, умови їх виникнення. Виділені групи ризику серед населення, фактори, які впливають на розвиток інфекції. Показана фізіологічна роль ентерококів в житті людини. Продемонстровані неоднозначні взаємозв'язки макроорганізму з мікроорганізмом.

Ключові слова: ентерокок, фактори патогенності, резистентність, джерело інфекції, групи ризику.

Робота є власною ініціативою автора.

Хоча ентерококи є частиною нормальної кишкової мікрофлори людини та тварин, відіграють важливу роль в процесах колонізаційної резистентності слизових оболонок, вони також є представниками групи умовно-патогенних бактерій, що здатні викликати аутоінфекцію, а при накопиченні у навколишньому середовищі – призводити до екзогенного інфікування. Лікар загальної практики сімейної медицини має бути готовим до зустрічі з цим мікроорганізмом під час вивчення результатів посівів біологічних середовищ при різноманітних захворюваннях, а також має знати, що очікувати від такої знахідки.

Enterococcus faecalis – вид ентерококів, що раніше відносився до стрептококів групи D та мав назву *Streptococcus faecalis*, тому часто й досі лабораторії іноді пишуть стару назву ентерококу. З ростом резистентності до антибіотиків він визнаний в світі однією з причин нозокоміальних інфекцій, що важко піддаються лікуванню. *Enterococcus faecalis* – факультативний анаероб, що вирізняється стійкістю та можливістю рости й розвиватися на різноманітних середовищах. До того ж цей мікроорганізм є найбільш розповсюдженим в культуральному відношенні серед людей та найбільш резистентним до ванкоміцину серед ентерококів [1].

Роль ентерококу як екзогенного джерела інфекції визначається тим, що він здатний тривало зберігати життєздатність на об'єктах зовнішнього середовища навіть в присутності антисептичних розчинів.

Ентерококи мають внутрішню невразливість, та можуть набувати стійкості до антибіотиків, що робить їх важливими нозокоміальними патогенами. Існує внутрішня резистентність до бета-лактамних антибіотиків внаслідок існування пеницилін зв'язуючих протеїнів, а також до цефалоспоринов, налідиксової кислоти, азтреонаму, макролідів. Вони мають низький рівень чутливості до кліндаміцину та аміноглікозидів. Використання вже сформованої фолієвої кислоти дозволяє їм обходити систему її інгібіції та набувати резистентності до сульфаметоксазолу та триметоприму [2]. Таким чином, дія багатьох антибіотиків пригнічує, але не знищує ентерококи.

До кінця 80-х років минулого століття ентерококи ще зберігали чутливість до ванкоміцину, але до теперішнього часу вони все частіше заміщуються ванкоміцин резистентними штамми.

Здатність цих мікроорганізмів набувати резистентності суттєво сказалася на ефективності лікування хворих. Описані шість фенотипів ванкоміцин резистентності: VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, та VanG. Два перших (VanA, VanB) є найбільш клінічно значущими. В США та Європі розповсюдженими є VanA, VanB та VanC фенотипи ентерокока. VanA фенотип відповідає за розвиток високого рівня резистентності до ванкоміцину та тейкопланіну, тоді як VanB групи ентерококів проявляють перемінну чутливість до ванкоміцину та стійку до тейкопланіну. Здавалося б, нові антимікробні засоби, такі як квінуприс-тин, лінезолід, даптоміцин, що з'явилися на ринках Європи, мали б покращити цю ситуацію, але вже описані випадки розвитку резистентності і до них [3].

Протягом багатьох років мікроорганізми цієї групи вважали клінічно несуттєвими. Перегляду оцінки патогенетичної ролі ентерококів сприяло виявлення у них факторів вірулентності. Найбільш вивченим серед них є цитотоксин, що також має властивості бактеріоцину. Під час експериментальних досліджень в 1992 році було встановлено, що при інфекціях, викликаних штамми, які виробляють цитотоксин, виражені запальні зміни в тканинах спостерігаються навіть в тих випадках, коли мікроорганізм ефективно пригнічується антибіотиками [4]. Цитотоксин також має здатність викликати лізис еритроцитів, нейтрофілів. Штами, що виробляють цитотоксин, демонструють високу протеолітичну активність по відношенню до ряду антибіотиків [5].

До найбільш розповсюджених факторів вірулентності ентерококів відносять желатиназу, здатність до продукції поверхневого протеїну та позаклітинного супероксиду, здатність гідролізувати казеїн, колаген, гемоглобін та інші білки [1, 6]. Якщо поділити всі фактори вірулентності на групи, то отримуємо 4 основні: фактори адгезії, до яких відносяться капсула, адгезин Esp, адгезин Asa, фактор агрегації, адгезин EfaA, та ре-

цептор колагену; фактори пенетрації, колонізації та ураження тканин: желатиназа, серинова протеїназа, Fsr-регулятор, гіалуронидаза, цитолізін; фактори стійкості до антибіотиків та мікробіцидним факторам організму: фактор стійкості до жовчних кислот; а також фактори гемолізу, токсигенності, бактеріогенності: гемолізину, цитолізину та бактеріоцину, феромони. Тоді як ентерококовий цитолізін уражує еритроцити та деякі інші еукаріотичні типи клітин, бактеріальний феромон є низькомолекулярним пептидом, що сприяє кон'югативній передачі плазмідної ДНК від штаму до штаму. Існує думка, що феромон може діяти як хемоаттрактант для нейтрофілів, підсилюючи запальну відповідь на інфекцію.

Багато з факторів патогенності ентерококів є необхідними компонентами їх функціонування та не пов'язані безпосередньо з ураженням тканин макроорганізму та пригніченням системи імунітету. Наприклад адгезини життєво необхідні для нормальної колонізації в шлунково-кишковому тракті, а гідролаза жовчних кислот підвищує їх шанси на виживання в дванадцятипалій кишці. До теперішнього часу достатньо добре встановлено, що ділянки геному з генами вірулентності є рухливими елементами та можуть передаватися від одного штаму до іншого, а також виявлене їх компактне розташування на геномі вірулентних штамів бактерій. Ці генетичні елементи отримали назву «острівці» патогенності, та можуть містити різний набір генів вірулентності такі як ген резистентності до антибіотиків [7, 8]. Більшість дослідників вважають, що саме ці гени є найбільш важливими для розвитку ентерококового інфекційного процесу. На «острівцях» патогенності розташовані комплекси генів цитолізину, адгезину, ген поверхнево експресуємої серинової протеїнази, гідролази жовчних кислот, гени стійкості до ванкоміцину та інші.

Захворювання, зазвичай викликані ентерококами, включають: інфекції сечовивідних шляхів, ендокардит, сепсис, катетер-асоційовані інфекції, раньові, тазові, та інфекції черевної порожнини. Багато випадків зараження відбувається внаслідок бактеріальної транслокації кишкової флори пацієнта. Ентерококи можуть розповсюджуватися та призводити до контамінації сечовивідних шляхів, інтраабдомінального інфікування. Бактеріємія є причиною заселення більш віддалених тканин, таких як ендокард. Також в літературі зустрічаються описи випадків ентерококового менінгіту, плевриту, абсцесів печінки. Кишкове носійство резистентних штамів ентерококів зустрічається частіше ніж клінічні прояви цієї інфекції. Носії ентерококів є потенційно небезпечними як вогнище зараження працівників охорони здоров'я, навколишнього середовища в лікарнях та інших пацієнтів. Ентерококи мають здатність виживати тривалий час на предметах побуту, що сприяє їх передачі та збереженню.

Виявлені фактори ризику інфікування штамми, резистентними до ванкоміцину. Власне

використання ванкоміцину має значення для інфікування, а також третє покоління цефалоспоринов, аміноглікозидів, азтреонам, ципрофлоксацин, іміпенем, кліндоміцин, метронідазол при їх тривалому використанні, підвищують ризик колонізації. Має велике значення тривалість експозиції мікробного агенту внаслідок безпосередньої близькості носіїв до інших пацієнтів в умовах лікувального закладу.

До осіб підвищеного ризику відносять пацієнтів в критичному стані, реципієнтів для трансплантації, онкологічних хворих, осіб з сечовими катетерами, тих, що знаходяться на парентеральному вигодовуванні, отримують терапію кортикостероїдами, медичних працівників [9-11].

Нещодавно була проведена оцінка значення ентерококів як збудників післяопераційних інфекційних ускладнень при проведенні аортокоронарного шунтування, реконструктивних операцій на серці та трансплантації нирок. Бактерії ізолювали з крові, операційного матеріалу, сечі, ран, плевральної рідини, внутрішньосудинних катетерів. Ентерококи зустрічались при запаленнях у пацієнтів відділень трансплантації нирок в 39,8% випадків, наступними по значенню кількості висіяного матеріалу були хворі реанімаційного відділення – 34,6 %, серцево-судинної хірургії, – 20,4 %, та матеріал з операційного блоку – 4,2 %. Найбільшу кількість цих мікроорганізмів вміщувала сеча – 47,7 % та матеріал з трахеї – 24,3 %. Відмічений високий ступінь резистентності ентерококів до антибіотиків [12].

Ентерококові інфекції частіше виникають у осіб похилого віку, що пов'язано з особливостями імунної відповіді, частотою проведення хірургічних втручань та наступною терапією антибіотиками. Існують данні, що ентерококовий ендокардит частіше розвивається у літніх людей. У новонароджених, ці бактерії часто стають причиною розвитку менінгіту та сепсису, хоча в цілому, вони менш розповсюджені ніж у дорослих [13].

Інфекції сечової системи, спричинені ентерококами, є найбільш розповсюдженим типом інфекції та часто пов'язані з катетеризацією сечового міхура. Нерідко виявляється цистит та пієлонефрит, іноді можуть розвиватися простатит та перинефральні абсцеси.

Джерелом ентерококового сепсису частіше за все є сечовивідні шляхи, інтраабдомінальні вогнища, рани, внутрішньосудинні катетери, особливо при катетеризації судин стегна. Ентерококи, ізолювані при бактеріємії, склали 38,5% грамположитивної мікрофлори, та за етіологічною значущістю ще в 2006 році зайняли друге місце після коагулазонегативних стафілококів. Позалікарняна бактеріємія асоціюється з ендокардитом в 36 % випадків. Внутрішньолікарняна бактеріємія може виникнути з різноманітних джерел. Наявність полімікробної флори завжди підозріла на внутрішньочеревне вогнище. Культура крові також може бути позитивною на ентеро-

кок при неправильній обробці місця забору матеріалу, через забруднення шкіри цією бактерією [14].

Ентерококи є причиною ендокардиту від 5 до 15 % випадків. Найчастіше він розвивається у людей літнього віку та перебігає підгостро, в більшості випадків є одностороннім, з ураженням лівого серця та частіше саме аортального клапану [15, 16].

Інфекції черевної порожнини та органів тазу, викликані ентерококом, включають запалення жовчних шляхів, інтраабдомінальні абсцеси, перитоніт, ендометрит, сальпінгіт [17].

Ентерококовий менінгіт зустрічається доволі рідко і пов'язаний з нейрохірургічними втручаннями. Можуть мати місце інфекції дихальних шляхів, казуїстичним є розвиток остеомієліту.

Значна кількість штамів ентерококів виділена з відділяемого трахеї пацієнтів, що знаходяться на штучній вентиляції легень – 24,3 % всього пулу ентерококів, проте вони висіваються лише в 1,7 % випадків інфекцій дихальних шляхів [18].

В 2002 році ентерококи були названі внутрішньолікарняним патогеном дев'яностих років минулого століття [19]. Їх множинна резистентність до антибіотиків підсилює роль цих бактерій як нозокоміального збудника.

Після інформації, наведеної вище, у клініцистів може скластися відповідне негативне відношення до ентерококів. Хоча їх роль у виникненні інфекційних процесів є суттєвою, не слід забувати, що ентерококи різних видів є природною флорою нашого організму, вони одні з перших колонізують кишечник новонароджених, а система вродженого імунітету не реагує на них як на чужорідний агент. За нормальних умов кишечник має містити від 10^7 до 10^8 ентерококів. Завдяки унікальній, навіть для бактерій, життєздатності (стійкість до низьких значень кислотності, до жовчних кислот, до широкого температурного діапазону) ентерококи населяють практично всі відділи кишечника [20]. Ентерококи, як природна мікрофлора, приймають саму активну участь у метаболічних процесах: синтезі вітамінів, гідролізі простих вуглеводів (лактози), декон'югації жовчних кислот, елімінації патогенних бактерій. Кількісний вміст ентерококів знаходиться у суворій відповідності до рівня вмісту інших бактерій, таких як кишкова паличка, лактобактерії, біфідобактерії [21]. Ентерококи є ефективними імуностимуляторами, що здатні підтримувати адекватний для нормальної роботи вродженого імунітету рівень цитокінів.

Основна причина антагоністичної активності ентерококів – їх здатність виробляти короткі пептиди – ентероцини. Ці пептиди, здатні при контакті з бактерією викликати ураження клітинної стінки з наступною загибеллю клітини [22].

Таким чином, є зрозумілим, що роль ентерококу в житті та забезпеченні здоров'я людини не є однозначною. Ці бактерії широко розповсюджені в природі, є представниками нормальної

мікрофлори людини та тварин, можуть в нормі зустрічатися в харчових продуктах, воді, рослинах. В той же час, деякі штами мікроорганізмів, набуваючи ряд ознак патогенності, можуть викликати інфекційні захворювання. Важливе значення для диференціювання патогенних та непатогенних ентерококів має лабораторне визначення генів, контролюючих синтез відомих факторів патогенності.

Слід наголосити, що ентерококи не часто є причиною інфікування у здорових осіб. Тільки при значному зниженні резистентності макроорганізму, особливо при травмах кишечника або сечостатевого тракту в результаті інструментальних досліджень, вони можуть проникати в стерильні за нормальних умов порожнини, органи та тканини з наступним запаленням.

Література

1. De Perio M.A. Risk factors and outcomes associated with non-Enterococcus faecalis, non-Enterococcus faecium enterococcal bacteremia / M.A. de Perio, P.R. Yarnold, J. Warren, [et al.] // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. – 2006. – 27(1). – P. 28-33.
2. Klibi N. Detection of virulence factors in high-level gentamicin-resistant Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium isolates from a Tunisian hospital. / N.Klibi, K.Ben Slama, Y.Sáenz [et al.] // Can. J. Microbiol. – 2007 – №53(3). – P. 372-379.
3. Long J.K. Daptomycin-resistant Enterococcus faecium in a patient with acute myeloid leukemia / J.K. Long, T.K.Choueiri, G.S.Hall, R.K.Avery, M.A. Sekeres // Mayo Clin. Proc. – 2005 – №80(9). – P.1215.
4. Coque T.M. Incidence of hemolysin, gelatinase-and aggregation substance among enterococci isolated from patients with endocarditis and other infections and from feces of hospitalized and community-based persons / T.M.Coque, J.E.Patterson, J.M.Steckelberg [et al.] // J. Infect. Dis. – 1995. – 171 (5). – P. 1223-1229.
5. Билимова С.И. Характеристика факторов персистенции энтерококков / С.И.Билимова // Журн. микробиол. – 2000. – №4. – С. 104-105.
6. Бондаренко В.М. «Острова» патогенности бактерий / В.М.Бондаренко // Журн. микробиол. – 2001. – №4. – С. 67-74.
7. Murray B.E. The life and times of the Enterococcus / B.E.Murray // Clin. Microbiol. – 1990 – №3. – P. 46-65.
8. Chang S. Infection with vancomycin-resistant Staphylococcus aureus containing the vanA resistance gene / S.Chang, D.M.Sievert, J.C.Hageman [et al.] // N Engl J Med. – 2003. – №348(14). – P. 1342-1347.
9. Sakka V. Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci / V.Sakka, S.Tsiodras, L.Galani [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2008. – №14(1). – P. 14-21.
10. Schmidt-Hieber M. Intensified strategies to control vancomycin-resistant enterococci in immunocompromised patients / M.Schmidt-Hieber, I.W.Blau, S.Schwartz [et al.] // Int J Hematol. – 2007. – №86(2). – P.158-162.
11. Габриэлян И.Н. Энтерококки как возбудители инфекционных послеоперационных осложнений / И.Н.Габриэлян, Е.М.Горская, Т.С.Спирина, Т.Б.Преображенская // Журн. микробиол. – 2007. – №4. – С. 50-53.
12. Butler K.M. Enterococcal infection in children / K.M.Butler // Semin Pediatr Infect Dis. – 2006. – №17(3). – P. 128-139.
13. Wiedemann I. The mode of action of the lantibiotic lactacin 3147 – a complex mechanism involving specific interaction of two peptides and the cell wall precursor lipid II / I.Wiedemann, T.Böttiger, R.Bonelli [et al.] // Mol. microbiol. – 2006. – №61 (2). – P.285-296.
14. Stevens M.P. Endocarditis due to vancomycin-resistant enterococci: case report and review of the literature / M.P.Stevens, M.B.Edmond // Clin Infect Dis. – 2005. – №41(8). – P.1134-1142.
15. McDonald J.R. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database / J.R. McDonald, L. Olaison, D.J.Anderson [et al.] // Am J Med. – 2005. – №118(7). – P.759-766.
16. Chatterjee I. The implications of enterococci for the intensive care unit / I.Chatterjee, J.R.Iredell, M.Woods [et al.] // Crit. Care Resusc. – 2007. – №9(1). – P.69-75.
17. Сидоренко С.В. Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов / С.В.Сидоренко // Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. – №5 (2). – С. 3-15.

18. Nallapareddy S.R. Molecular typing of selected Enterococcus faecalis isolates: pilot study using multilocus sequence typing and pulsed-field gel electrophoresis / S.R.Nallapareddy, R.W. Duh, K.V.Singh, B.E.Murray. // J. Clin. Microbiol. – 2002. – №40. – P.868–876.
19. Kolodjjeva V. Incidence of virulence determinants in enterococcal strains of probiotic and clinical origin. New Insights Into and Old Enemy./ V.Kolodjjeva, R.Yafaev, E.Yermolenko, A.Suvorov // J. Clin. Microbiol. – 2006. – P. 367–370.
20. Бондаренко В.М. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В.М.Бондаренко, Т.В.Мацулевич. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
21. Klein G. Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract / G.Klein // Int. J. Food Microbiol. – 2003. – №88 – P.123–131.

Реферат

ENTEROCOCCUS FAECALIS КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ПАТОГЕН В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ КОСТРИКОВА Ю.А.

Ключевые слова: энтерококк, факторы патогенности, резистентность, источник инфекции, группы риска

В статье представлены данные относительно особенностей развития инфекций в клинической практике врача интерниста, этиологическая роль в которых принадлежит энтерококку. Приводятся факторы патогенности микроорганизма, их роль в развитии патологии, факторы резистентности к антибиотикам, условия, при которых может развиться резистентность. Перечислены заболевания, обусловленные энтерококковой инфекцией, условия их возникновения. Выделены группы риска среди населения, факторы, влияющие на развитие инфекции. Показана физиологическая роль энтерококка в жизни человека. Продемонстрированы неоднозначные взаимосвязи макроорганизма с микроорганизмом.

Summary

ENTEROCOCCUS FAECALIS AS POTENTIAL INFECTIOUS PATHOGEN IN CLINICAL PICTURE OF INTERNAL MEDICINE Kostrikova Yu.A.

Key words: enterococcus, pathogen, drug resistance, source of infection, risk groups.

The article presents data about the characteristics of infection in the clinical practice of internist, where the etiological role belongs to enterococci. Pathogenicity factors, their role in the development of a disease, antibiotic resistance factors, the conditions under which resistance can develop are paid special attention on. We have listed the diseases caused by enterococci and their predisposing factors, as well as have identified the risk groups of population. Physiological role of enterococci in human life and ambiguous relationship between the host organism and the micro-organism have also been shown in the paper.

УДК:616-082:614.23/.25

Крекотень О. М.

ПРОБЛЕМНІ АСПЕКТИ МЕДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРАЦЮЮЧОЇ КОГОРТИ

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

У статті висвітлено проблеми медичного забезпечення працюючих за критеріями доступності та якості надання медичних послуг, звертання за медичною допомогою, спадкоємності між лікувальними закладами та ін.

Ключові слова: робітники, медичне забезпечення, профілактика.

Вступ

Проблемними питаннями профпатологічної служби в Україні є недосконалість законодавчо-правового забезпечення надання первинної та спеціалізованої медичної допомоги працюючому населенню, недостатність фінансування наукових розробок щодо вдосконалення діагностики, лікування, медичної профілактики професійних захворювань, прогнозування впливу, гігієнічного нормування і регламентування пріоритетних факторів ризику виробництва на здоров'я працюючих, а також незабезпеченість матеріально-технічної бази медичних установ відповідного профілю ускладнюють вирішення загальних проблем професійної патології [1-4].

Економічний збиток, пов'язаний з втратою трудового потенціалу, відшкодуванням компенсацій у зв'язку з втратою працездатності, медичними витратами на лікування та реабілітацію хворих, а також відтворенням робочої сили, ро-

бити проблему профілактики і ранньої діагностики професійних захворювань однією з пріоритетних у сфері медицини праці та системі охорони здоров'я як в Україні, так і на міжнародному рівні [1-2].

Професійна захворюваність формується тільки в системі «людина – умови праці» за рахунок впливу багатьох чинників на організм людини та іноді є вирішальною щодо можливості виникнення професійного захворювання.

В Україні набуто значного досвіду щодо вивчення дії небезпечних та шкідливих умов праці на здоров'я працюючих, наукового обґрунтування гігієнічних нормативів та регламентів; відпрацьовано процедуру встановлення зв'язку захворювання з умовами праці, проте рівень виявленої профзахворюваності в Україні в кілька разів нижче, ніж у розвинених країнах Європи (Данія, Швеція, Ісландія, Норвегія та інші), на повноту виявлення якої впливають різні системи медичного обслуговування працюючих, конфлікт інте-

ресів постраждалих та роботодавців, незацікавленість страхових компаній, непослідовність в діяльності фондів. Часто вирішальне значення має різниця в системах компенсацій за втрату працездатності та здоров'я внаслідок професійного захворювання. Звичайно ці питання є більш складними в країнах з перехідною економікою та в країнах, що розвиваються в порівнянні з США, Канадою, країнами ЄС та Японією [2, 3].

Дослідження глибинних причин усієї сукупності цих факторів є нагальною потребою через те, що лише інформація, яка відображає реальний стан профзахворюваності, може стати надійною основою державної політики планування медичного і соціального обслуговування працюючого населення [2].

Мета дослідження

Провести системний аналіз наукової літератури, законодавчої та нормативної бази вітчизняного та зарубіжного досвіду з питань медичного забезпечення працюючого населення за галузями, визначити основні проблеми та перспективи щодо їх вирішення.

Матеріали та методи дослідження

Систематичному огляду щодо даної проблематики підлягали 73 періодичних джерела, з них 49 - вітчизняних та 24 - іноземних, п'ять - авторефератів дисертацій (2 - кандидатських і 3 - докторських), дев'ять кандидатських (Україна, Росія) та вісім - докторських дисертацій (4 - вітчизняних, 3 - Росія, одна - Мінськ) з використанням аналітичного та бібліосемантичного методів дослідження.

Результати та їх обговорення

Загальновідомо, що неблагополуччя у сфері здоров'я, високі показники смертності працюючого населення є значущими чинниками, які гальмують розвиток держави і перешкоджають економічному зростанню, оскільки хворі люди мають менше можливостей для освітньо-професійної самореалізації, не можуть забезпечити високу продуктивність праці, працюючи, не мають змоги повноцінно виконувати свої трудові функції, а оплата листків непрацездатності та вихід на інвалідність потребують додаткових видатків коштів з бюджету. Тому будь-які економічні реформи в Україні не в змозі забезпечити нову якість економічного зростання в умовах, коли значна частина населення хвора, а третина з нього не доживає до завершення періоду трудової діяльності (65 років) [3-5].

За визначенням ВООЗ, сучасна система охорони здоров'я має забезпечувати доступність медичних послуг для тих, хто її найбільш потребує, характеризуватися високою якістю і безпечністю медичних послуг та забезпечувати максимально можливі результати для здоров'я на популяційному рівні. Сьогодні, за даними ВООЗ, система охорони здоров'я за умови її ефективної організації може забезпечити зниження рівня

загальної смертності населення віком до 75 років - на 23% у чоловіків і на 32% у жінок [4].

Можливості впливу системи охорони здоров'я на громадське здоров'я використовуються вкрай недостатньо, про що свідчать матеріали широкомасштабного дослідження запобіжної смертності в Україні, проведеного Українським центром соціальних реформ. Так, за період 1995-2006 років позитивна динаміка смертності серед населення працездатного віку цілком залежала від немедичної профілактики. Водночас смертність від причин, які можливо нейтралізувати діями системи охорони здоров'я не змінилася або навіть зросла. Відсутність, незважаючи на збільшення фінансування галузі, позитивної динаміки показників смертності від причин, на які охорона здоров'я, за умов своєчасної діагностики та якісного лікування, може впливати, свідчить, що вплив системи охорони здоров'я не лише не збільшується, а навіть зменшується [4].

За матеріалами низки досліджень, головною перешкодою для кращого функціонування системи охорони здоров'я в Україні є неефективність її структури на всіх рівнях системи медичного обслуговування, що заважає наданню медичних послуг, які відповідають потребам населення в медичній допомозі [4-7].

За даними соціологічних опитувань населення невдоволено якістю надання медичної допомоги і оцінили якість послуг як низьку, що в свою чергу обмежує можливості впливу на їх здоров'я [4, 6, 7].

Н. М. Орлова та В. Л. Корецький указують на те, що залишаються проблеми і з доступністю послуг лікарів. У трьох із семи домогосподарств хворі не мали змоги відвідати лікаря у разі потреби. У чотирьох з п'яти таких випадків опитані пояснили це високою вартістю послуг, у кожному десятому - відсутністю медичного спеціаліста потрібного профілю (у сільській місцевості - 16%), у кожному одинадцятому - занадто довгою чергою. Майже кожне п'яте домогосподарство, члени яких потребували, але не отримали медичної допомоги, повідомило про випадки недоступності для хворих членів родини необхідного лікування у стаціонарних лікувальних установах. Майже усі такі домогосподарства вказали, що вимушена відмова від належного лікування викликана занадто високою його вартістю [5].

Іншою серйозною проблемою, за даними соціологічного дослідження, проведеного у 2005р., є показник звертання за медичною допомогою: в країні кожен третій українець (33,1%) протягом року жодного разу не звертався до лікаря [7]. Це найвищий показник серед 24 європейських країн, що взяли участь в загальноєвропейському моніторинговому проекті «Європейське соціологічне дослідження».

Дослідження масштабів і мотивів відкладання звертань за медичною допомогою показало, що у разі захворювання 40,5% опитаних намага-

лись, за можливості, не звертатися до лікарів для отримання професійної медичної допомоги, 35,0% готові відкласти звертання за причинами високої вартості ліків, предметів домашнього використання і послуг охорони здоров'я [6].

Простежується взаємозв'язок відкладання звертання за медичною допомогою із незадоволеністю якістю медичного обслуговування. Населення України дуже критично оцінює стан національної охорони здоров'я – $2,82 \pm 2,11$ за 10-бальною шкалою [7].

Істотний вплив на частоту відкладання звертання за медичною допомогою внаслідок низької її якості мали такі причини: освіта, рівень доходів і тип поселення.

Частка городян, що звернулися, була вищою, ніж сільських жителів (відповідно 81,4 і 70,3%), що зумовлено як вищим рівнем економічного благополуччя міських жителів, так і кращою фізичною доступністю медичної допомоги в містах [6].

Введення на початку 1990-х рр. нових умов господарювання з використанням принципів ринкової економіки, недостатній об'єм фінансування територіальних програм державних гарантій забезпечення населення медичною допомогою, введення платних медичних послуг, поява лікувально-профілактичних установ з різними організаційно-правовими нормами негативним чином відбилися на здоров'ї більшості соціальних груп населення, зокрема осіб, що працюють в умовах постійної дії небезпечних і шкідливих виробничих чинників і хворих професійними захворюваннями [8].

У зв'язку з переходом вітчизняної охорони здоров'я на принцип фінансування одного мешканця, медичне обслуговування робітників промислових підприємств сьогодні перекладено на загальнолікарняну мережу. Практично припинили свою роботу медико-санітарні частини, що обслуговували робітників зайнятих у шкідливих і небезпечних умовах виробництва. Відбулось скорочення посад цехових лікарів і середнього медичного персоналу, втрачаються спеціальні знання і професійні навички медичних працівників. Дільничний лікар, на якого покладено медичне обслуговування робітників, не має відповідної підготовки з питань професійної патології і гігієни праці [9-11].

Серйозною залишається проблема якості проведення профілактичних медичних оглядів економічно активного населення. У кожного четвертого хворого хронічне профзахворювання діагностовано при зверненні за медичною допомогою. Зберігається висока частка хворих з профзахворюваннями, діагностованими на пізніх стадіях [8], що пов'язано, насамперед, зі скороченням на 60% медичних установ і на 25,0% чисельності медичного персоналу, діяльність яких спрямовувалась на надання медичної допомоги даній верстві населення, значним зменшенням (майже на 70%) медичних ресурсів для віднов-

лення та зміцнення здоров'я працівників [12,13].

Спадкоємність між стаціонарами міських лікарень та амбулаторно-поліклінічними відділеннями, медико-санітарними частинами, санаторіями-профілакторіями, цехами здоров'я здійснюється формально. Рекомендації лікарів стаціонарів виконуються лише в 25,0% випадків, в основному, з причини погано організованої співпраці між установами. Кількість випадків та тривалість загострень основної хвороби після виписки із стаціонару детерміновані частотою лікарських рекомендацій ($r_{xy} = -0,93$; $p < 0,05$) та повнотою проведення реабілітаційних заходів ($r_{xy} = -0,94$; $p < 0,05$) [12].

В умовах дефіциту ресурсів, скорочення використання безкоштовної медичної допомоги відбувається саме за рахунок осіб середнього працездатного віку (30-44 років). Представники цієї вікової групи частіше за інших вимушені неофіційно оплачувати лікувально-діагностичну допомогу – 24% проти 18,3% серед молоді ($t > 2$) і 19,7% серед осіб передпенсійного віку, сподіваючись отримати більш якісні медичні послуги. За даними ряду авторів, саме самотні працездатні респонденти вдаються до оплати медичних послуг частіше, ніж респонденти з інших демографічних груп [14].

Очевидно, що ризик смерті від запобіжних причин, особливо у хворих працездатного віку, безпосередньо пов'язано з доступністю й адекватністю медичної допомоги, в першу чергу її первинної ланки та застосуванні високих технологій у її наданні.

На сьогоднішній день мають місце досить відчутні руйнації сформованої і виправданої роками первинної медичної допомоги з профілактикою захворювань, що призвели до негативних тенденцій у стані здоров'я людей, насамперед продуктивної частки населення всіх регіонів країни, особливо жителів сільської місцевості [12].

Система надання медичної допомоги сільському населенню виявилася непередбаченою до соціально-економічних змін, що відбулися. За останнє десятиріччя на 1/3 скоротилася мережа дільничних лікарень, в яких сільське населення, як перший етап, отримувало загальнолікарняну допомогу. Цей процес не компенсувався достатньою мірою відповідним розвитком різних форм позалікарняної допомоги. До теперішнього часу залишається немало дільничних лікарень і амбулаторій, не укомплектованих лікарськими кадрами, що призводить до зниження рівня доступності лікарської допомоги для сільського населення [15].

У сільській місцевості реєструється надсмертність чоловіків працездатного віку, причинами якої є відсутність робочих місць на селі, незайнятість, пияцтво, алкоголізм. Значна частка сільського населення проживає в умовах нерозвинених транспортних комунікацій, у відсутності сучасних засобів зв'язку, що багато в чому пояснює низький рівень звернень до лікувально-

профілактичних установ. Звертання жителів села до установ охорони здоров'я в 2,5 рази нижче, ніж городян. Результати багатьох досліджень свідчать про низький рівень здоров'я сільського населення в цілому. При цьому воно істотно гірше за здоров'я міських жителів і має стійку тенденцію до погіршення, що виявляється зростанням загальної захворюваності [2, 6, 15].

Виявлено, що 13,9% населення працездатного віку сільської місцевості потребували медико-соціальної допомоги і соціальної підтримки, а саме на фінансову допомогу і лікарське забезпечення вказали більшість опитаних цього (80,9%) віку, що вказує на незадовільне вирішення вказаних питань. У цілому рівень потреби в медико-соціальному обслуговуванні складає 7 на 100 опитаних працездатного віку, зокрема 3 на 1000 опитаних потребували житла в установі соціального типу [15].

Висновки

У таких умовах стає особливо актуальною розробка обґрунтованої, відповідальної політики в галузях охорони здоров'я, соціального забезпечення, охорони праці щодо працюючої когорти, ключовим елементом якої є адекватне сучасним умовам формування концептуальних підходів до системи профілактики захворювань, травматизму та інвалідності [12] з урахуванням ступеня шкідливості виробничих чинників на основі сучасних уявлень теорії ризиків. Доцільними стають розробка ефективних шляхів удосконалення умов праці, методичних основ проведення медичних оглядів та використання інших сучасних системоутворюючих профілактичних заходів, як сукупності взаємопов'язаних послідовних методів та дій, спрямованих на отримання найбільш ефективних процесів та результатів з метою збереження та зміцнення здоров'я працюючих.

Література

1. Баранець А. В. Проблеми професійної патології та шляхи їх вирішення на сучасному етапі / А. В. Баранець, І. П. Лубянова //

Реферат

ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ РАБОТАЮЩЕЙ КОГОРТЫ

Крекотень Е. Н.

Ключевые слова: трудящиеся, медицинское обеспечение, профилактика.

В статье отражены проблемы медицинского обеспечения работающих за критериями доступности и качества предоставления медицинских услуг, обращения за медицинской помощью, преемственности между лечебными учреждениями и др.

Summary

PROBLEM ASPECTS OF MEDICAL CARE OF WORKING ADULTS

Krekoten O. M.

Key words: working adults, medical care, prevalence.

This article focuses on the estimation of the problems of the medical care for working adults by the criteria of the availability and quality of medical services, medical aid appealability, succession between medical establishments.

- Український журнал з проблем медицини праці. - 2009. - № 1. - С. 3-12.
2. Кундієв Ю. І. Порівняльна характеристика стану професійної захворюваності в Україні і світі / Ю. І. Кундієв, А. М. Нагорна, Л. О. Добровольський // Український журнал з проблем медицини праці. - 2009. - № 2. - С. 3-11.
3. Медведовська Н. В. Сучасний стан здоров'я населення працездатного віку в Україні / Н. В. Медведовська // Україна. Здоров'я нації. - 2010. - № 2. - С. 24-33.
4. Лехан В. М. Стратегія розвитку системи охорони здоров'я: український вимір / В. М. Лехан, Г. О. Слабкий, М. В. Шевченко // Україна. Здоров'я нації. - 2010. - № 1. - С. 5-14.
5. Орлова Н. М. До проблеми забезпечення доступності медичної допомоги / Н. М. Орлова, Корецький В. Л. // Україна. Здоров'я нації. - 2010. - № 4. - С. 60-64.
6. Лехан В. М. Нерівність у доступності медичної допомоги для населення України / В. М. Лехан, Л. В. Крячкова // Україна. Здоров'я нації. - 2009. - № 1 - 2. - С. 148-152.
7. Затраты и ресурсы домохозяйств. Самооценка населения состояния здоровья и уровня доступности отдельных видов медицинской помощи: материалы Госкомстата Украины // Рабочие материалы проекта «Ukraine. National Health Accounts 2003-2004». - К., 2007.
8. Петручук О. Е. Структура профессиональной заболеваемости экономически активного населения г. Казани и организация контроля за проведением предварительных и периодических медицинских осмотров / О. Е. Петручук, Р. И. Алявудинов, В. М. Подольский // Общественное здоровье и профилактика заболеваний. - 2004. - № 6. - С. 10-17.
9. Крекотень О. М. Інтегрована профілактика на всіх рівнях – основна мета попередження інвалідності працівників / О. М. Крекотень // Український науково-медичний молодіжний журнал. - 2010. - № 4. - С. 32-34.
10. Асаенко И. С. Научное обоснование и разработка современной системы управления профилактикой заболеваемости промышленных рабочих : дис... д-ра мед. наук : 14.00.33 / И. С. Асаенко. - Минск, 1992. - 424 л.
11. Кочін І. В. Наукове обґрунтування соціально-гігієнічних аспектів системи збереження і відтворення стану здоров'я працівників промисловості (на прикладі коксової і хімічної промисловості) : дис... д-ра мед. наук : 14.02.10 / І. В. Кочін. - Запоріжжя, 1995. - 574с.
12. Лучкина В. В. Медико-социальное состояние лиц трудоспособного возраста, имеющих хронические заболевания, и совершенствование системы их реабилитации (на примере Читинской обл.) : дис... канд. мед. наук : 14.00.33 / В. В. Лучкина - Красноярск, 2009. - 131 с.
13. Крекотень О. М. Медико-соціальні проблеми економічно активного населення України / О. М. Крекотень // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я. - 2010. - № 4. - С. 64-66.
14. Єрошкіна Т. В. Наукові основи системи охорони здоров'я працівників промислових підприємств : автореф. дисертації ... доктора медичних наук : 14.00.33 / Дніпропетровськ, 1993. - 48 с.
15. Паскаль А. В. Инновационные подходы к проблеме формирования системы медико-социальной помощи жителям села / А. В. Паскаль // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2006. - № 5. - С. 38-40.

УДК: 616-002.5-08:612.118.22-053.2

Рикало Н.А., Андрощук О.В.

МЕХАНІЗМИ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ НА ТЛІ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ І ДОРОСЛИХ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

В огляді представлені дані літератури про поширення туберкульозу в Україні, фармакотерапії захворювання і побічні ефекти основних антимікобактеріальних препаратів. Розглянуті механізми розвитку та проявів гепатотоксичної, кардіотоксичної та нефротоксичної дії протитуберкульозних препаратів у дітей і дорослих.

Ключові слова: протитуберкульозні препарати, токсичність, патогенез.

Робота виконується згідно НДР кафедри патофізіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, № держреєстрації – 011U008679

В сучасних умовах туберкульоз став глобальною, а в Україні – національною проблемою внаслідок ризикової екологічної ситуації, нестабільності умов, збільшенням ризику у зв'язку з розповсюдженням ВІЛ-інфекції, міграцією населення та зростанням частоти полі- та мультирезистентного туберкульозу. За оцінками ВООЗ у період між 2000 і 2020 роками майже 1 млрд. людей буде інфіковано, 200 мільйонів захворіє і 35 мільйонів помре, якщо контроль над епідемією не буде посилений [2, 25].

Підвищення захворюваності серед дорослого населення спричинило ріст інфікування та захворюваності на туберкульоз серед дитячого населення, яка за період з 1991 до 2010 рік зросла в 1,5 рази. Серйозною медико-біологічною проблемою залишається в країні захворюваність осіб молодого віку, у тому числі студентів. Елементи соціальної дезадаптації, підвищення учбового навантаження у поєднанні з фізіологічними та психологічними особливостями сприяють розвитку туберкульозу та ускладнюють раннє виявлення захворювання [42].

З моменту появи перших протитуберкульозних препаратів (ПТП) в 50-х роках ХХ ст. і по сьогоднішній час накопичений значний досвід по застосуванню ПТП в усьому світі, у тому числі в Україні, що дозволило визначити основні принципи лікування туберкульозу – хіміотерапія повинна бути індивідуальною, контрольованою, комбінованою, тривалою, безперервною [24].

В зв'язку з певними особливостями проявів туберкульозної інфекції в дитячо-підлітковому віці методики лікування значно відрізняються від загальноприйнятих режимів у дорослих. Перш за все, це пов'язано з віковими особливостями, переважним ураженням лімфатичної системи, недостатньою досконалістю імунної системи, органів травної та ендокринної систем. Головною відмінністю дитячого організму від дорослого слід вважати постійну зміну фізіологічних процесів, які визначають характер фармакодинаміки та фармакокінетики антимікобактеріальних препаратів. Вік дитини впливає на абсорбцію, розподіл, метаболізм, екскрецію всіх без винятку лікарських препаратів, у тому числі і антимікобактеріальних [22]. Необхідність інтенсивної терапії на початковому етапі лікування, крім високої ефективності, обумовлена виникненням резистентності МБТ до антимікобактеріальних препаратів. При-

значення одночасно декількох ПТП дозволяє подолати можливу лікарську стійкість, оскільки у кожній популяції є певна кількість мікобактерій, які первинно стійкі по відношенню до хіміопрепаратів. Застосування стандартних режимів хіміотерапії на сучасному етапі з використанням 4-6 ПТП в різних комбінаціях у переважній частині хворих призводить до виникнення лікарських ускладнень, що пов'язано з побічною дією антибіотиків і лежить в основі недостатньої ефективності хіміотерапії [13].

Побічні реакції ПТП можуть проявлятися в двох формах: алергічної і токсичної. Інколи розрізнити такі реакції досить складно, в цих випадках їх відносять до токсико-алергічних. Цей розділ має умовний характер, достатньо зручно для визначення методів діагностики, профілактики та лікування побічних реакцій. Побічні реакції алергічного походження мають однотипні клінічні прояви незалежно від хімічної природи ПТП, побічні реакції токсичного ґенезу пов'язані вибіркоким впливом ПТП на функцію різних органів і систем організму. В цілому всі токсичні реакції можна поділити на гепатотоксичні, нефротоксичні, ототоксичні, нейротоксичні, розлади функції травного тракту, серцево-судинної і кровотворної систем. Окрім загальної токсичної дії, деякі ПТП володіють специфічними ефектами [18].

Значну групу побічних реакцій складають ускладнення токсичного характеру, які обумовлені як самими ПТП, так і продуктами їх розпаду. Розвиток токсичних ускладнень залежить від дози і тривалості застосування ПТП, від характеру їх інактивації й елімінації, від функціонального стану основних ланок дезінтоксикаційної системи організму. Як правило, вони мають органний характер і виникають або внаслідок подразнючого чи некротизуючого впливу на внутрішні органи і системи, або при прямій фармакологічній дії на обмінно-ферментативні процеси. Органні ураження виникають в основному в тих випадках, коли існує характерна для даного препарату токсична дія на конкретні органи, де переважно відбувається метаболізм ксенобіотика. Клінічні прояви токсичних реакцій в значній мірі залежать від хімічної структури препаратів, що в певній мірі обумовлює їх органоспецифічність [14].

На сучасному рівні знань патогенезу побічної дії ПТП можна виділити наступні форми токсичних побічних реакцій: токсико-органні (ураженні

органів і тканин – печінки, нирок, нервової, серцево-судинної та інших систем) і токсико-метаболічні (загальні реакції організму, пов'язані з порушенням обміну ферментів, мікроелементів, вітамінів, гормонів і т.п.). В залежності від ступеню токсичності ПТП дещо відрізняються між собою, але всі вони відносяться до категорії ліків з помірним впливом на організм хворого [15].

Токсико-алергічні реакції є тяжким ускладненням хіміотерапії хворих на туберкульоз, оскільки в процес втягуються різні органи і системи, зокрема серцево-судинна система. Побічні явища негативно відображаються на діяльності серця, викликаючи тахікардію, гіпотонію, а також пошкодження міокарда [19]. Порушення адаптації і зниження реактивності організму, вік за 45 років, супутня патологія, включаючи патологію з боку серцево-судинної системи, створюють благоприємні умови для розвитку кардіотоксичних реакцій на ПТП [32]. Певне значення має і той факт, що безпосередньо туберкульозний процес впливає на стан системи кровообігу – як специфічні ураження серця і судин, так і функціональні розлади, зумовлені неспецифічними захворюваннями і туберкульозною інтоксикацією. Найчастішими ускладненнями туберкульозу легень з боку серцево-судинної системи є хронічне легеневе серце, міокардіодистрофії, значно рідше констатовані випадки підгострого легеневого серця, токсичного міокардиту, злукового перикардиту [39].

Клінічно побічні реакції ПТП з боку серцево-судинної системи проявляються у вигляді міокардіодистрофії, прогресуванні ішемічної хвороби серця і артеріальної гіпертензії, що пов'язано з інгібуванням мембранних «іонних» насосів. Ведучими патогенетичними факторами розвитку кардіотоксичних реакцій на ПТП у хворих на туберкульоз є гіпоксія, виражена активація процесів вільно-радикального окиснення, ендогенна інтоксикація, дисфункція вегетативної нервової системи, що супроводжується симпатикотонією. Серед біохімічних показників наявне підвищення вмісту в плазмі крові кардіоспецифічних ферментів – аспартатамінотрансферази, креатинфосфокінази [16].

У дітей, хворих на туберкульоз, кардіотоксична дія ПТП на серцево-судинну систему у більшості випадків спричинює розвиток токсичної міокардіодистрофії, рідше – токсичного міокардиту, у розвитку яких причиною є одночасне призначення ізоніазиду, рифампіцину і піразинамиду [26].

Нирки часто залучаються до патологічного процесу при туберкульозі як у зв'язку з розвитком основного захворювання, в тому числі і нефротуберкульозу, так і в процесі його лікування [8]. Серед всіх ПТП виразною нефротоксичністю володіють аміноглікозиди (стрептоміцин, канаміцин, амікацин), рифампіцин, піразинамід [34]. Нефротоксичність аміноглікозидів виникає вна-

слідок ураження епітелію проксимальних каналців і проявляється сповільненням клубочкової фільтрації з формуванням неолігурічної ниркової недостатності. Стрептоміцин накопичується в корковому шарі нирок і зв'язується з фосфоіонітидами клітинних мембран в проксимальних каналцях, пригнічуючи функцію ряду ферментів (Na^+ , K^+ -АТФази, простагландинсинтетази, дихальних ферментів мітохондрій та ін.) [30]. Це, в свою чергу, призводить до порушення екскреторної функції нирок (зниження швидкості клубочкової фільтрації, концентраційної здатності нирок та реабсорбції води, пригніченню натрій-залежних процесів амоніо- та ацидогенезу), підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи із прискоренням продукції вільного окиспроліну плазми крові [10].

Комплексне застосування рифампіцину, ізоніазиду, піразинамиду, етамбутолу супроводжується розвитком гепаторенального синдрому, ураження нирок при цьому характеризується незначною азотемією, протеїнурією, зниженням швидкості клубочкової фільтрації, помірним збільшенням діурезу і гіпостенурією. На фоні медикаментозного гепаторенального синдрому розвивається оксидативний стрес із зменшенням можливостей активності ферментів антиоксидантного захисту. Комплексне введення ПТП супроводжується також дистрофічними змінами епітелію проксимальних каналців і реакцією інтерстиціальної тканини, що може призвести до розвитку інтерстиціального нефриту [5].

Антибактеріальна протитуберкульозна терапія посилює розвиток дисбіозу, сприяє алергізації макроорганізму і токсичному ураженню гепатоцитів, тим самим різко зменшуючи детоксикаційні властивості печінки [21, 22]. Найчастіше розвиток медикаментозних гепатитів (МГ) пов'язують із застосуванням ізоніазиду, рифампіцину, етіонамиду, піразинамиду [20]. Прикладом лікарських засобів, що не проявляють самостійної гепатотоксичності, але утворюючи в процесі метаболізму небезпечних для клітин субстанцій, може слугувати ізоніазид. Багато дослідників пов'язує гепатотоксичну дію ізоніазиду з його здатністю виступати індуктором цитохрому Р-450 2E1. Збільшення вмісту системи цитохром Р450 в результаті індукції призводить до підвищення вироблення токсичних метаболітів (ацетилізоніазиду, гідразину, моноацетилгідразину), в утворенні яких провідну роль відіграють печінкова N-ацетилтрансфераза та цитохром Р450 2E1 [43]. Збільшення активності моноацетилгідразину шляхом N-гідроксилювання супроводжується утворенням ацетильного радикалу й ацетилкарбонієвого іону. Метаболізм ацетилгідразину за участю мікросомальних монооксигеназ викликає гепатотоксичну дію внаслідок ковалентного зв'язування ацетильних груп з білками печінки [1, 36].

Гепатотоксична дія рифампіцину пов'язана з індукцією ферментів системи цитохрому Р450

ЗА4 [37]. Дефіцит глутатіону в печінці, що виникає при цьому, обумовлює порушення реакції транссульфінування, зниження стійкості гепатоцитів до дії продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що накопичуються в результаті окислювального стресу. Рифампіцин нерідко викликає холестази, інгібування АТФ-залежних транспортних механізмів, зниження функції білків-транспортних органічних аніонів і жовчних кислот, Р-глікопротеїну, порушення гомеостазу кальцію [41].

В результаті досліджень проведених з піразинамідом, як модельним індуктором цитохрому Р450 2Е1, показано, що індукція мікросомальних монооксигеназ може бути причиною гіперпродукції вільних радикалів та активних форм кисню, які ініціюють ланцюгові реакції окиснення мембранних ліпідів та створюють передумови для розвитку окисного стресу, що, в свою чергу, призводить до численних структурно-функціональних порушень в клітинах [9].

Антибіотики, що сприяють індукції мікросомальних ферментів, можуть потенціювати дію іншого препарату. Так, особливий ризик розвитку МГ виникає при комбінованому застосуванні тубулоstaticів – рифампіцину й ізоніазиду [40]. При цьому МГ виникають у 5-8% випадків, тоді як при монотерапії рифампіцином – у 0,3 %, ізоніазидом – у 1,2 % випадків [27]. Токсична дія ізоніазиду посилюється при одночасному прийомі його з етанолом, при поєднанні його з рифампіцином і піразинамідом одночасно, а також у людей з високою активністю ферменту М-ацетилтрансферази [38].

Пряме токсичне ушкодження гепатоцитів великою кількістю токсичних субстанцій і високо-реактивних молекул, які утворюється з участю ензиматичної системи цитохрому Р-450, посилює ПОЛ в мембранах, що супроводжується підвищенням їх проникності, дисбалансом клітинних іонів, зниженням рівня АТФ, порушенням життєво важливих функцій і розвитком некрозу клітин. Даний механізм цитолізу гепатоцитів лежить в основі більшості гострих і хронічних МГ, в тому числі і обумовлених дією ПТП [11, 28]. Продукти ПОЛ мембранотоксичні, деформуючи мембрани гепатоцитів, вони порушують їх осмотичну резистентність і електричний потенціал, окиснюють тіолові сполуки і SH-групи білків мембран, розривають нуклеїнові кислоти, денатурують білки, пошкоджують амінокислоти, вітаміни, сприяють деградації макромолекул сполучної тканини [4,7]. Дисбаланс в рівновазі між процесами ПОЛ і системою антиоксидантного захисту при МГ внаслідок гепатотоксичної дії ПТП характеризує нагромадження первинних (дієнові кон'югати, гідроперекис ліпідів) і вторинних (малоновий діальдегід) продуктів ПОЛ, зменшення загальних ліпідів крові, зниження рівня вітаміну А та Є, підвищення показника перекисного гемолізу еритроцитів, що свідчить про метаболічні порушення у хворих [31, 35]. У хворих

на туберкульоз легень з токсичними побічними реакціями на ПТП було встановлено значне зниження активності окислювально-відновлювальних ферментів сукцинатдегідрогенази і альфа-гліцерофосфатдегідрогенази, що свідчить про зниження ефективності енергоутворення в клітинах, і тим самим посилює субтоксичну і токсичну дію ПТП [29]. Дослідження активності антиоксидантного ферменту каталази показали, що введення ізоніазиду протягом 30 днів викликає пригнічення активності каталази мікросомальної фракції печінки щурів, що свідчить про здатність ізоніазиду при його тривалому застосуванні пригнічувати стійкість клітинних мембран до дії вільних радикалів [6]. Активацію процесу ліпідної пероксидації, що супроводжує медикаментозний ізоніазидовий гепатит, характеризують зміни складу жирних кислот за рахунок збільшення вмісту пальмітинової жирної кислоти на 30 % і стеаринової жирної кислоти на 80%, що свідчить про накопичення лізоформ ліцитинової фракції фосфоліпідів печінки щурів [17].

Маркерами цитолізу гепатоцитів і холестази, що лежить в основі МГ при застосуванні ПТП, є підвищення рівня аланінової і аспарагінової амінотрансфераз (АСТ і АЛТ), холестерину, тригліцеридів, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) і загального білірубину з переважанням кон'югованих фракцій [23]. В залежності від переважання цитолітичного чи холестатичного механізму ураження печінки можна виділити три біохімічні варіанти МГ гепатиту у дітей, викликаного ПТП: ізольований холестатичний (підвищення прямого білірубину, лужної фосфатази, ГГТП), ізольований цитолітичний (підвищення активності АСТ, АЛТ) і змішаний, останній зустрічається з найбільшою частотою (63,6%) [3].

Встановлено, що у хворих на туберкульоз з виразними симптомами інтоксикації і порушеннями гепатобіліарної системи має місце порушення білкового обміну, а саме зниження загального рівня амінокислот, загального білку, підвищення вмісту аміаку. Аміак є одним із кінцевих продуктів обміну амінокислот, біля 60% його синтезується у нирках, а знешкодження токсичного впливу здійснюється печінкою. Зниження інтенсивності знешкодження призводить до посилення явищ інтоксикації [33]. Проявом цитолізу гепатоцитів внаслідок катаболізму нуклеїнових кислот за рахунок розпаду ядер гепатоцитів може бути також збільшення рівня сечової кислоти [12].

Отже, проблема медикаментозного ураження внутрішніх органів на тлі тривалого застосування ПТП є надзвичайно актуальною, особливо у XXI ст.

Перспективи подальших розробок

Вивчення вікових особливостей впливу ПТП із гепато-, кардіо- та нефротоксичними ефекта-

ми дозволить дослідити механізми ушкодження внутрішніх органів та розробити нові принципи адекватної патогенетичної терапії даної патології.

Література

- Бережна Л. Г. Роль індукції цитохрому Р-450 2Е1 в патогенезі гепатотоксичності ізоніазиду : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец.14.03.06 «Токсикологія» / Л. Г. Бережна. – К., 2006. – 20 с.
- Білогорцева О. І. Епідеміологічна ситуація з дитячого туберкульозу в Україні та завдання педіатричної та фтизіатричної служб щодо удосконалення протитуберкульозної роботи серед дітей / О. І. Білогорцева // Современная педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 22-26.
- Борзакова С. Н. Вирусные и лекарственно-индуцированные поражения печени у детей, больных туберкулезом органов дыхания : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец.14.01.16 «Фтизиатрия» / С. Н. Борзакова. – М., 2010. – 23 с.
- Буевров А. О. Патогенетические подходы к лечению лекарственных поражений печени [Електронний ресурс] / А. О. Буевров // Гастроэнтерология. – 2008. – № 1. – Режим доступу до сайту: <http://com-med.ru/magazines/magazines/cm/gastro/article/15802>
- Мондодоев А. В. Влияние «Нефрофита» на течение гепаторенального синдрома, вызванного комплексом противотуберкулезных препаратов / А. Г. Мондодоев, Е. А. Абгалдаева, С. В. Лемза, С. М. Николаев // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 6. – С. 36-39.
- Голубева М. Г. Фармакотерапевтична ефективність амізону при експериментальних токсичних гепатитах : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец.14.03.05 «Фармакологія» / М. Г. Голубева. – К., 2005. – 23 с.
- Гриднев О. Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка / О. Є. Гриднев // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 5 (25). – С. 80-83.
- Добрик О. О. Діагностичне значення методу «сухої хімії» у дитячій нефрології / О. О. Добрик, А. А. Мальська, Г. І. Гавло, Л. М. Романчук // Современная педиатрия. – 2009. – № 6 (38). – С. 130-133.
- Коваленко В. М. Вплив індукції цитохрому Р-450 2Е1 пазинамідом на біохімічні та гістоморфологічні показники печінки щурів [Електронний ресурс] / В. М. Коваленко, Г. М. Шахметова, Л. Б. Бондаренко // Сучасні проблеми токсикології. – 2006. – №3. – Режим доступу до журн.: http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2006/06_3_5.htm.
- Кузьмін М. М. Лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, ускладнений реальною дисфункцією : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец.14.01.26 «Фтизіатрія» / М. М. Кузьмін. – К., 2006. – 23 с.
- Яковенко Э. П. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение / Э. П. Яковенко, А. В. Яковенко, И. П. Солуянова [и др.] // Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С. 16-20.
- Суханов Д. С. Лечение гепатоксических осложнений противотуберкулезной терапии сульфатсодержащими препаратами / Д. С. Суханов, А. К. Иванов, М. Г. Романцов, А. Л. Коваленко // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 6. – С. 22-25.
- Мишин В. Ю. Лечение больных туберкулезом легких : учеб. метод. пособие для врачей / Мишин В. Ю. – М. : МГМСУ, 2006. – 132 с.
- Мишин В. Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких / Мишин В. Ю. – М. : МИА, 2007. – 248 с.
- Мишин В. Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии / Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. – М. : Компьютер-бург, 2004. – 208 с.
- Мордык А. В. Кардиотоксические реакции при химиотерапии туберкулеза: клинические проявления, патогенез / А. В. Мордык, В. Т. Долгих // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 11. – С. 43-48.
- Ніцак О. В. Корекція ліпідних порушень при експериментальній патології печінки за допомогою напонапрепаратів оксиду кремнію / О. В. Ніцак, Т. С. Брюзгіна, І. С. Чекман // Вісник проблем біології і медицини. – 2008. – № 4. – С. 77-80.
- Фещенко Ю. І. Оцінка значущості побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні туберкульозу / Ю. І. Фещенко, С. О. Черенко, В. І. Мальцев [та ін.] // Український медичний часопис. – 2008. – № 3. – С. 117-125.
- Пятночка І. Т. Серцево-судинна система при побічних реакціях у процесі хіміотерапії хворих на туберкульоз легень / І. Т. Пятночка, С. І. Корнага // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 3. – С. 37-40.
- Анісімова С. І. Роль індукції цитохрому Р-450 2Е1 в реалізації токсичної дії протитуберкульозних засобів у печінці / С. І. Анісімова, Г. М. Шахметова, Л. Б. Бондаренко [та ін.] // Укр. біох. журн. – 2010. – Т. 82, № 4 (дод. 2). – С. 40.
- Скрипник И. Н. Эссенциальные фосфолипиды в лечении и профилактике медикаментозных поражений печени / И. Н. Скрипник // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 4 (48). – С. 60-63.
- Соловьева И. В. Совершенствование алгоритма лечения туберкулеза у детей / И. В. Соловьева, И. В. Белова, Н. В. Васильева [та ін.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2011. – № 1. – С. 22-25.
- Суханов Д. С. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремасола, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование) / Д. С. Суханов, Т. И. Виноградова, Заболотных Н. В. [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – Т. 58, № 1/2. – С. 13-17.
- Костроміна В. П. Сучасні концепції хіміотерапії туберкульозу у дітей / В. П. Костроміна, О. В. Деркач, О. О. Речкіна, О. І. Білогорцева // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 2. – С. 96-99.
- Тодоріко Л. Д. Особливості епідемії туберкульозу на сучасному етапі / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, №4. – С. 171-174.
- Мордык А. В. Частота неблагоприятных реакций химиопрепаратов при лечении туберкулеза у детей и подростков с выделением доли кардиотоксических реакций и факторы, влияющие на их развитие / А. В. Мордык, М. А. Плеханова, Е. А. Мерко, Е. С. Колташева // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 1. – С. 39-43.
- Швец Н. И. Лекарственные поражения печени, связанные с приемом антибиотиков / Н. И. Швец, Т. М. Бенца // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 3. – С. 43-49.
- Шульпекова Ю. О. Лекарственные поражения печени / Ю. О. Шульпекова // Врач. – 2010. – № 7. – С. 13-18.
- Byrne S. T. Activity of ketoconazole against Mycobacterium tuberculosis in vitro and in the mouse model / S. T. Byrne, S. M. Denkin, P. Gu [et al.] // Journal of Medical Microbiology. – 2007. – V. 56. – P. 1047-1051.
- Peloquin C. Aminoglycoside Toxicity. Daily versus Thrice-Weekly Dosing for Treatment of Mycobacterial Diseases / C. Peloquin, S. E. Berning, A. T. Nitta [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2004. – V. 38. – P. 1538-1544.
- Saukkonen J. J. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy / J. J. Saukkonen, D. L. Cohn, R. M. Jasmer [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2006. – V. 174. – P. 936-952.
- Bukhman G. Cardiovascular Disease and Global Health Equity / G. Bukhman, A. Kidder // American Journal of Public Health. – 2008. – V. 98, № 1. – P. 44-54.
- Clay A. S. Hyperammonemia in the ICU / A. S. Clay, B. E. Hainline // Chest. – 2007. – V. 132. – P. 1368-1378.
- Bassetti M. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections / M. Bassetti, E. Repetto, E. Righi [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2008. – V. 61. – P. 417-420.
- Dostalek M. Development of Oxidative Stress by Cytochrome P450 Induction in Rodents Is Selective for Barbiturates and Related to Loss of Pyridine Nucleotide-dependent Protective Systems / M. Dostalek, K. D. Hardy, G. L. Milne [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 2008. – V. 283, № 25. – P. 17147-17157.
- Richards V. E. Hepatic Gene Expression and Lipid Homeostasis in C57BL/6 Mice Exposed to Hydrazine or Acetylhydrazine / V. E. Richards, B. Chau, M. R. White, C. A. McQueen // Toxicological Sciences. – 2004. – V. 82. – P. 318-332.
- Rana R. Hepatocyte Nuclear Factor 4α Regulates Rifampicin-Mediated Induction of CYP2C Genes in Primary Cultures of Human Hepatocytes / R. Rana, Y. Chen, S. S. Ferguson [et al.] // Drug Metabolism and Disposition. – 2010. – V. 38, № 4. – P. 591-599.
- Chang K. C. Hepatotoxicity of Pyrazinamide / K. C. Chang, C. C. Leung, W. W. Yew [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – V. 177. – P. 1391-1396.
- Klote M. M. Risk factors for Mycobacterium tuberculosis in US chronic dialysis Patients / M. M. Klote, L. Y. Agodoa, K. C. Abbott // Nephrology Dial Transplant. – 2006. – V. 21. – P. 3287-3292.
- Sharma S. K. Of 3 Different Reintroduction Regimens of Antituberculosis Drugs after Development of Antituberculosis Treatment-Induced Hepatotoxicity / S. K. Sharma, R. Singla, P. Sarda [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2010. – V. 50. – P. 833-839.
- Sousa M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug interactions involving rifampicin, rifabutin and antimalarial drugs / M. Sousa, A. Pozniak, M. Boffito // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2008. – V. 62. – P. 872-878.
- Swaminathan S. Pediatric Tuberculosis: Global Overview and Challenges / S. Swaminathan, B. Rekha // Clinical Infectious Diseases. – 2010. – V. 50. – P. 184-194.
- Poloyac S. M. The effect of isoniazid on CYP2E1- and CYP4A-mediated hydroxylation of arachidonic acid in the rat liver and kidney / S. M. Poloyac, M. A. Tortorici, D. I. Przychodzin, R. B. Reynolds // Drug Metabolism and Disposition. – 2004. – V. 32, № 7. – P. 727-733.

Реферат

МЕХАНИЗМИ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ НА ФОНЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Рыкало Н.А., Андрощук О.В.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, токсичность, патогенез.

В обзоре представлены данные литературы о распространенности туберкулеза в Украине, фармакотерапии заболевания и побочных эффектов основных антимикобактериальных препаратов. Рассмотрены механизмы развития и проявлений гепатотоксического, кардиотоксического и нефротоксического действия противотуберкулезных препаратов у детей и взрослых.

Summary

MECHANISMS OF TOXIC INJURY OF INTERNAL ORGANS UNDER ANTI-TUBERCULOUS THERAPY IN CHILDREN AND ADULTS

Rikalo N.A., Androshchuk O.V.

Key words: antituberculous drugs, toxicity, pathogenesis.

This review presents the literature data about the prevalence of tuberculosis in Ukraine, pharmacotherapy of the disease and side effects of main antimycobacterial drugs. Much attention is paid to the mechanisms of the development and manifestations of hepatotoxicity, cardiotoxicity and nephrotoxicity of antituberculous drugs in children and adults.

УДК: 616-002.5-08:612.117-053.2

Рикало Н.А., Гумінська О.Ю.

ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ НА ТЛІ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

В огляді представлений аналіз сучасної літератури з питань впливу протитуберкульозних препаратів на функціональний стан імунної системи. Описаний взаємозв'язок між медикаментозним гепатитом та формуванням імуносупресії у пацієнтів різного віку.

Ключові слова: протитуберкульозні препарати, токсичний гепатит, тимус, підлітки.

Робота виконується згідно НДР кафедри патофізіології ВНМУ ім М.І. Пирогова № держреєстрації – 0111U008679

Протягом останніх 15 років на території України склалась вкрай небезпечна епідемічна ситуація щодо туберкульозу. Загальне сумарне погіршення здоров'я населення та складна економічна ситуація в країні та світі в цілому призвела до загострення питань боротьби з туберкульозом [20,32, 40].

ВООЗ оголосила туберкульоз хворобою глобального масштабу. З 1995 року в Україні зареєстрована епідемія туберкульозу, що продовжує набувати негативних тенденцій [20, 32, 40, 47].

Особливої уваги потребує питання дитячої захворюваності на туберкульоз. Згідно рекомендацій ВООЗ, країна вважається благополучною щодо туберкульозу, якщо її дитяче населення віком від 1 до 14 років інфіковане мікобактеріями туберкульозу не більше ніж у 1% випадків із щорічним приростом близько 0,1%, в Україні приріст досягає 2,5% на рік [4, 40, 47].

Вкрай складна ситуація з дитячим та підлітковим контингентами в контексті захворюваності на туберкульоз є прямим віддзеркаленням стану здоров'я дітей, наслідком глобальних соціально-економічних, медичних та екологічних проблем держави та світової спільноти [4, 47].

Внаслідок фізіологічних особливостей дитячого організму, у нього обмежений діапазон адаптаційних реакцій та підвищена чутливість до різного роду екзо- чи ендогенних впливів. Саме діти першими реагують на соціально-

економічне неблагополуччя, а їх здоров'я - своєрідний індикатор епідемічного стану суспільства [4, 32, 47].

Ряд авторів [14, 15, 16, 18, 43] пов'язують захворюваність на туберкульоз зі зниженням природної опірності організму та зниженням набутого протитуберкульозного імунітету (після вакцинації або спонтанного інфікування). В основі природної опірності лежать, в першу чергу, неімунологічні механізми: захисна бар'єрна дія неушкодженої шкіри та слизових оболонок, фізико-хімічні особливості тканин, антимікробні гуморальні чинники. В подальшому в реалізації імунної відповіді беруть участь різноманітні клітинні елементи (лімфоцити, фагоцити, еозинофіли, базофіли, тромбоцити, ендотеліоцити, епітеліоцити, фібробласти та ін.) та гуморальні фактори. Останнім часом зростає зацікавленість клітинами, які раніше не вважали імунокомпетентними: ендотеліоцитам, епітеліоцитам та фібробlastам, які є джерелом цитокінів та медіаторів, і таким чином забезпечують клітинну взаємодію [7, 28].

Слід звернути увагу, що окрім цитокінів, синтезованих імунокомпетентними клітинами, регулюючи вплив на імунну відповідь здійснюють продукти секреції клітин ендокринної та нервової тканин (нейропептиди, ростові фактори, медіатори) [43].

Хронічний туберкульозний процес призво-

дить до порушення повноцінної імунної відповіді [38]. У більшості хворих на туберкульоз виявляється вторинна імунна недостатність, в тому числі й індукована мікобактеріями туберкульозу [15, 16]. Зміни клітинного та гуморального набутого імунітету сполучаються зі змінами природного імунітету, але слід відмітити, що частіше при туберкульозі має місце недостатність саме Т-ланки лімфоцитів різного ступеня виразності [14, 15, 16, 18].

За літературними джерелами [14, 15, 28, 29, 41] при туберкульозній інфекції спостерігають зміни імунітету відповідно до клінічної форми туберкульозу: при вогнищевій формі спостерігається пригнічення специфічного гуморального імунітету, рівень специфічних протитуберкульозних Ig G, A, M помірно знижений, а рівень Ig E – достовірно знижений; при інфільтративній формі, наприклад, виявлено підвищення специфічного протитуберкульозного Ig G, загальних Ig G та E та підвищення рівня активованих В-лімфоцитів. Найбільш виражені зміни з боку клітинної ланки імунітету спостерігаються при дисемінованому туберкульозі легень – підвищення рівня загальних Ig A та E, підвищення абсолютного рівня NK-клітин, зниження рівня специфічного протитуберкульозного Ig M, зниження відносного рівня CD3+, зниження абсолютного рівня CD4+. Вказані зміни у хворих на більш важкі форми туберкульозу можуть слугувати додатковими діагностично-прогностичними критеріями, а з другого боку – свідчити про виражені зміни імунного захисту при вказаних формах туберкульозу [29].

Хронічний туберкульозний процес призводить до зниження функціональної активності структур, пов'язаних з імунною відповіддю, що зменшує кількість клітинних елементів, які несуть у своїй структурі активаційні маркери. А з іншого боку, ураження чи експериментальна елімінація Т-клітин (зокрема експериментальне ураження тимуса хімічними агентами, опроміненням, хірургічним видаленням, імуносупресивними препаратами) негативно впливає на перебіг туберкульозної інфекції. Аналогічно супротив до туберкульозу знижений у мишей з вродженим дефектом Т-клітин (лінії nu/nu, NZB) [41, 43, 46], що підтверджує роль Т-лімфоцитів в формуванні специфічної резистентності від цього захворювання.

Актуальним питанням є проблема лікування туберкульозу. Відомо, що тривалий прийом тубулоstaticів, відповідно до міжнародної стандартизованої схеми, негативним чином впливає на стан печінки та імунної системи [1, 2, 21, 27, 30, 45, 53, 54].

Інтенсивні режими хіміотерапії не можуть не викликати негативного впливу на стан організму, перебіг супутніх захворювань. Найбільш активні протитуберкульозні препарати першої лінії (ізоніазид та рифампіцин) мають виражену гепатотоксичну, нефро- та ототоксичну дію,

можуть викликати диспептичний синдром та зміни з боку нервової системи та психічного профілю [5, 21, 50, 54].

Згідно методики ВООЗ, для стандартної терапії використовують 5 препаратів (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, стрептоміцин, етамбутол), що розраховані на лікування хворих з вперше виявленим туберкульозом або рецидивом, у яких МБТ чутливі до препаратів першого ряду. Тривалість лікування одного хворого (залежно від категорії) становить, в середньому, близько 6-12 місяців. До стандартної схеми входять ізоніазид та рифампіцин, обидва препарати володіють гепатотоксичною дією, саме тому при поєднаному використанні вказаний ефект значно збільшується внаслідок індукування рифампіцином мікросомальної окислювальної системи, яка метаболізує ізоніазид з синтезом токсичних метаболітів — моноацетигідразину, ацетилізоніазиду та ізоникотинової кислоти, які ушкоджують мембрани гепатоцитів, провокують цитоліз [24, 27, 30, 45].

Отже, потребує розробки питання впливу тривалого використання тубулоstaticів з виразною гепатотоксичною дією, при застосуванні яких порушується імунологічна, бар'єрна, дезінтоксикаційна, білоксинтезуюча та інші функції печінки, що, в свою чергу, провокує або значно поглиблює існуючий стан імуносупресії.

Змінений імунний профіль, в свою чергу, призведе до відчутного зниження ефективності терапії, збільшення тривалості лікування та формування «порочного кола», і, як наслідок, погіршення якості життя хворих, зниження відсотку ефективного лікування.

Проведена хіміотерапія поглиблює пригнічення синтезу молекулярних продуктів системи HLA, котрі забезпечують вплив власних та чужорідних антигенів та формування повноцінної імунної відповіді [16, 38]. Тобто, і сама інфекція, і тубулоstaticи чинять негативний вплив на імунний профіль пацієнта, провокують імунодепресію, що значно знижує ефективність лікування та якість життя хворого.

Загальновідома роль печінки в імуногенезі. Даний орган є першоджерелом Т та В-лімфоцитів. В печінці в період ембріогенезу з'являються та зазнають диференціювання клітини-кіллери. Існує думка, що ембріональний тимус володіє ендокринною функцією навіть ще до заселення його лімфоцитами. Гормональні речовини, що виділяє тимус у кров, можуть зумовлювати диференціювання лімфоцитів печінки та забезпечують диференціювання перших стовбурових клітин та попередників Т-лімфоцитів у тимусі. У ембріональному періоді у печінці зароджуються Т-клітини та мігрують в тимус, з'являються перші пре-В-лімфоцити з поверхневими імуноглобулінами різних класів [1, 12, 19].

Також в літературі [1] описані зміни функціональної активності імунокомпетентних клітин та

зміни ферментного спектру в мононуклеарах при порушенні пуринового обміну в печінці. Тимус в такому випадку зменшений в розмірах та зазнає акцидентальної інволюції [1, 12].

При токсичному враженні печінки (чотирьохлористим вуглецем, ізоніазидом та ін.) вже на 3 день відбуваються суттєві морфогістохімічні порушення в органах імунної системи, що супроводжуються пригніченням імунної відповіді [34, 35, 36].

Печінка на 20-30% складається з клітин Купфера. Морфологічно ці клітини – типові макрофаги, здатні захоплювати розчинні та корпускулярні антигени та циркулюючі імунні комплекси. В постнатальному періоді зв'язок між печінкою та імунною системою частково зберігається. Зокрема при патології печінки спостерігаються виразні зміни з боку імунної системи, ушкоджені гепатоцити виділяють велику кількість антигенних структур, токсичних речовин, ферментів, що негативно відбивається на функціонуванні імунної системи. Ураження печінки призводить до порушення її бар'єрної, дезінтоксикаційної функції та пошкодженню імунної системи токсичними продуктами обміну [1, 19, 45].

Враховуючи вищенаведені дані літературних джерел, вкрай актуальним є питання вивчення механізмів розвитку побічних реакцій протитуберкульозних препаратів у фтизіатричній практиці у пацієнтів різного віку. Це пов'язано з тим, що хворий зазнає впливу хіміопрепаратів протягом тривалого часу на фоні зміненого імунного профілю. Складність терапевтичної тактики полягає в тому, що при виникненні побічних ефектів іноді хворі вимушені продовжувати терапію за відсутності альтернативних шляхів лікування.

На даний час ретельно розробляються питання органозберігаючої фармакотерапії туберкульозу з метою максимальної ефективності протимікробної терапії та мінімального негативного впливу на інші системи та органи. З цією метою досліджується вплив корвітину, сумісна дія вітаміну В₆ та ізоніазиду та ін. [5, 6, 8, 24, 28], але питання знаходиться на етапі розробки. Тому поглиблене дослідження впливу протитуберкульозних препаратів на печінку, центральні та периферичні органи імуногенезу є надзвичайно актуальним, оскільки може допомогти у формуванні нових патогенетичних підходів до лікування туберкульозу.

Таким чином, печінка має безпосереднє відношення до імунітету. За різноманітністю та складом клітин, що беруть участь в формуванні імунної відповіді, печінка знаходиться на одному рівні з периферичними органами імуногенезу. Печінка відіграє дуже важливу роль у регуляції імунних процесів як в пренатальному, так і в постнатальному періодах.

Гепатобіліарна система має важливе значення в формуванні та обміні IgA, асоційована з великою кількістю біологічно активних речовин: інтерлейкінами, фактором некрозу пухлин та інсу-

ліноподібним та трансформуючим факторами росту, які ключовим чином впливають на формування та перебіг запальних процесів, імунологічних реакцій, апоптозу та регенерації [1, 21, 22, 25, 32, 33, 38]. Таким чином, печінка є інтегративним органом, який відповідає за гомеостаз організму як цілісної системи.

Токсична дія протитуберкульозних препаратів може призвести до порушення як неспецифічної, так і специфічної резистентності макроорганізму, що має особливо велике значення в дитячому організмі.

Перспективи подальших розробок. Дослідження змін функціонального стану тимуса на тлі токсичного медикаментозного гепатиту у віковому аспекті дозволить доповнити патогенез даної патології та розробити нові принципи патогенетичної терапії.

Література

1. Бабак О. Я. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики / О. Я. Бабак // Ліки України. – 2008. – № 2(118). – С. 96-101.
2. Бенца Т. М. Антибиотики и печень: современное состояние проблемы / Т. М. Бенца // Клиническая антибиотикотерапия. – 2005. – № 6. – С. 17-18.
3. Бирик О. Ю. Особенности морфогенеза вилочковой железы в сравнительном аспекте у крыс различных возрастных периодов / О. Ю. Бирик // Український морфологічний альманах. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 14-16.
4. Білогорцева О. І. Епідеміологічна ситуація з дитячого туберкульозу в Україні та завдання педіатричної та фізіатричної служб щодо удосконалення протитуберкульозної роботи серед дітей / О. І. Білогорцева // Современная педиатрия. – 2010. – № 2(30). – С. 22-25.
5. Буеверов А. О. Возможности лечения лекарственных поражений печени в условиях необходимости продолжения приема гепатотоксических препаратов [Електронний ресурс] / А. О. Буеверов. – Режим доступу до сайту : <http://www.lvach.ru/2009/02/7155395>
6. Бутов Д. О. Застосування органозберігаючої фармакотерапії у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень / Д. О. Бутов // медицина сьогодні і завтра. – 2009. – № 2. – С. 76-82.
7. Бутов Д. О. Зміни деяких показників оксидантної системи у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень при застосуванні органозберігаючої фармакотерапії / Д. О. Бутов // Експериментальна і клінічна медицина. – 2009. – № 4. – С. 53-56.
8. Ніколенко О.Ю. Взаємозв'язок порушень у клітинному імунітеті та антиоксидантній системі у хворих на хронічний вірусний гепатит С / О. Ю. Ніколенко, А. І. Курченко, В. Ю. Ніколенко [та ін.] // Імунологія та алергологія: наука та практика. – 2010. – № 1. – С. 24-28.
9. Гайова Л. В. Вивчення сумісної дії ізоніазиду та вітаміну В₆ на процес лікування легень морських свинок за умов експериментального туберкульозу / Л. В. Гайова, Є. І. Суслова, Л. С. Бобкова, М. Т. Клименко // Український пульмонологічний журнал. – 2005. – № 3. – С. 48-50.
10. Дмитруха Н. М. Експериментальне дослідження впливу ацетату свинцю, препаратів «кальінат кальцію» та «кверцитин» на імунологічну реактивність організму білих шурів / Н. М. Дмитруха, І. О. Голуб // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2005. – № 2. – С. 74-80.
11. Довженко І. А. Вплив комбінованої терапії на активність фагоцитозу у морських свинок з експериментальним туберкульозом / І. А. Довженко, Абу-Кешх Талат Хафиз // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 61 – 64.
12. Ешану В. С. Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени / В. С. Ешану // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2004. – № 5. – С. 11-16.
13. Захаров А. А. Особенности ультрамикроскопического строения тимуса половозрелых белых крыс после применения иммуофана / А. А. Захаров // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 1. – С. 75-77.
14. Новицкий В.В. Иммуный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии / В. В. Новицкий, А. К. Стрелис, О. И. Серебрякова [и др.] // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 1. – С. 27-30.

15. Линге И.А. Исследование роли В-клеток в формировании противотуберкулезного иммунитета / И.А.Линге, Э.И.Рубакова, Г.С.Шепелькова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 4. – С. 39-41.
16. Ільїнська І. Ф. Варіанти вторинної імунологічної недостатності, їх діагностичні критерії та принципи імунотерапії (аналітичний огляд) / І. Ф. Ільїнська // Лабораторна діагностика. – 2010. – № 4 (54). – С. 65-72.
17. Кащенко С. А. Особенности ультраструктурного строения тимуса после применения иммуностимуляции и иммуносупрессии в эксперименте / С. А. Кащенко, В. И. Лузин, И. В. Бобрышева // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, №4 (додаток). – С. 76-78.
18. Корж Е. В. Состояние иммунной системы у больных деструктивным туберкулезом легких в период эпидемии / Е. В. Корж, О. А. Трунова, Е. В. Дмитриенко // Український пульмонологічний журнал. – 2004. – № 2. – С. 35-38.
19. Кузнецова Л. В. Роль печени в иммунной системе организма человека / Л. В. Кузнецова // Семейная медицина. – 2008. – № 2. – С. 37-40.
20. Линник М. І. Регіональні особливості та динаміка захворюваності на туберкульоз в Україні до та під час епідемії / М. І. Линник // Сучасні інфекції. – 2009. – № 3-4. – С. 126-134.
21. Мишин В. Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартном и индивидуальном режимах химиотерапии / В. Ю. Мишин, В.И.Чуканов, Ю.Г.Григорьев. – М., 2004. – 208 с.
22. Мороз В. М. Експериментальне обґрунтування патогенетичної терапії хронічної патології печінки / В. М. Мороз, Н. А. Рикало // Вісник морфології. – 2010. – № 16 (2). – С. 236 – 241.
23. Мороз В. М. Роль трансформуючого фактору росту-β та інсуліноподібного фактору росту – 1 у патогенезі хронічних вірусних гепатитів у дітей різного віку / В. М. Мороз, Н. А. Рикало // Вісник морфології. – 2010. – № 16(3). – С. 640-644.
24. Вольф С.Б. Морфофункциональные изменения внутренних органов морских свинок при длительном введении противотуберкулезных препаратов / С. Б. Вольф, Р. Е. Лис, Л. Е. Виноградова, О. Н. Шинкевич // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 7. – С. 42-45.
25. Зайцева С.І. Морфофункціональний стан нейтрофілів крові у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень при застосуванні органозберігаючої фармакотерапії / С. І. Зайцева, Д. О. Бутов, Г. І. Губіна-Вакулик [та ін.] // Експериментальна та клінічна медицина. – 2010. – № 3. – С. 119-122.
26. Нікітін Є. В. Оцінка рецепторної чутливості Т-лімфоцитів у хворих на хронічний гепатит С / Є. В. Нікітін, К. М. Усиченко, О. О. Буйко // Інтегративна антропология. – 2008. – №2 (12). – С. 25-28.
27. Фещенко Ю.І. Оцінка значущості побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні туберкульозу / Ю. І. Фещенко, С. О. Черненко, В. І. Мальцев [та ін.] // Український медичний часопис. – 2008. – № 3. – С. 117-125.
28. Петренко В. І. Рівень специфічних протитуберкульозних та загальних імуноглобулінів як ознака типу імунної відповіді у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / В. І. Петренко, Ю. А. Варченко, Т. В. Малиновська // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – № 2. – С. 42-45.
29. Платонова І. Л. Показники імунологічної реактивності хворих на деструктивний туберкульоз в умовах комплексного лікування стандартизованих режимів хіміотерапії та еферентних методів лікування / І. Л. Платонова, О. А. Ткач, Г. А. Іванов // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 1. – С. 56-60.
30. Вікторов О.П. Побічні явища при лікуванні хворих на туберкульоз / О. П. Вікторов, Ю. І. Губський, Л. В. Гайова, Л. С. Бобкова // Сучасні інфекції. – 2004. – № 3. – С. 61-66.
31. Прилипко Н. А. Аналіз арсеналу лікарських засобів для лікування туберкульозу / Н. А. Прилипко // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 1. – С. 45-48.
32. Речкіна О. О. Епідеміологічні аспекти дитячого туберкульозу в Україні / О. О. Речкіна, В. В. Куц // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – №2. – С. 53-56.
33. Зайцева С.І. Роль інтерлейкіну-1β, фактору некрозу пухлин-α, інтерлейкіну-4 і метаболітів оксиду азоту у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень при застосуванні органозберігаючої фармакотерапії / С. І. Зайцева, Д. О. Бутов, Т. О. Рогачевська, В. П. Марченко // Експериментальна та клінічна медицина. – 2010. – № 2. – С. 108-111.
34. Лук'янова О.М. Роль прозапальних цитокінів та трансформуючого фактора росту TGF β1 у перебігу хронічного гепатиту у дітей / О. М. Лук'янова, В. С. Березенко, В. П. Чернишов, В. П. Донської // Журнал АМН України. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 470-483.
35. Сивоконюк О. В. Иммунотоморфология органов центрального и периферического иммуногенеза при экспериментальном токсическом гепатите / О. В. Сивоконюк // Одеський медичний журнал. – Одеса, 2007. – № 3. – С. 24-28.
36. Сивоконюк О. В. Патоморфологические аспекты периферической иммунной системы при экспериментальном токсическом гепатите / О. В. Сивоконюк, А. И. Даниленко // Досягнення біології та медицини. – 2010. – № 1 (15). – С. 14-17.
37. Сивоконюк О. В. Патоморфологические особенности тимуса экспериментальных животных при остром токсическом гепатите / О. В. Сивоконюк, А. И. Даниленко // Одеський медичний журнал. – 2010. – № 1. – С. 34-37.
38. Спасенко О. Особливості біологічних властивостей збудника туберкульозу / О. Спасенко, Л. О. Холодна // Вісник НАН України. – 2006. – № 8. – С.13-16.
39. Ивкова А.Н. Факторы роста в оценке фиброза печени у больных хроническим гепатитом / А. Н. Ивкова, Л. Ю. Ильченко, Н. Е. Кушлинский [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 5. – С. 42-46.
40. Фещенко Ю. І. Туберкульоз у дітей та підлітків. Оцінка сучасної ситуації / Ю. І. Фещенко, В. П. Костроміна, О. О. Речкіна // Журнал АМН України. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 688-699.
41. Воронкова О.В. Характеристика гуморального иммунного ответа у больных туберкулезом до и в динамике противотуберкулезной химиотерапии / О. В. Воронкова, В. В. Новицкий, О. И. Уразова [и др.] // Иммунология. – 2008. – Т. 29, № 5. – С. 281-284.
42. Холодкова О. Л. Порівняльний аналіз впливу деяких цитокінів на морфологічний стан печінки мишей при токсичному гепатиті / О. Л. Холодкова, А. Л. Щербатюк, Д. М. Пихтєєв // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 1. – С. 72-75.
43. Чернушенко Е. Ф. Противотуберкулезный иммунитет (часть 1) / Е. Ф. Чернушенко, Р. Г. Процюк // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 4. – С. 53-58.
44. Abdullah S. Potentiation of isoniazid – induced liver toxicity by rifampicin in a combinational therapy of antitubercular drugs (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) in Wistar rats: a toxicity profile study / S. Abdullah, R. Kamal // Hepatology Research. – 2007. – V. 37, № 10. – P. 845-853.
45. Grattagliano I. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury / I. Grattagliano, L. Bonfrate, C.V. Diogo [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2009. – V. 15, № 39. – P. 4865-4876.
46. Mason C.M. CD4+ CD25+ transforming growth factor-β-producing T cells are present in the lung in murine tuberculosis and may regulate the host inflammatory response / C. M. Mason, E. Porretta, P. Zhang, S. Nelson // British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology. – 2007. – V. 148. – P. 537-545.
47. Marais B. J. Childhood Pulmonary Tuberculosis / B. J. Marais, R. P. Gie, H. S. Schaaf [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2006. – V. 173. – P. 1078-1090.
48. Drobac P. C. Community-Based Therapy for Children With Multidrug-Resistant Tuberculosis / P. C. Drobac, J. S. Mukherjee, J. K. Joseph [et al.] // Pediatrics. – 2006. – V. 117, № 6. – P. 222-229.
49. Sheng X. Hepatic microenvironment programs hematopoietic progenitor differentiation into regulatory dendritic cells, maintaining liver tolerance / X. Sheng, G. Zhenhong, X. Xiongfei [et al.] // Blood. – 2008. – V. 112 (8). – P. 3175-3185.
50. Chang K. C. Hepatotoxicity of Pyrazinamide / K. C. Chang, C. C. Leung, W. W. Yew [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – V. 177. – P. 1391-1396.
51. Malhi H. Cellular and Molecular Mechanisms of Liver Injury Miles and Shirley Fiterman Center for Digestive Diseases / H. Malhi, G. J. Gores // Gastroenterology. – 2008. – V. 134 (6). – P. 1641-1654.
52. Mengshol J. A. A Crucial Role for Kupffer Cell-Derived Galectin-9 in Regulation of T Cell Immunity in Hepatitis C Infection / J. A. Mengshol, L. Golden-Mason, T. Arikawa // PLoS ONE. – 2010. – V. 5(3). – P. 9504.
53. Sharma S. K. Safety of 3 Different Reintroduction Regimens of Antituberculosis Drugs after Development of Antituberculosis Treatment-Induced Hepatotoxicity / S. K. Sharma, R. Singla, P. Sarda [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2010. – V. 50. – P. 833-839.
54. Yew W. W. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity / W. W. Yew, C. C. Leung // Respirology. – 2006. – № 11. – P. 699-707.

Реферат

ІЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА ФОНЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

Рыкало Н.А., Гуминская О.Ю.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, токсический гепатит, тимус, подростки.

В обзоре представлен анализ современной литературы по вопросу влияния противотуберкулезных препаратов на функциональное состояние иммунной системы. Описана взаимосвязь между микоплазменным гепатитом и формированием иммунодепрессии у пациентов разных возрастных групп.

Summary

CHANGES IN FUNCTIONAL STATE OF IMMUNE SYSTEM UNDER ANTI-TUBERCULOUS THERAPY IN CHILDREN

Rikalo N.A., Guminska O.Yu.

Key words: antituberculous drugs, toxic hepatitis, thymus, teenagers.

This review presents the analysis of the latest literature on the effects of antituberculous therapy on the functional state of the immune system. We have described the relationships between treatment-induced hepatitis and the development of immunosuppression in patients of different age groups.

УДК 616.379-008.64-085.357

Супрун О.Е.

ИНКРЕТИНЫ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Донецкий государственный медицинский университет им. М.Горького

Проведен обзор современной литературы по проблеме лечения сахарного диабета 2 типа. Особое внимание уделено применению новой группы антидиабетических препаратов, основанных на усилении эффекта эндогенных инкретин.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, лечение, инкретины, саксаглиптин, онглиза

Современная клиническая диабетология основана на результатах общепризнанных масштабных проспективных исследований, прежде всего – UKPDS (Проспективное исследование диабета в Соединенном Королевстве) и DCCT (Испытание по контролю и осложнениям диабета). Этими исследованиями было установлено, что лучший контроль гликемии при сахарном диабете (СД) обеспечивает меньшую частоту и тяжесть осложнений этого грозного заболевания. Отмечается линейная зависимость уровня гликемии и осложнений СД, даже при нормальных показателях содержания глюкозы в крови (Stratton I.M. et al., 2000; Khaw K.T. et al., 2004). В этой связи, в большинстве современных клинических руководств по лечению СД указаны целевые показатели гликемии, как можно более близкие к нормогликемии.

Дальнейшее рассмотрение результатов лечения СД отчетливо показывает ограниченность возможностей минимизировать осложнения заболевания в рамках традиционных схем терапии. Даже в классическом исследовании UKPDS целевые показатели гликолизированного гемоглобина (HbA1c) не были достигнуты, а интенсивная сахароснижающая терапия приводила к увеличению массы тела пациентов и частоты случаев гипогликемии, и в отличие от снижения риска микрососудистых явлений, кардиоваскулярные риски изменить не удалось (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998).

Аналогичные выводы были сделаны по прошествии лет и учеными, анализировавшими отдаленные результаты DCCT в рамках его продолжения. Наблюдательного исследования по эпидемиологии вмешательств при диабете и осложнений (EDIC) (Natan D.M. et al., 2005).

Исследования по агрессивной терапии при СД- Исследование характеристик диабета у больных с длительным течением заболевания (VADT). Действии по контролю кардиоваскулярных рисков при диабете (ACCORD) и действии при диабете и сосудистых заболеваниях: кон-

тролируемом оценочном испытании препаратов претеракса и диамикрона с контролируемым высвобождением активных веществ (ADVANCE) показали объективность трудностей и реальность ограничений интенсивного гликемического контроля при СД. Ни в одном из них не добились снижения смертности. Более того, имело место увеличение риска кардиоваскулярной смерти и смерти от всех причин при агрессивной терапии в рамках ACCORD. При этом целевые показатели HbA1c (<6,0%) в рамках VADT и ACCORD так и не были достигнуты. Агрессивная терапия сопровождалась ростом частоты гипогликемических состояний и увеличение массы тела больных. В последнем случае неблагоприятные последствия избытка массы тела (инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия) уравнивали и даже превосходили любые позитивные эффекты активной гипогликемической терапии. В значительной мере такие явления обусловлены тем фактом, что наряду с относительной реальностью достижения нормогликемии натошак, контроль постпрандиальной (гипер) гликемии оказывается нереальным при использовании традиционных классов гипогликемических лекарственных средств.

Сегодня общепризнано, что СД 2 типа обусловлен, с одной стороны, снижением чувствительности к инсулину периферических тканей (инсулинорезистентностью), а с другой - уменьшением секреции инсулина. Соответственно большинство существующих пероральных антидиабетических средств оказывают воздействие на одно из этих патогенетических звеньев: либо, как инсулиносенситайзеры, повышают чувствительность тканей к эндогенному инсулину, либо, как производные сульфонилмочевины, стимулируют секрецию инсулина В-клетками поджелудочной железы. Некоторые препараты обладают другим механизмом действия- уменьшают абсорбцию глюкозы в тонком кишечнике.

Огромный интерес представляет разработка противодиабетических препаратов, основанных на абсолютно новых принципах действия. Важнейшим требованием к таким препаратам, наряду с высокой терапевтической эффективностью, является более совершенный профиль безопасности, а также способность оказывать благоприятное влияние на сопутствующие факторы, способствующие дальнейшему прогрессированию сахарного диабета и развитию его осложнений.

Именно к таким средствам относится новый класс пероральных антидиабетических препаратов - так называемые ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4), создание которых вплотную приблизило ученых и клиницистов к возможности восстановления нарушенной функции островковых клеток поджелудочной железы. Механизм действия этих препаратов связан с ингибированием фермента ДПП-4, который расщепляет инкретины - естественные факторы, способствующие секреции инсулина в ответ на прием пищи и регулирующие уровень гликемии как натощак, так и постпрандиально. В условиях имеющегося места при СД 2 типа снижения образования инсулина в сочетании с резистентностью периферических тканей к его действию пролонгирование активности инкретинов с помощью ингибиторов ДПП-4 обеспечивает выработку инсулина исключительно в ответ на прием пищи с одновременным подавлением «контринсулинового» гормона глюкагона. Это воздействие ингибиторов ДПП-4 может помочь скорректировать характерное для СД 2 типа нарушение секреции инсулина в ответ на прием пищи, т.е. сделать более физиологичным профиль инсулиновой секреции у больных. Ингибиторы ДПП-4, применяемые в виде монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими средствами, способствуют улучшению характеристик углеводного обмена, но это происходит без увеличения массы тела пациентов (как при комбинации с препаратами сульфонилмочевины или глитазонами) и без повышения риска развития гипогликемии (как при комбинации с препаратами сульфонилмочевины).

Инкретины являются пептидами, которые стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина и последнее время вызывают значительный интерес вследствие их противодиабетического действия. Кроме стимулирования секреции инсулина они усиливают все стадии биосинтеза инсулина и связаны с улучшением функции В-клеток. Доклинические исследования показали, что они зачищают В-клетку, повышая дифференциацию и пролиферацию и уменьшая апоптоз; в моделях на животных установлена связь с повышением массы В-клеток [11]. Наиболее активными из инкретинов является глюкагоноподобный пептид (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП). ГПП-1 является инкреторным гормоном, который, помимо стимуляции секреции инсулина, уменьшает секрецию глюкагона, угнетая таким образом эндогенное образование

глюкозы, уменьшая колебания постпрандиального уровня глюкозы в крови. Кроме того, под влиянием ГПП-1 снижается аппетит, что приводит к меньшему потреблению пищи и снижению массы тела; ускоряется продвижение химуса по желудочно-кишечному тракту, может также наблюдаться положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему [1,11]. В то время как влияние на В-клетку является общим для обоих инкретинов, ГИП не угнетает секрецию глюкагона и не влияет на опорожнение желудка и потребление пищи [8]. Однако ГИП может играть роль в регуляции липидного обмена [8].

Изучение инкретинов началось еще в прошлом веке. В 1902г. Baylis и Starling описали фактор, который вырабатывается в тонком кишечнике и стимулирует секрецию поджелудочной железы; термин «инкретин» впервые появился в 1932г. ГИП - первый инкретин человека - был выделен в 1973г.; в 1987г. Открыт человеческий ГПП-1.

В 1964г. был впервые описан «инкретиновый эффект» в эксперименте, когда ответ со стороны секреции инсулина был более выраженным при пероральном приеме глюкозы, чем при внутривенном введении [5]. «Инкретиновый эффект» приводит к усиленной глюкозозависимой секреции инсулина В-клетками поджелудочной железы. Согласно оценкам M. Nauck et al., приблизительно 60% инсулина, секретируемого в ответ на прием пищи, является следствием данного эффекта [3,4]. В 1986г. обнаружено снижение эффекта инкретина при СД 2 типа [1].

ГПП-1 существует в виде двух биологически активных пептидных форм, производных предшественника пептида проглюкона (препроглюкон). Изоформа включающая 30 аминокислотных остатков, ГПП-1(7-36)-амид, составляет около 80% ГПП-1, обнаруживаемого в кровеносном русле [7], являясь основной активной пептидной формой этого инкретина.

В 1995 г. показано, что физиологических условиях циркулирующие ГПП-1 и ГИП расщепляются ферментом ДПП-4. Этот фермент отщепляет по два аминокислотных остатка от N-терминального конца интактных биологически активных форм инкретинов, что приводит к образованию укороченных фрагментов гормонов, почти полностью лишенных гормональной активности. Эти данные легли в основу идеи о том, что создание ингибиторов фермента ДПП-4 может стать эффективным средством физиологического контроля гликемии путем поддержания эффектов глюкагоноподобных пептидов.

Семейство ДПП-4 - это подсемейство полиоловых олигопептидаз, включающее 4 фермента: ДПП-4, белок активации фибробластов, ДПП-8, ДПП-9 и два белка без ферментативной активности: ДПП-4 - подобный белок-6 и ДПП-10. ДПП-4 - наиболее широко распространенный фермент этой группы, представленный как в виде пептидазы, связанной на поверхностной мембране

клетке, так и в растворимой форме, циркулирующей в плазме крови. У людей ДПП-4 экспрессируется в клетках эпителия, капиллярах эндотелия и в лимфоцитах. Это включает экспрессию в желудочно-кишечном тракте, желчных протоках, экзокринных панкреатических клетках, почках, тимусе, лимфатических протоках, мочевом пузыре, паротидных и молочных железах, печени, селезенке, легких, мозге. ДПП-4 состоит из 766 аминокислотных остатков и из двух доменов: N-концевого В-пропеллерного домена и C-концевого а-/в гидролазного домена. ДПП-4 является каталитически активной в виде димера, а доступ к активному центру осуществляется путем открытия просвета между в-пропеллером и гидролазным доменом.

Субстратами ДПП-4 являются различные нейропептиды, гормоны и хемокины. ГПП-1 и ГИП – эндогенные физиологические субстраты ДПП-4, концентрация которых в циркуляции *in vivo* прямо связана с активностью ДПП-4 [6].

Физиологические эффекты инкретинов осуществляются путем связывания со специфическими рецепторами, которые располагаются во многих органах, включая поджелудочную железу и мозг [1]. В кровяном русле период полужизни ГПП-1 составляет от 60 до 90 секунд вследствие быстрого разрушения его ферментом ДПП-4 с образованием метаболитов, которые могут действовать как антагонисты рецепторов ГПП-1[8].

Инкретины высвобождаются в кровеносное русло из клеток кишечника в течение всего дня, их уровни возрастают в ответ на прием пищи. ГИП секретируется К-клетками кишечника, а ГПП-1 – L-клетками, причем после приема пищи ГИП циркулирует в крови в концентрациях, в 10 раз превышающих концентрации ГПП-1. Оба инкретина имеют сходные инсулинотропные эффекты при концентрациях глюкозы до 6,0 ммоль/л, но при уровне глюкозы выше 7,8 ммоль/л ГИП оказывает незначительное влияние на секрецию инсулина [2]. В отличие от ГПП-1 ГИП не подавляет секрецию глюкагона. Поскольку степень влияния ГПП-1 на секрецию инсулина зависит от концентрации глюкозы в плазме крови, то по мере приближения уровня гликемии к нормальным значениям стимуляция ГПП-1 секреции инсулина уменьшается.

Функциональная связь в рамках гормональной регуляции «кишечник—поджелудочная железа» носит название энтероинсулярной оси. Проведены обширные экспериментальные исследования энтероинсулярной оси в норме и при таких патофизиологических состояниях, как ожирение и СД 2 типа, в которых показано, что инкретины вызывают увеличение секреции инсулина как при нормальном уровне глюкозы, так и, в особенности, при гликемии.

Инсулинотропные эффекты ГПП-1 были подробно изучены в опытах на животных. Так, у мышей с нарушенной толерантностью к глюкозе ГПП-1 повышает способность В-клеток отвечать

на гипергликемию [6]. Аналогичным образом при обработке ГПП-1 изолированных В-клеток поджелудочной железы крыс клетки становятся чувствительными к уровню глюкозы и отвечают секрецией инсулина [3]. Инфузия антагонистов ГПП-1 бабуинам и грызунам приводила к повышению концентрации глюкозы в плазме крови натошак и к снижению концентрации инсулина после перорального введения глюкозы [4]. Последнее наблюдение свидетельствует о том, что результатом нарушения действия ГПП-1 является снижение секреции инсулина и повышение уровня гликемии. Более того, помимо стимулирующего эффекта на процесс секреции инсулина, ГПП-1 также стимулирует биосинтез инсулина клеточными линиями островковых клеток *in vitro* [4, 11].

Уровень гликемии определяется скоростью поступления и скоростью элиминации глюкозы из кровяного русла. В основном концентрация глюкозы натошак поддерживается в пределах нормального диапазона (3,8—5,6 ммоль/л) путем поддержания баланса между скоростью продукции глюкозы печенью и скоростью захвата глюкозы периферическими тканями.

В ответ на снижение концентрации глюкозы в плазме крови, имеющее место при голодании, а-клетками поджелудочной железы синтезируется глюкагон. Это способствует повышению поступления глюкозы в кровь (глюкоза образуется в печени путем глюконеогенеза и гликогенолиза), что поддерживает концентрацию глюкозы в плазме крови в пределах узкого физиологического диапазона.

Секреция ГПП-1 начинается после приема пищи в ответ на нейрогуморальные сигналы и присутствие пищи в кишечнике. Прием пищи повышает концентрацию глюкозы в крови, что совместно с секрецией ГПП-1 и ГИП стимулирует В-клетки, которые отвечают одновременной секрецией двух пептидных гормонов, регулирующих уровень глюкозы, – инсулина и амилина. ГПП-1 вызывает глюкозозависимую секрецию инсулина. Инсулин регулирует постпрандиальный уровень глюкозы, стимулируя поглощение глюкозы инсулиночувствительными тканями (печень, мышцы, жировая ткань), таким образом обеспечивает элиминацию глюкозы. Кроме того, секреция инсулина подавляет секрецию глюкагона, приводя к снижению отношения «инсулин/глюкагон» и снижая продукцию глюкозы печенью.

Таким образом, ГПП-1 способствует поддержанию гомеостаза глюкозы и выполняет функции регулятора потребления пищи и поддержания В-клеток в здоровом состоянии. Инсулинотропное действие ГПП-1 ослабевает по мере снижения уровня глюкозы и приближения его к нормальным значениям, снижая таким образом вероятность развития гипогликемии [17].

ГПП-1 подавляет секрецию глюкагона а-клетками поджелудочной железы в зависимости от уровня глюкозы. Этот эффект ГПП, подавляя секрецию глюкагона, приводит к уменьшению

выработки глюкозы печенью. После приема пищи секреция ГПП-1 усиливает секрецию инсулина и подавляет секрецию глюкагона поджелудочной железой, тем самым эффективно усиливая подавление секреции глюкагона инсулином.

В целом комбинация эффектов ГПП-1, совместно со стимулированной питательными веществами секрецией инсулина, регулирует постпрандиальный уровень глюкозы плазмы крови. Концентрация глюкозы в плазме крови натощак определяется балансом между поступлением глюкозы, индуцируемым глюкагоном, и ее элиминацией, стимулируемой инсулином. Соотношение между секрецией глюкагона и инсулина вносит значительный вклад в поддержание гомеостаза глюкозы в организм.

Одной из важных функций ГПП-1 является воздействие на скорость опорожнения желудка, что, в свою очередь, влияет на колебания на колебания уровня постпрандиальной глюкозы [21]. Предполагается, что регуляция процесса опорожнения желудка под действием ГПП-1 осуществляется путем связывания ГПП-1 с рецепторами ГПП-1 в головном мозге, что ведет к парасимпатической стимуляции ветвями блуждающего нерва (n.Vagus) и регуляции процесса опорожнения желудка.

Кроме того, ГПП-1 снижает продукцию соляной кислоты в желудке, таким путем гарантируя адекватное ее количество в ответ на прием твердых компонентов пищи. Таким образом, ГПП-1 способствует регуляции переваривания содержимого желудка и уменьшает объем внутреннего просвета желудка [19]. Общим результатом этого является ограничение постпрандиальных колебаний уровня глюкозы путем регулирования скорости поступления питательных веществ в тонкий кишечник.

ГПП-1 играет определенную роль в центральной регуляции потребления пищи. С использованием различных моделей на животных было показано, что рецепторы ГПП-1, обнаруженные в различных отделах центральной нервной системы, в том числе в ядрах гипоталамуса и *area postrema*, вовлечены в процесс контроля потребления пищи.

Важно подчеркнуть, что для гипоталамических ядер и *area postrema* отсутствует гематоэнцефалический барьер, что позволяет ГПП-1 достигать этих областей из циркуляторного русла. Исследования показали, что введение ГПП-1 непосредственно в желудочки мозга грызунов приводит к дозозависимому снижению потребления пищи.

Интравентрикулярное введение антагонистов ГПП-1, напротив, повышает потребление пищи, что приводит к увеличению массы тела [20].

Интересным является тот факт, что ГПП-1 принимает участие в поддержании В-клеток поджелудочной железы в здоровом состоянии. Так, введение ГПП-1 здоровым крысам и мышам, а

также старым глюкозотолерантным крысам приводило к усилению пролиферации и увеличению количества В-клеток в поджелудочной железе [3]. В моделях на животных как *in vivo*, так и *in vitro* показано, что, помимо стимуляции пролиферации В-клеток из недифференцированных панкреатических клеток-предшественников [19].

Механизм действия ГИП на панкреатические В-клетки изучен на различных моделях (в изолированных В-клетках, в перфузируемой поджелудочной железе, на интактных лабораторных животных). Дальнейшие исследования проводятся с использованием клонированных рецепторов с целью выявления активного сайта молекулы ГИП и механизмов клеточной активации в норме и при патологии. Так, выявлен еще один механизм, посредством которого ГИП может участвовать в регуляции дифференциации и митогенеза островковых клеток. Наряду с общеизвестным фактом нарушения секреции инсулина при ожирении и СД 2 типа выявлено также снижение экспрессии рецепторов ГИП в В-клетках поджелудочной железы и соответствующее подавление передачи инкретинового сигнала. Этот факт объясняет снижение чувствительности к инкретинам при СД 2 типа [2].

Таким образом, имеющиеся данные об основных свойствах гормонов-инкретинов ГПП-1 и ГИП свидетельствуют о важной роли этих гормонов, выделяемых клетками кишечника в ответ на прием пищи. Их воздействие осуществляется частично путем влияния на соотношение двух ключевых гормонов, вырабатываемых островковыми клетками поджелудочной железы, — инсулина и глюкагона, а также с помощью регуляции потребления пищи, продвижения химуса, пролиферации и дифференциации В-клеток. Эти кумулятивные эффекты, направленные на поддержание баланса между процессами образования и потребления клетками глюкозы, играют определяющую роль в регуляции гомеостаза глюкозы в организме.

При СД 2 типа действие инкретина нарушается, но экзогенно введенный ГПП-1 может нормализовать концентрацию как натощак, так и после еды [1-3]. Показано, что ГПП-1 при длительном подкожном введении больным СД 2 типа (в течение 6 недель) улучшал функцию В-клеток, снижал уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c), повышал периферическую инсулиночувствительность; кроме того зафиксировано снижение массы тела [21].

Однако период циркуляции эндогенного или экзогенного ГПП-1 в крови, как нового средства в терапии СД 2 типа целесообразным является предотвращение быстрого распада ГПП-1 с применением ингибиторов ДПП-4. Реальность этого подхода доказана в ходе доклинических исследований ингибиторов ДПП-4 с использованием моделей инсулинорезистентности, СД 2 типа, нарушенной толерантности к глюкозе на животных, в которых было показано, что рост концентрации

интактного гормона инкретина сопровождается улучшением толерантности к глюкозе [3].

Использование ингибиторов ДПП-4, на фоне приема которых достигается повышение содержания ГПП-1, представляет собой действительно физиологический путь восстановления нарушенной глюкозозависимой секреции инсулина и коррекции повышенного уровня глюкозагона—ключевых расстройств, которые характерны для сахарного диабета.

Кроме того, ингибиторы ДПП-4 проявляют в эксперименте противоопухолевую активность, действуя путем стимуляции продукции цитокинов и хемокинов на транскрипционном уровне. При этом в пределах новообразований и лимфатических узлов в системе регионарного оттока развиваются адаптивный и генетически преддетерминированный варианты иммунного ответа, которые обуславливают мощный антинеопластический эффект в отношении ряда опухолевых моделей у мышей [8, 11].

По механизму действия ингибиторы ДПП-4 имеют много общего с другим новым классом антидиабетических препаратов — так называемыми миметиками инкретина. Указанные средства также имитируют естественные физиологические механизмы обеспечения адекватного контроля гликемии. Первым средством этой группы стал препарат баета (Byetta). Действующим веществом этого препарат является экзенатид (синтетический экзендин-4). Баета была одобрена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) США в апреле 2005г.

Экзенатид является синтетическим аналогом протеина, который содержится в слюне гигантской ящерицы Gila Monster, обитающей в юго-западных районах США. Это вещество помогает пресмыкающемуся, которое питается очень редко, но обильно, избегать резких перепадов концентрации глюкозы в крови и поддерживать сравнительно стабильный ее уровень.

Как свидетельствуют результаты нескольких клинических исследований, парентеральное введение экзенатида обеспечивает надежный контроль гликемии (снижение содержания глюкозы натощак, так и после приема пищи) даже у тех пациентов с сахарным диабетом 2 типа, у которых другие существующие пероральные антидиабетические средства оказываются недостаточно эффективными, даже в максимальных терапевтических дозах. Кроме того, на фоне применения препарата отмечается еще один благоприятный терапевтический эффект — дозозависимое снижение массы тела [10]. Есть также основания полагать, что экзенатид является прямым стимулятором неогенеза В-клеток поджелудочной железы [13].

Разрабатываются и проходят испытания синтетические инъекционные аналоги ГПП-1, которые благодаря некоторым отличиям своей структуры от нативного ГПП-1 обладают более длительным периодом полужизни [10].

При создании ингибиторов ДПП-4 был использован другой путь: воздействуя на фермент, деградирующий ГПП-1, данные препараты повышают эндогенные уровни гормона ГПП-1, не прибегая к экзогенному введению синтетических инкретинотропов. Кроме того, в отличие от экзенатида, который вводится парентерально, ингибиторы ДПП-4 созданы в виде твердых лекарственных форм для приема внутрь.

В настоящее время для лечения СД 2 типа одобрены несколько препаратов из группы ингибиторов ДПП-4. Ситаглиптин компании «МЕРК» получил одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарствами США в октябре 2006 года и Европейского агентства по лекарственным средствам в марте 2007 года, а вилдаглиптин компании «Новартис» был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам в июле 2007 года. В 2009 году вышел на рынок препарат Онглиза(саксаглиптин).

Онглизы (саксаглиптин) (BMS-477118); (S)-3-гидроксиадамантилглицин -L-cis-4,5 — метано-пролиннитрил)—нитрилсодержащий ингибитор ДПП-4 с молекулярной формулой $C_{18}H_{27}O_3$ и молекулярной массой 333,4. Это мощный селективный, обратимый конкурентный ингибитор ДПП-4 с константой ингибирования $K=0,6-1,3$ нмоль/л, что отражает медленную связывающую способность. По данным фармакокинетического исследования полагают, что ингибирование ДПП-4 Онглизой (саксаглиптином) — двухэтапный процесс, включающий образование обратимого ковалентного комплекса «фермент—ингибитор» и диссоциацию ингибитора, в результате чего фермент медленно балансирует между активной и неактивной формой [8].

Онглизы (саксаглиптин) легко всасывается после перорального приема. Максимальный уровень в крови Онглизы (саксаглиптина) и его основного метаболита достигается через 2 и 4 часа соответственно. Одновременный с препаратом прием пищи слабо влияет на фармакокинетические показатели Онглизы (саксаглиптина). Связывания Онглизы (саксаглиптина) и его метаболитов с белками крови практически не наблюдается, поэтому изменение концентрации белков в плазме при некоторых состояниях (печеночная или почечная недостаточность) не оказывает влияния на распределение Онглизы (саксаглиптина).

Введение Онглизы (саксаглиптина) пациентам с СД 2 типа вызывает ингибирование ДПП-4 в течение 24 часов. После нагрузки глюкозой это ведет к увеличению уровня активных циркулирующих инкретинотропов (в том числе ГПП-1 и ГИП) в 2-3 раза, в результате отмечается повышение концентраций инсулина и С-пептида и снижение уровня глюкозагона.

Онглизы (саксаглиптин) метаболизируется in vitro до формы активного метаболита (BMS-510849), активность которого вдвое ниже, чем исходной молекулы. Эта биотрансформация

происходит с участием системы цитохрома P450 3A4/5 (CYP3A4/5) в печени. При печеночной недостаточности концентрация метаболита в крови уменьшается (на 7—33%). И Онглиза (саксаглиптин), и ее первичный метаболит являются сильными ингибиторами активности ДПП-4 в плазме крови мышей, крыс, собак, яванских макаков, макак-резус и человека *in vitro*.

Онглизу (саксаглиптин) и ее метаболит выводится из организма как почками, так и печенью. Средний почечный клиренс Онглизы (саксаглиптина) (около 230 мл/мин) выше, чем обычный уровень почечной фильтрации (около 120 мл/мин), что свидетельствует о ее активной экскреции почками. Около 22% введенной меченной С14 Онглизы (саксаглиптина) обнаруживалось в фекалиях, частично экскретируясь с желчью, а частично представляя собой неабсорбированный исходный продукт.

Комбинированная схема для первичного лечения Онглизой (саксаглиптином) и метформином была изучена в исследовании, которое длилось 24 нед и в которое были включены 1306 ранее не леченных пациентов с плохо контролируемым СД 2 типа (исходный уровень гликированного гемоглобина 9,5%) [17]. Пациенты были рандомизированы в группы монотерапии метформином или онглизой (саксаглиптином 10 мг) или комбинированной терапии саксаглиптином (5 или 10 мг) и метформином (начиная с 500 мг в день с повышением до 2000 мг в день). Комбинированное лечение оказалось более эффективным, чем оба вида монотерапии: обе дозы саксаглиптина в сочетании с метформином снижали уровень гликированного гемоглобина на 2,5% от исходного показателя, в то время как монотерапия саксаглиптином всего на 1,7%, а метформином - на 2,0%.

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании с участием 743 пациентов с СД 2 типа с неадекватным гликемическим контролем ($HbA_{1c}=8\%$), получавших монотерапию метформином (более 1500 мг/день), добавление саксаглиптина как дополнительного лечения (курсом 24 недели в дозе 2,5; 5 или 10 мг/день) снижало уровень HbA_{1c} на 0,7%; 0,8% и 0,7% соответственно.

Результаты этого исследования демонстрируют дополнительные положительные эффекты при добавлении Онглизы (саксаглиптина) к лечению метформином: снижение уровня глюкозы натощак (на 1,33 ммоль/л по сравнению с плацебо) и постпрандиально, что привело к заметному снижению гликированного гемоглобина; колебания постпрандиального уровня глюкозы были значительно реже. Не обнаружено статистически достоверного изменения массы тела пациентов после курса Онглизы (саксаглиптина), как и учащения проявлений гипогликемии по сравнению с группой плацебо [9].

В другом 24-недельном исследовании, включавшем 768 пациентов с СД 2 типа с недостаточ-

ным контролем при помощи субмаксимальных доз глибенкламида ($HbA_{1c}=8,4\%$), после приема глибенкламида в течение 4 недель в дозе 7,5 мг в одной группе больных дополнительно назначалась Онглиза (саксаглиптин) 2,5 или 5,0 мг/день, а в другой - увеличивалась доза глибенкламида до разрешенного максимума (15 мг/день). Онглиза (саксаглиптин) в обеих дозировках повышала эффективность лечения по сравнению с увеличенной дозой глибенкламида: HbA_{1c} снижался на 0,5-0,6% от исходного уровня, при этом примерно у 22% пациентов был достигнут целевой уровень HbA_{1c} (ниже 7%) по сравнению с группой глибенкламида, в которой HbA_{1c} повысился на 0,1%. Добавление Онглизы (саксаглиптина), в отличие от повышения дозы глибенкламида, улучшило показатели гликемии натощак и после еды, а также увеличило реакцию В-клеток на глюкозу [7].

32-недельное исследование [4], в котором участвовало 858 взрослых больных СД 2 типа, принимавших более 1500 мг/день метформина и имевших при этом уровень HbA_{1c} более 6,5-10%, показало, что добавление к этому лечению 5 мг/день Онглизы (саксаглиптина) привело к снижению HbA_{1c} на 0,74%, что сопоставимо со снижением HbA_{1c} на 0,80% в группе, в которой к монотерапии метформином добавляли глипизид в средней суточной дозе 14,7 мг/день. Дополнительное лечение саксаглиптином сопровождалось снижением массы тела по сравнению с глипизидом и ощущено меньшей частотой гипогликемий без эпизодов тяжелой гликемии в группе Онглизы. Кроме случаев гипогликемии, частота других нежелательных эффектов, связанных с лечением, была значительно ниже у больных, получавших Онглизу, чем у принимавших глипизид.

В исследовании [20] Онглизу (саксаглиптин) добавляли к лечению тиазолидиндионами (ТЗД) у 565 больных при неадекватно контролируемой гипергликемии на фоне монотерапии стабильными дозами ТЗД. Добавление 2,5 или 5,0 мг/день саксаглиптина через 24 недели привело к более выраженному снижению уровня HbA_{1c} по сравнению с группой плацебо. Целевой уровень гликированного гемоглобина был достигнут у 42% пациентов, получавших Онглизу (саксаглиптин), и только 26% в контрольной группе. Уровень гликемии натощак и постпрандиально в группе саксаглиптина снижался, тогда как в группе сравнения не изменялся.

Важным преимуществом антидиабетических средств из группы ингибиторов ДПП-4 является хороший профиль безопасности. Судя по данным клинических исследований, Онглиза (саксаглиптин) хорошо переносится пациентами. Не было отмечено нежелательных явлений после приема препарата, что подтверждено результатами лабораторных анализов после 2 недель приема Онглизы (саксаглиптина) в дозе до 40 мг; применение препарата также не отражалось на параметрах QT—интервала на электрокардиограмме [5].

Случаи гипогликемии встречались редко. В исследованиях с применением различных доз препарата не было отмечено явных дозозависимых побочных эффектов. Частота и спектр нежелательных явлений сходны с таковыми в контрольных группах (плацебо). Наиболее часто встречались: головная боль, инфекция верхних дыхательных путей и органов мочевого выделения, назофарингиты. Не отмечено влияния на количество лимфоцитов или конкретно нейтрофилов, негативного влияния на иммунитет. В результатах прочих лабораторных исследований, включая проверку функции печени, отклонения не обнаружены [8].

Таким образом, появление новых антидиабетических препаратов, действие которых основано на усилении эффекта эндогенных инкретинов, открывает новые перспективы в лечении СД 2 типа. Несмотря на то что 2 класса этих препаратов (ингибиторы ДПП-4 и аналоги ГПП) относятся к химически различным и структурно независимым соединениям, они имеют сходный механизм действия, заключающийся в регулировании гомеостаза глюкозы путем воздействия на процессы глюкозозависимого синтеза инсулина и глюкагона, влияния на потребление пищи и продвижение химуса, на пролиферацию дифференциацию В-клеток поджелудочной железы. Существенным преимуществом ингибиторов ДПП-4 является возможность их использования в таблетированной форме в отличие от инъекционных аналогов ГПП. Важно также то, что ингибиторы ДПП-4 не вызывают существенных побочных эффектов, не повышает частоту гипогликемии и не приводят к увеличению массы тела. Ингибиторы ДПП-4 эффективны как в виде монотерапии, так и в сочетании с метформином, производными сульфонилмочевины, ТЗД.

Проведение новых исследований возможностей применения ингибиторов ДПП-4 поможет этому классу препаратов занять стабильное место в стратегии лечения СД 2 типа.

Література

1. Ahren B. New strategy in type 2 diabetes tested in clinical trials. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) affects basic caused of the disease / B.Ahren // *Lakartidningen*. - 2005. - №102(8). - P.545-549.
2. Ahren B. Improved mealrelated (beta)-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase -4 inhibitor vildagliptin in

- metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year / B.Ahren, G. Pacini, J.Foley // *Diabetes Care*. - 2005. - №28(8). - P. 1936-1940.
3. Ahren B. GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes / B.Ahren, O.Schmitz // *Horm. Metab. Res.* - 2004. - №36. - P.867-876.
4. Baggio L. Glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic peptide, regulates fasting glycemia and nonenteral glucose clearance in mice / L.Baggio, T.Kieffer, D.Drucker // *Endocrinology*. - 2000. - №141. - P. 3703-3709.
5. Boulton D. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily oral doses of saxagliptin in type 2 diabetic and healthy subjects / D.Boulton, M.Grealdes // *Diabetes*. - 2007. - №56. - P.161.
6. Brandt I. Inhibition of dipeptidyl-peptidase 4 catalyzed peptid truncation by Vildagliptin((2S)-(((3-hydroxyadamantan-1-yl) acetyl)-pyrrolidine -2-carbonitrile) / I.Brandt, J.Joossens, X.Chen [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* - 2005. - №70(1). - P.134-143.
7. Chang X. Structure and folding of glucagon-like peptide -1-(7-36)-amide in trifluoroethanol studied by NMR / X.Chang, D.Keller, S.Bjorn, J.Led // *Mag. Reson. Chem.* - 2001. - №39. - P.477.
8. Deacon C. Saxagliptin: a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes / C.Deacon, J. Holst // *Adv. Ther.* - 2009. - №26(5). - P.488-499.
9. De Fronzo R. Saxagliptin added to metformin improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes / R.De Fronzo, M.Hissa, M. Blauvet // *Diabetes*. - 2007. - №56. - P.74.
10. De Fronzo R. Effects of exenatide on glycemic and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes / R.De Fronzo, R.Ratner, J. Han [et al.] // *Diabetes Care*. - 2005. - №28(5). - P.1092-1100.
11. Drucker D. Minireview: The glucagon-like peptide / D. Drucker // *Endocrinology*. - 2001. - №142. - P.521-527.
12. Drucker D. Glucagon-like peptide-1 stimulates insulin gene expression and increases cyclic FMP levels in a rat isletline / D.Drucker, J.Philippe, S.Mojsov [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. - 1987. - №84. - P.3434-3438.
13. Hansen P. Corbett. Incretin hormones and insulin Sensitivity / P. Hansen // *Trends Endoc. Metab.* - 2005. - №16 (4). - P.135-136.
14. Holst. Role os incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans / Holst, J.Gromada // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* - 2004. - №287. - P.199-206.
15. Kirby M. Gorrelm. Inhibitor selectivity in the clinical application of dipeptidyl peptidase-4 inhibition / M. Kirby, D.Yu, S.O'connor // *Clin.Sci.* - 2010. - №118. - P. 31-41.
16. Mari A. Vilalagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improves model-assessed (beta) - cellj function in patients with type 2 diabetes / A.Mari, W.Sallas, Y. He [et al.] // *J. Cein. Endocrinol. Metab.* - 2005. - №90 (8). - P.4888-4894.
17. Nanck M. Incretin effects ofincreasing glucose hoads in man calculatea from venous insulin and c-Peptide responses / M.Nanck, F.Honberger, E.Siegel [et al.] // *J.Clin. Endocrinol. Metab.* - 1986. - №63. - P.492-498.
18. Nauck M. glucagon - like peptide 1 and its derivates in the treatment of diabetes / M.Nauck, J. Meier // *Regul. Rept.* - 2005. - №128 (2). - P.135-148.
19. Goke B. Gause - nils - sonl. Saxagliptin is non - inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alohe: a 52-week randomized controlled trial / B.Goke, B.Gallwitz, J.Eriksson, A.Hellqvist. // *j. clin. pract.* - 2010. - №64 (12). - P.1619-1631.
20. Sheeh A.J. Gause-nilssonl. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus / A.J.Sheeh, G.C.J.harpentier, A.H.Ostgren // *Diab. Metab. Res. Rev.* - 2010. - №26 (7). - P.540-549.

Реферат

ІНКРЕТИНИ: НОВІ МОЖЛИВОСТІ В ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ. ОГЛЯД.

Супрун О.Є.

Ключові слова: Цукровий діабет 2 типу, лікування, інкретини, саксagliptin, онгліза

Проведено огляд сучасної літератури з проблеми лікування цукрового діабету 2 типу. Особливу увагу приділено застосуванню нової групи антидіабетичних препаратів, заснованих на посиленні ефекту ендонгенних інкретинів.

Summary

INCRETINS: NEW POTENTIAL IN THERAPY OF DIABETES MELLITUS

Suprun O.Ye.

Key words: type 2 diabetes mellitus, treatment, incretin, saxagliptin, onglyza

This review of the latest literature is devoted to the problem of the therapy of type 2 diabetes mellitus. Special attention is paid to the application of a new group of antidiabetic drugs based on the enhancement of the effect produced with endogenous incretins.