

Проблеми екології та медицини

Том 12 №1-2 2008

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997 році

Виходить 1 раз на 2 місяці

З м і с т

- С Т А Т Т І -

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

АЗИКЛАР В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Дюдюн А.Д., Полион Н.Н., Лобанов Г.Ф., Дюдюн С.А......3

ЗАСТОСУВАННЯ СУЛОДЕКСИДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ
ВОВЧАК З ВТОРИННИМ АНТИФОСФЛІПІДНИМ СИНДРОМОМ

Коваленко В.М., Шевчук С.В.8

ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНИЙ КОЛОНІЄСТИМУЛЮЮЧИЙ ФАКТОР ПРИ ХРОНІЧНОМУ
ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ: КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ

Конопкіна Л.І......15

СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У
БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ ПСОРИАЗА

Рыжко П.П., Зайцева О.В., Жукова Н.В., Солошенко Э.Н., Татузян Е.Г......18

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ТРИПТОФАНА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С НАРУШЕННЫМ
МИКРОБИОЦЕНОЗОМ КИШЕЧНИКА

Рыжко П.П., Зайцева О.В., Жукова Н.В., Солошенко Э.Н., Татузян Е.Г......22

СПІВВІДНОШЕННЯ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СОННИХ, ПЛЕЧОВИХ АРТЕРІЙ ТА СЕРЦЯ, ОСОБЛИВОСТІ
ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Соломатіна-Дакало Л.В.25

ПРОБЛЕМИ СТОМАТОЛОГІЇ

ЕЛЕКТРОМІОГРАФІЧНА ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧНИХ ДИСТРОФІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЕЛЕМЕНТІВ ЗУБОЩЕЛЕПНОЇ СИСТЕМИ

Новіков В. М.30

ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ І НАВКОЛИШНЄ СЕРЕДОВИЩЕ

Стельмахівська В.П., Берзін В.І.33

ДО ПИТАННЯ САНІТАРНО-ЕПІДЕМІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПАСАЖИРО-ВАНТАЖНИХ ПЕРЕВЕЗЕНЬ ПРИКОРДОННИХ ТЕРИТОРІЙ УКРАЇНИ

Кузнєцов О.В., Гоженко А.І., Пономаренко А.М.37

ОБГРУНТУВАННЯ ГІГІЄНИЧНИХ НОРМАТИВІВ ІНСЕКТИЦИДУ ТІАМЕТОКСАМУ В ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ ДЛЯ УМОВ ВИРОБНИЦТВА ТА ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ НА ЙОГО ОСНОВІ

Пельо І.М.44

АНАЛІЗ ІНФОРМОВАНOSTІ НАСЕЛЕННЯ ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Бєлікова І.В.48

ЮВІЛЕЇ

ПРИВІТАННЯ Н.М. ГРИЦАЙ

- С Т А Т Т І -

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Дюдюн А.Д., Полион Н.Н., Лобанов Г.Ф., Дюдюн С.А.
УДК [616.6+618.1]:616.98-085.25

АЗИКЛАР В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Дюдюн А.Д., Полион Н.Н., Лобанов Г.Ф., Дюдюн С.А.

Днепропетровская государственная медицинская академия,
Днепропетровский национальный университет,
Киевский областной кожно-венерологический диспансер

Представлені наслідки комплексного клініко - дослідного спостереження за ефективністю лікування 57 хворих на хламідійно – мікоплазмену інфекції. Позначена висока терапевтична активність та добра переносність азиклару, як основного етіотропного засобу.

Ключові слова: комплексне лікування, уrogenітальні інфекції

Урологические инфекции являются одним из частых заболеваний, как среди больных амбулаторной практики, так и пациентов находящихся в условиях профильных стационаров. Согласно оценкам отечественных и зарубежных исследователей, примерно 50% сексуально - активного населения являются носителями смешанных урогенитальных инфекций, которые преимущественно передаются половым путем [1, 2]. Клинические проявления урогенитальных заболеваний вариабельны и сопровождаются нередко довольно серьезными осложнениями. Торпидное течение формируется на фоне иммуносупрессии, снижения неспецифических факторов защиты и сопровождается усилением хронизации инфекций. Из многочисленных инфекций мочеполовых органов урогенитальный хламидиоз (УГХ) является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. В настоящее время насчитывается более 20 нозологических форм заболеваний, связанных с хламидийной инфекцией. Поэтому одним из приоритетных направлений дерматовенерологической службы и смежных специальностей (акушерство-гинекология, урология и др.) в настоящее время является лечение больных урогенитальным хламидиозом, заболеваемость которым, занимает, по оценкам ВОЗ, второе место после урогенитального трихомониаза среди инфекций, передаваемых преимущественно половым путем (ИППП). Уровень заболеваемости УГХ в последние годы имеет положительную динамику во всем мире. Ежегодно в мире выявляется

более 90 млн больных урогенитальным хламидиозом [3]. Многочисленные и нередко тяжелые осложнения УГХ, которые способствуют снижению рождаемости, росту врожденных аномалий, инвалидизации, а также трудности и нередкие неудачи в проводимой терапии, являются основанием справедливого признания данной инфекции серьезной проблемой здравоохранения. Хламидии представляют собой своеобразную патогенную группу грамотрицательных микроорганизмов, обладающих облигатным внутриклеточным паразитированием и имеющие сходные морфологические, биохимические и антигенные свойства.

Урогенитальный хламидиоз не имеет специфических клинических проявлений и патогномоничных симптомов, обычно протекая мало или асимптомно. Инкубационный период при хламидийной инфекции составляет от 5 до 30 дней. Хламидийная инфекция наиболее часто принимает подострую или бессимптомную форму течения заболевания. Первичный очаг инфекции чаще локализуется в слизистой уретры и канале шейки матки. Клинические разновидности хламидийной инфекции включают более 20 синдромов и патологических состояний, которые зависят от времени инфицирования, локализации очагов поражения, выраженности местных и общих реакций макроорганизма. Общепринятая клиническая классификация заболевания не существует. Различают свежий и хронический урогенитальный хламидиоз. Бессимптомное клиническое течение хламидийной инфекции приводит к длительному существованию резервуаров

возбудителя, представляя большую опасность для здоровья больных, поражая все новые и новые топографические зоны. У мужчин наиболее часто встречаются: орхоэпидидимит, периорхоэпидидимит, деферентит, фуникулит, простатит, болезнь Рейтера-Фиссинджера-Леруа; у женщин бартолинит, сальпингит, сальпингоофорит, пельвиоперитонит, перигепатит. Синдром Фитц –Хью –Куртиса, периаппендицит, периспленит, перисигмоидит очень часто возникают после проведения гидротубации.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляет собой сложную и плохо еще изученную проблему, которая может приводить к развитию таких осложнений как бесплодие, внематочной беременности, синдрому боли в тазовой области и нарушению менструального цикла. Рост числа случаев ВЗОМТ имеет корреляционную зависимость с частотой заболеваний хламидийной инфекцией, что служит доказательством ведущей роли *Chlamydia trachomatis* в возникновении данной патологии [3].

Высокая частота инфицирования урогенитального тракта беременных женщин оказывается причиной возникновения перинатальных инфекций. Наиболее часто инфицирование новорожденных происходит при прохождении через инфицированные родовые пути матери. Однако имеются данные, указывающие на возможность инфицирования плода внутриутробно. На это указывает наличие хламидийной инфекции у младенцев, извлеченных с помощью кесарева сечения до разрыва плодного пузыря, а также случаи выявления внутриутробной пневмонии у плодов, погибших внутриутробно и у новорожденных. Наиболее частыми проявлениями перинатальной хламидийной инфекции являются конъюнктивиты и пневмонии новорожденных. Среди новорожденных родившихся от матери больной урогенитальной инфекцией конъюнктивиты выявляются в 20-50,5% случаев. Случаи передачи хламидийной инфекции от матери к ребенку варьируют, так у 20-30% новорожденных развивается конъюнктивит, у 10-20% - пневмонии. Частота офтальмо – хламидийной инфекции в последние годы увеличивается и достигает почти 40% среди всех других конъюнктивитов новорожденных [4,5]. Общепринятая практика обработки глаз новорожденных 1% раствором азотнокислого серебра не предупреждает развитие хламидийного конъюнктивита.

Респираторный хламидиоз является второй по частоте формой хламидийной инфекцией новорожденных, который развивается у 10-30% детей, родившихся от больных матерей. Помимо офтальмо - хламидийной и респираторных форм хламидийной инфекции, у новорожденных и детей возникают острые отиты, гастроэнтериты, проктиты, реактивные артриты [6].

В последние годы все чаще уделяется внимание урогенитальному хламидиозу у детей. Заражение детей происходит внутриутробно или при прохождении через инфицированные родовые пути, а также во время близкого бытового контакта при нарушении санитарно-гигиенических норм. Достаточно часто мы констатируем случаи семейного хламидиоза. Установленное заражение хламидийной и трихомонадой инфекцией детей от родителей и других родственников, проживающих в одной квартире, позволяет говорить о семейной урогенитальной инфекции. Чаще

хламидиозом заражаются девочки. В семьях детей с урогенитальным хламидиозом у родителей регистрируется хроническая асимптомная хламидийная урогенитальная инфекция.

Постоянное совершенствование методов диагностики УГХ, обеспечило создание условий, когда сама диагностика хламидийной инфекции не представляет особых затруднений.

Лечение инфекций мочевыводящих путей, с одной стороны, проще по сравнению с инфекциями других локализаций, так как в этом случае практически всегда возможна точная этиологическая диагностика. Определяющим фактором возможности применения антибиотика при урогенитальных инфекциях является его активность против доминирующих возбудителей воспалительного процесса. Применение антибиотиков при лечении урогенитальных инфекций имеет ряд особенностей, что необходимо учитывать при выборе препарата.

Лечения больных УГХ продолжает оставаться одной из самых актуальных проблем практического здравоохранения, что обусловлено не только неуклонным ростом инфекции в популяции, наличием большого количества серьезных осложнений, но и высоким процентом рецидивов заболевания у пациентов, получивших этиотропную антибиотикотерапию в соответствии с действующими инструкциями и схемами лечения. По данным различных исследователей, частота рецидивов УГХ после проведенного лечения составляет от 2 до 50% [7,8]. В связи с этим разработка и усовершенствование методик лечения больных УГХ является необходимым и перспективным.

Целью нашей работы было определение эффективности лечения больных урогенитальными инфекциями с применением препарата Азиклар в качестве этиотропной терапии.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 57 больных с урогенитальными инфекциями в возрасте от 13 до 52 лет (мужчин - 30, женщин - 20, детей - 7). Этиологическая диагностика всем наблюдаемым больным проводилась согласно директивных документов регламентирующих микробиологические, бактериологические и некультуральные методы исследования. Информированное согласие больных на предложенное лечение было получено от каждого наблюдаемого.

Для уточнения локализации, особенностей и характера патологических изменений, мужчинам проводилась сухая уретроскопия, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, семенных пузырьков, мочевого пузыря и почек. Женщинам проводили ультразвуковое исследование органов малого таза, мочевого пузыря и почек, а также расширенную кольпоскопию.

В комплексное лечение больных включали прием гепатопротекторов, адаптогенов, антиоксидантов, препаратов, улучшающих состояние микробиотоза и витаминотерапию. Местная терапия, ее методики и длительность проведения, основывались результатами анализов топической диагностики.

В качестве этиотропного препарата для лечения больным УГИ применялся Азиклар(кларитромицин)

производства «Фламинго Фармасьютікалс Лтд» Индия. Азиклар, который назначали по 0,5 г 2 раза в день. Курсовая доза препарата Азиклар составляла 10-14 г.

Азиклар производства «Фламинго Фармасьютікалс Лтд» Индия является представителем класса макролидов с 14-членным лактонным кольцом, через изменение синтеза моноцитами и макрофагами важнейших медиаторов иммунного ответа, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкины, колониестимулирующий фактор и др., оказывает косвенное влияние на процессы иммунного реагирования макроорганизма [11,12]. Это явилось основанием для включения его в группу антибиотиков, обладающих иммуномодулирующим действием на макроорганизм.

Макролидные антибиотики ингибируют синтез белков в клетках микроорганизма. Механизм действия макролидов обусловлен их взаимодействием с 23S РНК компонентом каталитического центра пептидтрансферазы 50S (или 30S для некоторых микроорганизмов), являющегося субъединицей мембраноассоциированных рибосом бактериальных клеток. Указанное связывание является необратимым ковалентным и, по всей видимости, комплементарным, что обеспечивает видовую специфичность действия макролидов. Связывание макролидов с рибосомами чувствительных микроорганизмов приводит к нарушению пептидилтрансферазной активности и ингибированию реакции транслокации и траспептидации, вследствие этого нарушается нормальный процесс синтеза белка [25]. Клинические наблюдения ряда исследователей, за взрослым контингентом пациентов, позволили выявить увеличение хемотаксиса нейтрофилов под влиянием эритромицина, рокситромицина, кларитромицина и показали высокую терапевтическую эффективность препаратов в лечении больных УГХ [13]. J.Lefevre и со авт. определяя чувствительность *Chlamydia trachomatis* к различным антибиотикам, показали, что лучшую активность в отношении хламидий проявляет кларитромицин [14].

В настоящее время препаратами выбора при лечении больных УГХ являются макролиды. Необходимо отметить, что производные эритромицина – рокситромицин, кларитромицин, азитромицин, джозамицин и др., практически лишены недостатков присущих эритромицину. Они обладают хорошей биодоступностью, а высокая антихламидийная активность, обеспечила широкое применение в лечении больных хламидийной инфекции. Особенная способность макролидов проникать внутрь клетки с последующей внутриклеточной кумуляцией, создавая при этом высокие концентрации, во много раз превышающие их бактерицидную активность, против ряда внутриклеточных возбудителей инфекционного процесса, таких как хламидии, микоплазмы и др. [9,10]. Макролиды сравнительно легко всасываются из желудочно-кишечного тракта. Их всасывание происходит, в основном, в тонком кишечнике. Всасывание макролидов наиболее полно происходит в щелочной среде, а в кислой среде они подвергаются частичному или полному гидролизу. Исключением этого является кларитромицин, который проявляет выраженную устойчивость к действию соляной кислоты [15].

Поэтому современные макролиды выпускаются или в виде драже, или покрытыми энтерораствори-

мыми капсулами. Побочные реакции при применении макролидов наблюдаются редко и, как правило, не бывают серьезными. Описаны диспепсические явления в виде тошноты, тяжести и боли в эпигастрии, рвоты, диареи, что связано со стимуляцией моторики ЖКТ [16, 17]. В подавляющем большинстве случаев макролиды метаболизируются в печени при участии цитохрома Р450. В противоположность эритромицину способного необратимо ингибировать фермент; джозамицин, кларитромицин и мидекамицин обратимо ингибируют его. Метаболизм макролидов в печени происходит при участии цитохрома Р-450 (изоформа СYP3A4) с образовыванием метаболитов, антибактериальная активность которых существенно ниже самого препарата. Из всех метаболитов кларитромицина только 14-ОН кларитромицин (R-гидроксильная производная) и S-гидроксильная производная обладают антибактериальной активностью, однако антибактериальная активность последнего крайне низка [18,19].

Макролиды и их метаболиты выводятся печенью с желчью и почками с мочой. Пути элиминации препаратов зависят от водо/жирорастворимости соединений: липофильные вещества экскретируются с желчью, гидрофильные - с мочой. Сами макролиды являются липофильными веществами, а гидрофильные соединения могут образовываться только в результате их метаболизма. Кроме того, необходимо заметить, что липофильные соединения могут проникать в материнское молоко при лактации и проходить через плацентарный барьер при беременности. Антимикробная активность кларитромицина во многом сходна с эритромицином, при этом спектр антибактериального действия несколько шире. Кларитромицин обладает активностью против многих грамположительных, грамотрицательных бактерий, а также некоторых анаэробных бактерий и небактериальных инфекционных агентов [19,20].

Кларитромицин – макролидный антибиотик с наиболее выраженными липофильными свойствами. При приеме жирной пищи может происходить частичное перераспределение препарата в пищу и тем самым происходит уменьшение его биодоступности, что требует коррекции диеты с исключением приема жирной пищи. Следует заметить, что у лиц страдающих ожирением, возможно накопление кларитромицина в жировой ткани, что влияет на концентрацию препарата в сыворотке крови.

Макролиды, имеющие высокую степень проникновения в ткани, обладая способностью аккумулироваться в клетках, создавая более высокие тканевые концентрации, считаются наиболее эффективными антибиотиками в лечении больных урогенитальными инфекциями, где этиологический агент с внутриклеточной или мембранной формой паразитирования. В среднем, концентрация в тканях макролидов примерно в 10 раз выше концентраций в плазме крови. Наиболее высокие тканевые концентрации характерны для джозамицина, азитромицина и кларитромицина, превышая в 10-100 раз выше плазменные, наиболее низкие - для эритромицина, лишь в 5-10 раз выше плазменные [21].

Антибиотики этой группы хорошо переносятся пациентами. Имеются единичные сообщения об аллергических реакциях на макролиды. Препараты группы

макролидов не обладают перекрестными аллергическими реакциями с антибиотиками, содержащими β -лактамно кольцо (пенициллины, цефалоспорины), что позволяет их использовать у лиц с аллергическими реакциями на β -лактамы антибиотики. В редких случаях развивается интоксикация, связанная с нарушением метаболизма препаратов при заболеваниях печени [22,23]. Низкая токсичность макролидов позволяет их использовать даже при беременности, лактации и в педиатрии для лечения недоношенных новорожденных и детей старшего возраста. Даже при длительном применении макролидов редки случаи развития дисбактериоза кишечника, являющегося одно из основных осложнений антибактериальной терапии, а подавление гемопоэза практически отсутствует. Макролиды новых генераций имеют высокую биодоступность и выраженную антибактериальную активность, имеют минимальную токсичность, их хорошо переносят пациенты [22,24,26].

Результаты и их обсуждение

Комплексное обследование наблюдаемых нами больных позволило выявить урогенитальный хламидиоз в виде моноинфекции у 42 (73,7%), а у 15 (26,3%) сочетание хламидийно-микоплазменной инфекций. Переносимость препарата Азиклар наблюдаемыми нами больными была хорошей. Побочных реакций, требующих отмены или коррекции приема препарата Азинлар во время проводимого лечения не наблюдалось. Показатели общеклинических, биохимических анализов крови, анализа мочи находились в пределах физиологических параметров здоровых людей как до, так и после проведенной терапии. Это свидетельствует о том, что прием этиотропного препарата Азиклар не оказывал существенного негативного влияния на гепатобилиарную, кроветворную и мочеполовую системы.

Контроль эффективности этиотропной терапии проводился через 3–4 недели после окончания лечения, с одновременным использованием двух любых диагностических методов, позволяющих определять как непосредственно этиологический агент, так и выработанные к нему антитела (ПИФ, ИФА, ПЦР, культуральные методы).

Критериями излеченности наблюдаемых больных являлось: исчезновение клинических симптомов заболевания и полная элиминация возбудителя. Излеченными считались только те больные, у которых клиническое выздоровление сочетается с этиологическим излечением. Диспансерное наблюдение пациентов, которое проводится в течение 6 месяцев с полным клинико-лабораторным обследованием через 3–4 недели после завершения лечения, далее один раз в 2–3 месяца. При оценке динамики клинических проявлений, где была необходимость учета топических изменений, использовали дополнительно адекватные инструментальные методы обследования (уретроскопию, кольпоскопию и другие). Комплекс лабораторного обследования реконвалесцентных пациентов также предусматривал оценку лейкоцитарной реакции и цитологической картины соскобов с доступных слизистых оболочек.

Динамическое наблюдение за больными в процессе терапии позволило установить, что на 4–5-й день практически у всех пациентов, предъявлявших

те или иные жалобы, полностью исчезли субъективные ощущения и регрессировали объективные признаки воспаления.

Комплексное клинико-лабораторное обследование позволило констатировать, что с помощью предложенной методики этиотропного лечения наблюдаемых больных с УГИ удалось добиться у 57(100%) клинического и у 55(96,49%) этиологического излечения. У двух больных во время контроля излеченности подтверждена санация хламидийной инфекции и выявлена *Ureaplasma urealyticum*. Двум больным дополнительно назначалась антибиотикотерапия для санации микоплазменной инфекции.

Анализ представленных данных свидетельствуют о том, что Азиклар производства «Фламинго Фармасьютикалс Лтд» Индия обладает выраженной активностью в отношении хламидийной и микоплазменной инфекций, которым свойственно внутриклеточное и мембранное паразитирование.

Таким образом, Азиклар(кларитромицин) производства «Фламинго Фармасьютикалс Лтд» Индия, как и другие антибиотики группы макролидов, обладает высокой бактерицидной активностью в отношении грамположительных и некоторым грамотрицательных микроорганизмов, а также возбудителей с внутриклеточным и мембранным паразитированием. Он способен накапливаться в высоких концентрациях в макрофагах, нейтрофилах и других иммуннокомпетентных клетках. Азиклар обладая пролонгированным действием, являются малотоксичными препаратами.

Хорошая биофармакологическая характеристика и переносимость, высокая терапевтическая эффективность препарата Азиклар позволяют рекомендовать его для более широкого применения практикующими врачами в комплексном лечении больных хламидийно-микоплазменной инфекциями.

Литература

1. Прохоренко В.И., Шапран М.В. О классификации урогенитального хламидиоза.
2. Аковбян В.А. Основные принципы и национальные стандарты лечения наиболее распространенных ИППП. Требования ВОЗ. Современные методы диагностики, терапии и профилактики ИППП и других урогенитальных инфекций: Сборник материалов рабочих совещаний дерматовенерологов и акушеров-гинекологов.-М., 2000.-С. 8–10
3. Peeling R.W., Kimani J. et.al. Antibody to chlamydial hsp 60 predicts an increased risk for chlamydial pelvic inflammatory disease // Dept of Med Microbiol. Univ of Manitoba, Winnipeg, Canada//J Infect Dis 1997 May.V.175(5).-P.1153-1158.
4. Майчук Ю.В., Вахова Е.С. Максаквин в лечении хламидийных конъюнктивитов // Медикал Маркет . –1995.-Т. 3,№ 19.-С.48-49.
5. Smith J.R., Taylor-Robinson D. Infection due to Chlamydia trachomatis in pregnancy and the newborn //Baillieres. Clin. Obstet. Gynecol. – 1993.-V.7,№ 1.-P.237-255.
6. Huminer D., Pitlik S., Levy R., Samra L. Mycoplasma and Chlamydia in adenoides and tonsils of children undergoing adenoidectomy or tonsillectomy //Ann. Onol. Rinol. Laryngol. – 1994.- V.103,№ 2.-p.135-138.
7. ЗППП. 2002; 2: 3–7Kovass L, Nagy E, Berdik I et al. The frequency and role of Chlamydia trachomatis infection in premature labor. Int//J Cynecol Obstet .-1998.-V.62.-P.47–54.
8. Handsfield H, Ronald A, Corey L. et al.//Clin infect Dis.-1992.-V.15 (Suppl. 1).P.131–9
9. Nuovo J, Melnicov J, Paliescheskey M. et al.//J Am-Board Fam Pract.-V.1995,N.8 (1).-P.7–6
10. Labro MT.//Eur Bull Drug Res.-1993.-N.2 (Suppl.1).-P.7–13

11. Moricawa K, Watabe H, Araake M, Moricawa S //Antimicrob Agents Chemother.-1996.-V.40 (6).-P.1366-70
12. Kita E, Sawaki M, Masaka K. et al. //J Antimicrob Chemother.-1993.-N.32.-P.285-94
13. Kudoch E. Antiinflammatory/immunomodulatory properties of roxithromycin. – Chlamydia pneumoniae and respiratory disease// Abstracts from a special scientific workshop. September 21, 1997, Berlin, Germany.
14. Lefevre JC, Escaffre MC, Courdil M, Lareng MB//Pathologie Biologie.-1993.-V.41(4).-P.313-5
15. Системная энзимотерапия. Современные подходы и перспективы. СПб: Некоммерческое Партнерство издателей Санкт-Петербурга, 1999; 224 с.
16. Харкевич Д.А. Фармакология. - М.: Гэотар Медицина, 1999.
17. Кузин В.Б., Монахов А.А., Канышкина Т.М. и др. Антибиотики: макролиды.-Н.Новгород, изд-во НГМА, 1997.
18. McCracken G.H. Jr// Pediatrics. Infect. Dis. J.-1997.-V.16,N.4.-P.432-437.
19. Ferrero J.L., Bopp B. A., Marsh K.C. et al.//Drug Metabolism and disposition.-1990.-V.18.-P.441-446.
20. Peters D.H., Clissold S.P//Drugs.-1992.-V.44,N.1.-P.117-164.
21. Hof H.//Immun. Infect.-1994.-V.22,N.2.-P.66-71.
22. Peters D.H., Friedel H.A., McTavish D//Drugs.-1992.-V.44,N.1.-P.190-199.
23. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Антибиотики: клиническая фармакология. - Смоленск: "Амипресс", 1994
24. Харкевич Д.А.//Фармакология. - М.: Гэотар Медицина, 1999.
25. Klein J.O.//Pediatr. Infect. Dis. J.- 1997, Apr.-V.16,N.4.-P.427-434.
26. Goldman R.C., Kadam S.K.//Antimicrob. Agents Chemother.-1989.-V.33,N.7.-P.1058-1066
27. Мавров Г.И., Нагорный А.Е. Применение макролидов в дерматовенерологии // Клин, антибиотикотерапия.—2002 — № 5 (19).— С.15—17.

Summary

AZICLAR IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS UROGENITALNIE INFECTIONS

Djudjun A.D., Polion N.N., Lobanov G.F., Djudjun S.A.

Key words: complex treatment, urogenitalnie

Results of complex clinic -laboratory supervision over efficiency of treatment of 57 patients with Chlamydia – Mycoplasma are submitted to an infection. High therapeutic activity and good bearableness aziclar, as the basic a preparation is marked.

Dnipropetrovsk State Medical Academy,
Dnipropetrovsk National University

Матеріал надійшов до редакції 29.05.08.

© Коваленко В.М., Шевчук С.В.
УДК 616.5-002.52-085.262

ЗАСТОСУВАННЯ СУЛОДЕКСИДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК З ВТОРИННИМ АНТИФОСФОЛІПІДНИМ СИНДРОМОМ

Коваленко В.М., Шевчук С.В.

Національний науковий центр „Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска” АМН України
Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Обладая антиагрегантными, антикоагулянтными и фибринолитическими свойствами сулодексид в дозе 500 ЕД/сутки в течении 6 месяцев лечения существенно улучшал эффективность фармакотерапии больных АФС. Его использование позволяет не только существенно уменьшить сердечно-сосудистые манифестации СКВ и нарушения в системе гемостаза, но и позитивно влиять на липидный спектр и функцию эндотелия.

Ключевые слова: комплексное лечение, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром

Лікування антифосфоліпідного синдрому (АФС) та інших порушень в системі гемостазу у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) залишається складною, далеко не вирішеною проблемою. Відомо також, що у частини хворих на СЧВ, незалежно від наявності чи відсутності АФС розвиваються й інші розлади гемокоагуляції (гіперфібриногенемія, дефіцит протеїну С, тканинного активатора плазміногену (ТАП)) тощо. Тому очевидно, що поєднання різних порушень в системі гемостазу у хворих з АФС збільшує частоту розвитку тромботичних ускладнень у цієї категорії хворих. Застосування традиційної патогенетичної терапії (глюкокортикоїдів та імунодепресантів) в значній мірі зменшує активність запального процесу і лише частково профілактує розвиток гіперкоагуляції [23,25,31].

В клініці для профілактики та лікування тромбозів у хворих з АФС в більшості випадків використовують інгібітори агрегації тромбоцитів (аспірин, тіклопідин) антикоагулянти прямої та непрямої дії (гепарин, варфарин) [14,24,25,27]. Однак поряд з високою клінічною ефективністю цих препаратів їх використання потребує ретельного клінічного та лабораторного контролю через загрозу розвитку побічних ефектів. В лікуванні тромботичних ускладнень асоційованих з АФС поряд зі стандартними препаратами, а іноді й самостійно, робились спроби використати й інгібітори тромбоцитарних АДФ-рецепторів (клопідогрель) [16,30]. Однак, незважаючи на це частота тромботичних ускладнень залишається високою, що потребує подальшого пошуку нових підходів до профілактики ускладнень у хворих з СЧВ та АФС.

У зв'язку з цим нашу увагу привернув препарат з групи глікозаміногліканів (ГАГ) – сулодексид, який завдяки багаторівневному регуляторному впливу на систему гемостазу у хворих з судинними ураженнями [18] може виявитись перспективним для використання не лише для профілактики, але й лікування тромботичних ускладнень у хворих з АФС. Перспективність використання цього препарату у хворих на СЧВ впливає також з його вазопротекторних властивостей, здатності збільшувати негативний заряд ендотеліальних клітин та їх резистентність до пошкоджуючих факторів (імунними комплексами, цитокінами, протеазами), зменшувати проникність базальної мембрани

ендотелію, проліферацію гладком'язевих клітин, а саме зниження протизапальної та антикоагулянтної активності ендотелію за рахунок активації тромбіну у хворих з АФС є одним з важливих патогенетичних чинників тромбогенезу [17,26].

З огляду на вищезазначене метою нашого дослідження було комплексно оцінити фармакологічний ефект сулодексида у хворих на СЧВ з АФС за динамікою клінічних проявів АФС, станом системи гемостазу, функції ендотелію та показниками ліпідного спектру крові.

Матеріали та методи

Нами проведено “відкрите”, контрольоване дослідження, в яке було включено 48 хворих з визначеним чи ймовірним АФС. Діагноз СЧВ встановлювали на основі критеріїв ACR (1997) і формулювали згідно класифікації, рекомендованої Асоціацією ревматологів України (2002). Діагноз АФС встановлювали на основі відомих критеріїв [1,2]. Визначений АФС констатували при наявності не менше 2 клінічних критеріїв та високих рівнів антитіл до кардіоліпіну IgG в сироватці крові. Ймовірний АФС встановлювали при наявності 2 клінічних критеріїв та помірного збільшення рівнів антитіл до кардіоліпіну IgG, або одного клінічного критерію та високих рівнів антитіл до кардіоліпіну IgG.

Вміст сумарних антитіл до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозитолу та фосфатидної кислоти класу IgG та антитіл до β_2 -глікопротеїну 1 класів IgG, IgA, IgM в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми “ORGenTec”, Німеччина, згідно інструкції фірми-виробника.

В залежності від використаного методу лікування, хворі були поділені на дві групи. Першу групу - контрольну склали 23 хворих з АФС, які отримували загальноприйнятну терапію. До другої основної групи - ввійшли 25 хворих з АФС, яким додатково призначали сулодексид у добовій дозі 500 ЛО/добу, в два прийоми після їжі. Формування груп здійснювалось за принципом випадковості. Клінічна характеристика хворих після формування груп представлена в табл. 1. Враховуючи, що упродовж 1 місяця лікування 2 хворих вибуло з дослідження (один пацієнт - внаслідок смерті

пов'язаної з нефротичним синдромом та розвитком уремії, другий хворий - внаслідок розвитку гострої серцево-судинної недостатності), в таблиці представлені лише дані тих пацієнтів, що закінчили контрольоване дослідження.

Серед обстежених нами хворих з вторинним АФС глюкокортикоїди (ГК) отримували 87% (40 хворих), 52% (24 хворих) отримували амінохінолінові похідні, 6,5% (3 хворих) азатіоприн, і 39% (18 хворих) призна- чались НПЗП (діклофенак чи німесулід). Стосовно ГК, азатіоприну та амінохінолінових похідних, то упродовж спостереження їх дозу залишали такою, якою вона була на початку дослідження. Строк контрольованого дослідження склав 6 місяців. Контрольні показники реєстрували до початку, через 1 та 6 місяців лікування.

Критеріями включення до дослідження були чоловіки та жінки віком від 18 до 55 років, у яких АФС був верифікований клінічно та додатково підтверджений титром АФЛ-АТ чи антитіл до бета-2-глікопротеїну-1 і які дали згоду на участь в дослідженні. Критеріями виключення були декомпенсована серцева недостатність, цукровий діабет, гострий коронарний синдром давністю менше 6 міс, оперативні втручання протягом останніх 3 міс, гіпотиреоз, цироз печінки, порушення функції нирок (рівень креатиніну вищий за 150 мкмоль/л), прийом вазопротекторних та гіполіпідемічних засобів, антикоагулянтів прямої та непрямої дії, інгібіторів агрегації тромбоцитів менш ніж за 1 місяць до включення в дослідження, підвищення печінкових трансамінз більш ніж в два рази вище нормальних значень, вагітність.

Для вивчення функції ендотелію використовували ехолокацію високого розрешення та доплерографію плечової артерії, яку виконували як описано Celermajer D. та співав. [8]. Ендотеліозалежну вазодилатацію плечової артерії (ЕЗВДПА) оцінювали за

зміною її діаметру, який вимірювали до та після тимчасової оклюзії судини манжеткою тонометру (реактивна гіперемія). Локація плечової артерії асоціювалась з візуалізацією її внутрішнього діаметру та здійснювалась в середній третині плеча. Запис ехограм в В-режимі ехолокації та спектру потоків крові в режимі імпульсного доплерівського сканування виконували на ультразвуковому сканері "Sonoline 6000 C" (Medisson, Південна Корея) на 30, 60 та 90 секунд після декомпресії манжетки манометру. Критерієм адекватної ендотеліальної відповіді на ішемію вважали дилатацію плечової артерії більше 8% від вихідного діаметру судини через 30 секунд після декомпресії. Всі вимірювання ендотеліальної релаксації виконували з 8 до 10 годин ранку.

Товщину комплексу "інтима-медіа" (КИМ ЗСА) визначали під час сканування загальної сонної артерії в В-режимі ехолокації на відстані 2 см від біфуркації в діастолічну фазу при максимальному збільшенні. Всім хворим проводилось визначення площі атеросклеротичних бляшок.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних статистичних програм "Microsoft Excel" для Windows - 2000. Оцінювали середнє значення, стандартну помилку, t-критерій Стюдента, проводили кореляційний аналіз.

Результати та їх обговорення

Як видно з даних таблиці 1, групи за віковим складом, статтю, важкістю захворювання та лабораторними даними на момент початку лікування були репрезентативні. Середній вік хворих у групах „Традиційне лікування” та „Традиційне лікування+сулодексид” склав $43,68 \pm 2,06$ та $41,50 \pm 1,58$ роки відповідно. Не було відмінностей між групами і за рівнем антифосфоліпідних антитіл та антитіл до бета-2-глікопротеїну-1.

Таблиця 1
Характеристика хворих в залежності від лікування

Показник	"традиційне лікування", n=22	"традиційне лікування+сулодексид", n=24
Жінки	21 (95,5%)	19 (83,3%)
Чоловіки	1 (4,5%)	4 (16,7%)
Середній вік	$43,68 \pm 2,06$	$41,50 \pm 1,58$
Тривалість захворювання, роки	$6,96 \pm 0,57$	$5,50 \pm 0,64$
IУ, бали	$7,14 \pm 0,40$	$7,04 \pm 0,35$
SLEDAI, бали	$18,73 \pm 1,23$	$20,13 \pm 1,87$
Рівні АФЛ-АТ	$9,86 \pm 1,48$	$12,40 \pm 0,81$
Рівні антитіл до бета-2-глікопротеїну-1	$24,57 \pm 0,96$	$25,48 \pm 0,80$

На першому етапі дослідження ми проаналізували динаміку клінічних проявів АФС під впливом різних варіантів лікування. Встановлена здатність сулодексиду прискорювати зворотну динаміку основних клінічних проявів АФС. Так, в основній групі, під впливом комплексного лікування упродовж 6 місяців повторні рецидиви артеріальних та венозних тромбозів виявлялись у 25% тоді як у хворих контрольної групи у 31,8%. Ще 27,5% хворих контрольної групи перенесли повторні ТІА, в той час як в групі з сулодексидом лише 12,5%. Подібні відмінності між групами отримані стосовно інших клінічних проявів АФС. Так, якщо в групі „сулодексид” частота повторних мігренозних атак, сітчастого ліведо виявлялась у 12,5% та 29,2%, то в контрольній групі у 18,2% та 31,8%, відповідно.

Упродовж 6 місяців лікування в основній групі не виявлено жодного пацієнта з виразками гомілок, тоді як в контрольній рецидив виразок виявлявся у 4,5% осіб. Комплексне лікування також суттєво вплинуло на зворотню динаміку враження нирок. Через 6 місяців лише у 12,5% хворих виявляли підвищення виділення білку з сечею, а в контрольній групі цей показник дорівнював 18,2%. Слід відзначити перспективність використання сулодексиду у хворих з тромбоцитопенією. Кількість тромбоцитів упродовж всього терміну спостереження в основній групі зменшилась лише на $3,5 \pm 1,35\%$. Поряд з ефективністю сулодексид показав добру переносимість препарату і не викликав побічних ефектів.

Таблиця 2
Вплив лікування на динаміку клінічних та лабораторних проявів захворювання у хворих з АФС

Прояви захворювання	Традиційна терапія		Традиційна терапія+сулодексид	
	До лікування, n=22	Через 6 міс лікування, n=22	До лікування, n=24	Через 6 міс лікування, n=24
Рецидиви артеріальних та венозних тромбозів	8 (36,4%)	7 (31,8%)	9 (37,5%)	6 (25,0%)
Повторні ТІА	7 (31,8%)	6 (27,2%)	8 (33,3%)	3 (12,5%)*
Повторні мігренозні атаки	5 (22,7%)	4 (18,2%)	5 (20,8%)	4 (12,5%)
Виразки гомілок	2 (9,0%)	1 (4,5%)	2 (8,3%)	0 (0,0%)*
Сітчасте ліведо	10 (45,5%)	7 (31,8%)	14 (58,3%)	7 (29,2%)*
САТ	147,5±7,46	143,3±7,65	150,9±6,03	140,3±4,66
ДАТ	90,5±4,49	85,8±3,55	90,8±3,47	85,0±2,57
Число хворих з протеїнурією	6 (27,3%)	4 (18,2%)	7 (29,2%)	3 (12,5%)
Креатинін	0,132±0,01	0,095±0,01*	0,140±0,01	0,100±0,01*
Тромбоцити	161,6±13,7	150,6±11,9	148,3±12,7	145,7±12,0
Число хворих з тромбоцитопенією	5 (22,7%)	6 (27,3%)	9 (37,5%)	9 (37,5%)

Примітка: знаком * позначені достовірні відмінності у порівнянні зі станом до лікування,
- вірогідні відмінності стосовно групи "традиційне лікування",

Застосування сулодексиду істотно прискорило динаміку агрегаційної здатності тромбоцитів. Достовірні відмінності між досліджуваними групами реєструвалися уже через 1 місяць лікування. Під впливом сулодексиду ступінь агрегації тромбоцитів, індукованої АДФ, адреналіном та колагеном вже через 1 місяць лікування зменшився на 7,5%, 4,0% та 4,7%, відповідно, тоді як в контрольній групі цей показник знизився всього лише на 1,0%, 1,1% та 2,5%. Подібна динаміка відмічалась стосовно хворих з гіперреактивністю тромбоцитів. Максимальні відмінності за ступенем

агрегації тромбоцитів, як і кількістю хворих з гіперреактивністю тромбоцитів, реєструвалась через 6 місяців лікування. Якщо у хворих з контрольної групи ступінь агрегації тромбоцитів, індукованої АДФ 2,5 мкмоль/л зменшилась на 2,85%, адреналіном 2,5 мкмоль/л - на 3,2%, колагеном 2 мг/мл - на 3,7%, то застосування сулодексиду знизило цей показник на 14,6%, 11,8% та 11,5%, відповідно. Через 6 місяців лікування в основній групі число хворих з гіперреактивністю тромбоцитів зменшилось майже вдвічі, а у хворих контрольної групи практично не змінилось.

Таблиця 3
Динаміка ступеня агрегації тромбоцитів та числа осіб з гіперреактивністю тромбоцитів в процесі фармакотерапії з застосуванням та без застосування сулодексиду (M±m)

Групи пацієнтів	Показник	Вихідні дані	Через 1 місяць	Через 6 місяців
АДФ, 2,5 мкмоль/л				
Без сулодексиду, n=16	Ступінь агрегації	62,5±4,26	61,2±3,81	60,6±4,0
	Динаміка, %		1,0±1,70	2,85±1,03
	Гіперреактивність	7 (43,8%)	7 (43,8%)	7 (43,8%)
З сулодексидом, n=18	Ступінь агрегації	68,0±3,69	62,5±2,92	57,6±2,58*
	Динаміка, %		7,5±1,03#	14,6±1,17#
	Гіперреактивність	8 (44,4%)	7 (38,9%)	5 (27,8%)
Адреналін, 2,5 мкмоль/л				
Без сулодексиду, n=16	Ступінь агрегації	80,27±2,15	78,8±2,28	77,8±2,67
	Динаміка, %		1,1±0,65	3,2±1,30
	Гіперреактивність	4 (25,0%)	4 (25,0%)	4 (25,0%)
З сулодексидом, n=18	Ступінь агрегації	80,03±3,30	75,83±2,99	70,49±3,06*
	Динаміка, %		4,0±0,81#	11,8±1,16#
	Гіперреактивність	4 (22,2%)	3 (16,6%)	2 (11,1%)
Колаген, 2 мг/мл				
Без сулодексиду, n=16	Ступінь агрегації	87,51±2,54	85,4±2,67	84,3±2,75
	Динаміка, %		2,5±0,52	3,9±0,70
	Гіперреактивність	6 (37,5%)	6 (37,5%)	5 (31,3%)
З сулодексидом, n=18	Ступінь агрегації	89,13±1,82	84,86±2,47	78,9±2,80*
	Динаміка, %		4,7±0,88#	11,5±1,39#
	Гіперреактивність	6 (33,3%)	5 (27,8%)	4 (22,2%)
Загальне число хворих з гіперреактивністю тромбоцитів, n=16		7 (43,8%)	7 (43,8%)	7 (43,8%)
Загальне число хворих з гіперреактивністю тромбоцитів, n=18		8 (44,4%)	7 (38,9%)	4 (22,2%)

Примітка: знаком * позначені достовірні відмінності у порівнянні зі станом до лікування,
- вірогідні відмінності стосовно групи "традиційне лікування",

Як впливають різні варіанти лікування на динаміку рівнів фібриногену, АЧТВ, протеїну С та ТАП нами проаналізовано в наступній частині дослідження

(табл. 4). Отримані дані підтвердили здатність сулодексиду прискорювати зворотню динаміку основних порушень в системі гемостазу у хворих на АФС. Зок-

рема, в основній групі через 1 місяць від початку лікування рівень фібриногену зменшився на $12,1 \pm 0,03\%$, тоді як в контрольній на $7,2 \pm 0,98\%$. В основній групі рівень АЧТВ упродовж 1 місяця лікування зріс на

$7,3 \pm 1,14\%$, тоді як в контрольній на $2,94 \pm 0,58\%$. Рівень протейну С та ТАП в контрольній групі збільшився на $6,1\%$ та $14,0\%$, а в основній групі на $12,8\%$ та $15,2\%$, відповідно.

Таблиця 4

Динаміка показників системи гемостазу у хворих на СЧВ з АФС в процесі фармакотерапії ($M \pm m$)

Термін спостереження	Фібриноген, г/л	АЧТВ, с	Протейн С, %	ТАП,
„традиційне лікування”, n=22				
До лікування	$3,82 \pm 0,24$	$40,7 \pm 1,48$	$72,0 \pm 3,49$	$1,17 \pm 0,12$
Через 1 місяць	$3,53 \pm 0,22$	$41,9 \pm 1,47$	$75,6 \pm 3,16$	$1,30 \pm 0,12$
Динаміка в %	$7,2 \pm 0,98$	$2,94 \pm 0,58$	$6,1 \pm 1,21$	$14,0 \pm 1,87$
Через 6 місяців	$3,23 \pm 0,17$	$43,5 \pm 1,52$	$78,0 \pm 3,07$	$1,39 \pm 0,13$
Динаміка в %	$13,9 \pm 1,70$	$7,21 \pm 1,24$	$9,7 \pm 1,81$	$22,1 \pm 1,92$
„традиційне лікування + сулодексид”, n=24				
До лікування	$4,04 \pm 0,25$	$38,3 \pm 1,24$	$65,0 \pm 4,41$	$1,20 \pm 0,12$
Через 1 місяць	$3,50 \pm 0,21$	$40,9 \pm 1,54$	$71,8 \pm 4,47$	$1,35 \pm 0,13$
Динаміка в %	$12,1 \pm 2,03^{\#}$	$7,3 \pm 1,14^{\#}$	$12,8 \pm 2,42^{\#}$	$15,3 \pm 2,57$
Через 6 місяців	$3,07 \pm 0,14^*$	$44,0 \pm 1,57^*$	$77,8 \pm 4,29^*$	$1,51 \pm 0,13^*$
Динаміка в %	$20,8 \pm 2,78^{\#}$	$16,0 \pm 1,57^{\#}$	$24,2 \pm 4,0^{\#}$	$32,9 \pm 4,79^{\#}$

Примітка: знаком * позначені достовірні відмінності у порівнянні зі станом до лікування, $^{\#}$ - вірогідні відмінності стосовно групи „традиційне лікування”.

Застосування сулодексида дозволило прискорити динаміку аналізованих показників системи гемостазу і через 6 місяців лікування. Так, призначення сулодексида упродовж вказаного періоду спричинило до зниження рівнів фібриногену на $20,8\%$, тоді як в контрольній лише на $13,9\%$. Рівень АЧТВ в дослідній групі збільшився на $16,0\%$, а в контрольній на $7,2\%$. Подібні відмінності нами виявлені і стосовно рівнів протейну С та ТАП. Зокрема, через 6 місяців лікування концентрація протейну С та ТАП в контрольній групі хворих зросла на $9,7\%$ та 22% , а в дослідній на 24% та 33% ,

відповідно. За всіма показниками відмінності між групами були достовірними.

Нами встановлено, що застосування сулодексида впливало і на обмін ліпідів (табл. 5). Так, якщо в контрольній групі упродовж 1 місяця рівень ЗХС зменшився на $5,7\%$, ХС ЛПНЩ на $7,1\%$, ТГ на $5,2\%$, а ХС ЛПВЩ збільшився на $6,3\%$, то у хворих основної групи - на $5,1\%$, $7,5\%$, $5,3\%$ та $6,8\%$, відповідно. Позитивна динаміка рівнів ліпідів в основній групі спостерігалась і упродовж наступних 5 місяців. Так, рівень ЗХС зменшився на $10,2\%$, ХС ЛПНЩ на $14,7\%$, ТГ на $12,8\%$, а ХС ЛПВЩ збільшився майже на 15% .

Таблиця 5

Динаміка показників ліпідного обміну та ГЦ у хворих на СЧВ з АФС в процесі фармакотерапії ($M \pm m$)

Термін спостереження	ЗХС, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
„традиційне лікування”, n=22				
До лікування	$6,01 \pm 0,19$	$1,03 \pm 0,04$	$3,85 \pm 0,17$	$2,51 \pm 0,12$
Через 1 місяць	$5,73 \pm 0,16$	$1,10 \pm 0,04$	$3,56 \pm 0,14$	$2,39 \pm 0,12$
Динаміка в %	$4,4 \pm 0,57$	$6,3 \pm 0,72$	$7,1 \pm 0,97$	$5,2 \pm 0,60$
Через 6 місяців	$5,58 \pm 0,14$	$1,14 \pm 0,04$	$3,43 \pm 0,12^*$	$2,26 \pm 0,09$
Динаміка в %	$6,8 \pm 0,81$	$10,6 \pm 0,96$	$10,4 \pm 1,21$	$8,9 \pm 1,30$
„традиційне лікування + сулодексид”, n=24				
До лікування	$6,03 \pm 0,15$	$0,95 \pm 0,04$	$3,80 \pm 0,16$	$2,81 \pm 0,14$
Через 1 місяць	$5,72 \pm 0,13$	$1,01 \pm 0,04$	$3,51 \pm 0,14$	$2,66 \pm 0,13$
Динаміка в %	$5,1 \pm 0,50$	$6,8 \pm 0,69$	$7,6 \pm 0,80$	$5,0 \pm 0,49$
Через 6 місяців	$5,41 \pm 0,12^*$	$1,08 \pm 0,04^*$	$3,19 \pm 0,13^*$	$2,54 \pm 0,13$
Динаміка в %	$10,2 \pm 0,57^{\#}$	$13,9 \pm 0,19^{\#}$	$16,1 \pm 1,09^{\#}$	$9,2 \pm 0,76$

Примітка: знаком * позначені достовірні відмінності у порівнянні зі станом до лікування, $^{\#}$ - вірогідні відмінності стосовно групи „традиційне лікування”.

Проведене лікування в обох групах хворих з АФС позитивно вплинуло на динаміку функції ендотелію, хоч і не нормалізувало її повністю, і практично не виявило впливу на площу атеросклеротичних бляшок на ЗСА (табл. 6).

Так, в контрольній групі упродовж 1 місяця ЕЗВДПА збільшилась на $9,4\%$, а через шість місяців на $12,4\%$, а в основній групі спостерігалась більш значна, та достовірно краща позитивна динаміка аналізованого показника. Рівень ЕЗВДПА через 1 місяць

лікування в цій групі зріс на $15,2\%$, а через 6 місяців практично на чверть (25%).

Проведене лікування дещо менше впливало на динаміку КІМ ЗСА та площу атеросклеротичних бляшок. Зокрема, застосування традиційної терапії упродовж 6 місяців зменшило товщину КІМ ЗСА майже на 5% , а поєднання її з сулодексидом на $6,2\%$. Використання сулодексида, як і традиційної терапії практично не вплинуло на площу атеросклеротичних бляшок.

Таблиця 6
Динаміка показників функції ендотелію в процесі фармакотерапії хворих на СЧВ (М±m)

Термін спостереження	ЕЗВДПА, %	KIM ЗСА, мм	Площа АБ, мм
"традиційне лікування", n=22			
До лікування	4,87±0,51	0,91±0,04	6,29±1,09
Через 1 місяць	5,19±0,50	0,89±0,03	6,34±1,10
Динаміка в %	9,4±5,49	3,0±0,54	0,5±0,84
Через 6 місяців	5,40±0,54	0,87±0,03	6,40±1,09
Динаміка в %	12,4±5,12	4,8±0,68	1,9±0,69
"традиційне лікування +сулодексид", n=24			
До лікування	4,656±0,36	0,92±0,03	7,81±1,45
Через 1 місяць	5,28±0,39	0,88±0,03	7,76±1,44
Динаміка в %	15,2±3,16	4,2±0,46	0,2±0,50
Через 6 місяців	5,76±0,44*	0,86±0,03	7,80±1,43
Динаміка в %	24,8±3,45#	6,2±0,47	0,4±0,55

Примітка: знаком * позначені достовірні відмінності у порівнянні зі станом до лікування,
- вірогідні відмінності стосовно групи "стандартне лікування"

Таким чином, результати застосованих фармако-терапевтичних підходів у пацієнтів з СЧВ та АФС суттєво різнились. Так, в групі хворих, які отримували сулодексид, через 6 місяців лікування частота рецидиву артеріальних та венозних тромбозів виявилась майже на 27% нижчою в порівнянні з групою хворих, що отримували традиційну терапію. Істотно зменшилась частота інших маніфестацій АФС. Достовірні відмінності між групами відмічались за частотою ТІА, мігренозних атак, ліведено-васкуліту, виразок гомілок. Зокрема, частота ліведено-васкуліту в основній групі виявився меншою на 9%, повторних мігренозних атак на 46%, а повторних ТІА більш ніж в 2,1 рази нижчою, ніж в контрольній групі хворих. Використання сулодекси-ду істотно прискорило зворотню динаміку уражень нирок, зокрема, число хворих з протеїнурією в контрольній групі зменшилось на (50%), а в основній групі більш ніж в 2,3 рази. Отримані нами дані перекликаються з результатами інших як клінічних, так і експериментальних досліджень [15]. Зокрема, за даними Condorelli M., [10], використання сулодекси-ду у хворих після перенесеного інфаркту міокарда упродовж 12 місяців зменшило ризик летальності на 32%, повторного ІМ на 28%, а тромбозу лівого шлуночка на 53%. Нефропротекторні властивості сулодекси-ду були показані й Sulikowska B., [28] - у хворих з діабетичною нефропатією препарат знижував протеїнурію на 26%. Існують експериментальні дані, що вказують на здатність сулодекси-ду зменшувати не лише протеїнурію, але і виразність морфологічних ознак нефропатії [6]. Очевидно, це пояснюється здатністю ГАГ знижувати активність трансформуючого фактору росту, фактору росту фібробластів, ендотеліального фактору росту, які викликають проліферацію та гіперпродукцію мезангіального матриксу [19].

Слід відзначити, що використання сулодекси-ду, за нашими даними, практично не впливало на рівень тромбоцитів в крові, що може бути перспективним для використання у пацієнтів з гепариніндукованою тромбоцитопенією. За даними літератури використання сулодекси-ду у хворих, що перебувають на програмному гемодіалізі, на відміну від гепарину, не зменшувало вмісту тромбоцитів в крові [4].

Отримані нами дані свідчать, що застосування сулодекси-ду дозволило зменшити дисбаланс в системі гемостазу. Зокрема, його використання вже через 1 місяць лікування справляло достовірне по відношен-

ню до групи традиційне лікування, зменшення агрегаційної здатності тромбоцитів викликані такими індукторами агрегації як АДФ, адреналін та колаген. Окрім пригнічення агрегації тромбоцитів сулодексид упродовж 6 місяців лікування достовірно зменшив рівень фібриногену, покращив антикоагулянтну та фібринолітичну активність у хворих з вторинним АФС.

В доступній нам літературі не знайдено відомостей стосовно використання сулодекси-ду для лікування та профілактики тромботичних ускладнень та пов'язаних з ними порушень в системі гемостазу у хворих на СЧВ. Однак, перспективність використання сулодекси-ду виглядає логічною, оскільки відомо, що гепариноподібна фракція інактивує тромбін, фактор Ха та інші серинові протеази за участю антитромбіну III, а дерматан сульфат - нейтралізує активність серинових протеаз за участю кофактора гепарину II [5,11,21,29]. Було показано, що дерматан сульфат (основна складова сулодекси-ду), in vitro збільшував активацію плазміногену тканинного та урокіназного типів та потенціював перетворення плазміногену в плазмін [7]. Повідомляється про здатність сулодекси-ду зменшувати рівень фібриногену в сироватці крові у хворих на цукровий діабет та облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок [9].

Здатність сулодекси-ду за рахунок гепарин-сульфату пригнічувати агрегацію тромбоцитів [20] та через інші механізми стимулювати фібриноліз робить його особливо привабливим в плані ефективного використання у хворих з АФС. Так, за даними Lauver D.A., [18] використання сулодекси-ду супроводжувалось збільшенням активності ТАП та зменшенням концентрації інгібіторів тканинного активатора плазміногену-1 (ІТАП-1). Слід зазначити, що при зі збільшенням дози сулодекси-ду (50-200 мг) відбувалось більш інтенсивне зменшення концентрації ІТАП-1.

За нашими даними призначення сулодекси-ду зменшило прояви дисліпопротеїдемії у хворих з вторинним АФС. Так, за 6 місяців лікування в дослідній групі динаміка рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ТГ була майже в 1,5 рази вищою, ніж в контрольній групі. За всіма показниками, (окрім рівнів ТГ) відмінності між групами були достовірними. На здатність сулодекси-ду впливати на ліпідний спектр вказують й інші дослідники. Так, за даними мета аналізу, у хворих з облітеруючими захворюваннями нижніх кінцівок сулодексид

зменшував рівень ТГ на 28% та збільшував ХС ЛПВЩ на 24,4% [13]. За силою ліполітичної дії сулодексид значно перевищує гепарин [18], здатен зв'язувати ліпопротеїни дуже низької щільності, хіломікрони, ХС ЛПНЩ [22]. Головним механізмом ліполітичної дії глікозаміногліканів є активна стимуляція ліпопротеїніпази, яка спроможна попереджати розвиток атеросклерозу завдяки гідролізу ліпопротеїнів та тригліцеридів [32]. Крім того сулодексид взаємодіє з ЛПНЩ шляхом пригнічення всмоктування ліпопротеїнів в аорті кролів та підвищення печінкового метаболізму у нормальних тварин та тварин з експериментальною гіпертригліцеридемією [3].

За нашими даними використання сулодексиду покращувало функціональну здатність ендотелію. Так, через 6 місяців лікування сулодексидом рівень ЕЗВДПА зріс майже на 25%. Позитивна динаміка ЕЗВДПА може пояснюватись нормалізацією показників ліпідного спектру та зменшенням в цілому активності запального процесу. З іншого боку нормалізація функції ендотелію під впливом сулодексиду може бути пов'язана зі здатністю препарату інактивувати тромбін антитромбіном III та протейном C, а відтак і зменшувати прозапальної та прокоагулянтної активності ендотеліальних клітин [12].

Таким чином, отримані нами дані засвідчують, що у хворих на СЧВ з вторинним АФС традиційна патогенетична терапія з застосуванням ГК, амінохінолінових похідних, азатиоприну помірно вплинула на стан системи гемостазу, ліпідний спектр та функцію ендотелію, а відтак і клінічні маніфестації АФС. Володіючи антиагрегантними, антикоагулянтними та фібринолітичними властивостями сулодексид в дозі 500 ОД/добу упродовж 6 місяців лікування істотно покращив ефективність фармакотерапії хворих з АФС. Його використання дозволяє не тільки істотно зменшити серцево-судинні маніфестації СЧВ та порушення в системі гемостазу, але й позитивно впливати на ліпідний спектр та функцію ендотелію. Тому, хворим на СЧВ з вторинним АФС та супутніми порушеннями в системі гемостазу, окрім традиційної базисної терапії з метою корекції цих порушень до лікування можна включати сулодексид в дозі 500 ОД/добу.

Висновки

1. Включення до комплексу лікування хворих на СЧВ з АФС сулодексиду в добовій дозі 500 мг/добу упродовж 6 місяців достовірно зменшило частку хворих з тромбозами, ТІА, мігренозними атаками, ліведо-васкулітом, виразками гомілок.
2. Сулодексид суттєво зменшував дисбаланс в системі гемостазу знижуючи агрегацію тромбоцитів та збільшуючи антикоагулянтну та фібринолітичну активність плазми.
3. Встановлена здатність сулодексиду зменшувати прояви дисліпопротеїнемії за рахунок збільшення вмісту ХС ЛПВЩ, зменшення ЗХС та ХС ЛПНЩ.
4. Під впливом сулодексиду зареєстровано збільшення ЕЗВДПА та зниження виразності протеїнурії, що вказує на його ендотеліопротекторні властивості.

Література

1. Alarcon-Segovia D. Perez-Vazquez ME. Villa A.R. et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 5000 consecutive patients//Medicine.-1989.-V.21.- P.275-286.

2. Alarcon-Segovia D. Perez-Vazquez ME. Villa A.R. et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus//Semin Arthr Rheum.- 1992.-V.21.- P.275-286.
3. Berry EM, Aldini R, Bar-On H, Eisenberg S. Role of the liver in the degradation of very low density lipoproteins: a study of lipolysis by heparin releasable liver lipase and uptake during isolated rat liver perfusion //Eur J Clin Invest.-1981 Jun.-V.11(3).-P.151-9.
4. Borawski J, Zbroch E, Rydzewska-Rosolowska A, Pawlak K, Mysliwiec M. Sulodexide for hemodialysis anticoagulation in heparin-induced thrombocytopenia type II//J Nephrol.-2007 May-Jun.-V.20(3).-P.370-2.
5. Buchanan MR, Liao P, Smith LJ, Ofosu FA. Prevention of thrombus formation and growth by antithrombin III and heparin cofactor II-dependent thrombin inhibitors: importance of heparin cofactor II//Thromb Res.-1994 Jun 1.-V.74(5).-P.463-75.
6. Callas DD, Hoppensteadt DA, Jeske W, Iqbal O, Bacher P, Ahsan A, Fareed J. Comparative pharmacologic profile of a glycosaminoglycan mixture, Sulodexide, and a chemically modified heparin derivative, Suleparoid//Semin Thromb Hemost.-1993.-V.19 Suppl 1.-P.49-57.
7. Castañon MM, Gamba C, Kordich LC. Insight into the profibrinolytic activity of dermatan sulfate: effects on the activation of plasminogen mediated by tissue and urinary plasminogen activators//Thromb Res.-2007.-V.120(5).-P.745-52.
8. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OJ, Sullivan ID et al // Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis//Lancet.-1992.V.340.-P.1111-5.
9. Coccheri S, Sccondotto G, Agnelli G, Palazzini E, Zamboni V; Arterial Arm of the Suavis (Sulodexide Arterial Venous Italian Study) group. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study//Eur Heart J.-2002 Jul.-V.23(13).-P.1057-65.
10. Condorelli M, Chiariello M, Dagianti A, Penco M, Dalla Volta S, Pengo V, Schivazappa L, Mattioli G, Mattioli AV, Brusoni B, et al. IPO-V2: a prospective, multicenter, randomized, comparative clinical investigation of the effects of sulodexide in preventing cardiovascular accidents in the first year after acute myocardial infarction//J Am Coll Cardiol.-1994 Jan.-V.23(1).-P.27-34.
11. Cosmi B, Cini M, Legnani C, Pancani C, Calanni F, Coccheri S. Additive thrombin inhibition by fast moving heparin and dermatan sulfate explains the anticoagulant effect of sulodexide, a natural mixture of glycosaminoglycans//Thromb Res.-2003 Mar 15.-V.109(5-6).-P.333-9.
12. Esmob C.T. Introduction: are natural anticoagulants candidates for modulating inflammatory response to endotoxin?// Blood.-2000.-V.95.-P.1113-1116.
13. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, Nascetti S. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease//J Int Med Res.-1996 Sep-Oct.-V.24(5).-P.389-406.
14. Hereng T, Lambert M, Hachulla E, Samor M, Dubucquoi S, Caron C, Launay D, Morell-Dubois S, Queyrel V, Hatron PY. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 antiphospholipid antibodies-positive patients//Lupus.-2008.-V.17(1).-P.11-5.
15. Iacoviello L, D'Adamo MC, Pawlak K, Polishchuck R, Wolny T, Buczek W, Donati MB. Antithrombotic activity of dermatan sulphates, heparins and their combination in an animal model of arterial thrombosis//Thromb Haemost.-1996 Dec.-V.76(6).-P.1102-7.
16. Klinkhardt U, Bauersachs R, Adams J, Graff J, Lindhoff-Last E, Harder S. Clopidogrel but not aspirin reduces P-selectin expression and formation of platelet-leukocyte aggregates in patients with atherosclerotic vascular disease// Clin Pharmacol Ther.-2003 Mar.-V.73(3).-P.232-41.
17. Kristová V, Kriska M. Endothelial diseases and endothelium-protective agents//Bratisl Lek Listy.-1998 Oct.-V.99(10).-P.511-7.
18. Lauver DA, Lucchesi BR. Sulodexide: a renewed interest in this glycosaminoglycan//Cardiovasc Drug Rev.-2006 Fall-Winter.-V.24(3-4).-P.214-26.

19. Linhardt RJ, al-Hakim A, Liu JA, Hoppensteadt D, Mascellani G, Bianchini P, Fareed J. Structural features of dermatan sulfates and their relationship to anticoagulant and antithrombotic activities//Biochem Pharmacol.-1991 Sep 27.-V.42(8).-P.1609-19.
20. Maaroufi RM, Giordano P, Triadou P, Tapon-Brethaudière J, Dautzenberg MD, Fischer AM. Effect of oversulfated dermatan sulfate derivatives on platelet aggregation//Thromb Res.-2007.-V.120(4).-P.615-21.
21. Nenci GG. Dermatan sulphate as an antithrombotic drug//Pathophysiol Haemost Thromb.-2002 Sep-Dec.-V.32(5-6).-P.303-7.
22. Olsson U, Ostergren-Lundén G, Moses J. Glycosaminoglycan-lipoprotein interaction//Glycoconj J.-2001 Oct.-V.18(10).-P.789-97.
23. Pierangeli SS, Chen PP, González EB. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms//Curr Opin Hematol.-2006 Sep.-V.13(5).-P.366-75.
24. Ruiz Domínguez R, Huanca Mamani I. [Debut of systemic lupus erythematosus with catastrophic antiphospholipid syndrome: benefit of the early treatment//An Med Interna.-2007 Jul.-V.24(7).-P.339-41.
25. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. The treatment of antiphospholipid syndrome: A harmonic contrast//Best Pract Res Clin Rheumatol.-2007 Dec.-V.21(6).-P.1079-92.
26. Skřha J, Perusicová J, Kvasnicka J, Hilgertová J. The effect of glycosaminoglycan sulodexide on oxidative stress and fibrinolysis in diabetes mellitus//Sb Lek.-1998.-V.99(2).-P.103-9.
27. Soltész P, Szekanecz Z, Kiss E, Shoenfeld Y. Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome//Autoimmun Rev.-2007 Jun.-V.6(6).-P.379-86.
28. Sulikowska B., Olejniczak H, Muszyńska M., Odrowaz-Sypniewska G., Gaddi A., C. Savini, A.F.G. Cicero, L. Laghi, J. Manitius Effect of Sulodexide on Albuminuria, NAG Excretion and Glomerular Filtration Response to Dopamine in Diabetic Patients//American Journal of Nephrology.-2006.-V.26.-P.621-628
29. Taylor KR, Gallo RL. Glycosaminoglycans and their proteoglycans: host-associated molecular patterns for initiation and modulation of inflammation//FASEB J.-2006 Jan.-V.20(1).-P.9-22.
30. Wang L, Erling P, Bengtsson AA, Truedsson L, Sturfelt G, Erlinge D. Transcriptional down-regulation of the platelet ADP receptor P2Y(12) and clusterin in patients with systemic lupus erythematosus//J Thromb Haemost.-2004 Aug.-V.2(8).-P.1436-42.
31. Yoon KH. Sufficient evidence to consider hydroxychloroquine as an adjunct therapy in antiphospholipid antibody (Hughes') syndrome//J Rheumatol.-2002 Jul.-V.29(7).-P.1574-5.
32. Zimmermann R, Sartipy P, Winkler R, Zechner R, Hurt-Camejo E, Kostner GM. Endogenously produced glycosaminoglycans affecting the release of lipoprotein lipase from macrophages and the interaction with lipoproteins//Biochim Biophys Acta.-2000 Apr 12.-V.1484(2-3).-P.316-24.

Summary

USE OF SULODEXIDE IN COMPLEX THERAPY FOR PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND SECONDARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Kovalenko V.M., Shevchuk S.V

Key words: systemic lupus erythematosus, treatment, sulodexide

Having antiaggregant anticoagulant and fibrinolytic peculiarities sulodexide 500 OD per day during 6 month period of treatment substantially improved pharmacotherapy efficacy of patients with antiphospholipid syndrome. Sulodexide using allows not only to reduce cardiovascular SLE manifestations and disorders in hemostasis system but also to influence positively on lipid spectrum and endothelial function.

Vinnicia State Medical University, Vinnicia

National State Centr "Institute cardiology"

Матеріал надійшов до редакції 24.05.08.

© Конопкіна Л.І.

УДК 616.24-007.272-036.1-002.7-071.1

ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНИЙ КОЛОНІЄСТИМУЛЮЮЧИЙ ФАКТОР ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ: КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ

Конопкіна Л.І.

Дніпропетровська державна медична академія,
кафедра факультетської терапії та ендокринології

(зав. – член-кор. АМН України, д. мед. н., професор Т.О.Перцева)

Известно, что хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) ассоциируется с системным хроническим воспалением, проявляющимся повышением сывороточных маркеров, включая гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). С целью изучения роли ГМ-КСФ в формировании и прогрессировании ХОЗЛ нами были изучены некоторые его клинико-анамнестические детерминанты: влияние пола больных, статуса табакокурения, стадии заболевания и фазы патологического процесса. Установлено, что инициация формирования патологического процесса ассоциируется с повышенным уровнем ГМ-КСФ в сыворотке крови больных ХОЗЛ. Женский пол является фактором риска развития системных эффектов при ХОЗЛ, а табакокурение у них – дополнительным риск-фактором.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), системное хроническое воспаление, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, анамнез, клиника

На сьогоднішній день значна кількість наукових публікацій присвячується висвітленню одного із найактуальніших питань пульмонології, пов'язаного із прогресуванням хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та пошуком засобів його уповільнення [4, 5]. Вивчається роль локального запалення у поступовому формуванні патологічних змін у дихальних шляхах хворих на ХОЗЛ, який охоплює бронхи, паренхіму, легеневі судини та проходить за участі клітинних і молекулярних факторів. Доведено, що саме активовані клітини хронічного запалення (нейтрофіли, моноцити-макрофаги, Т-лімфоцити) є джерелом величезної кількості молекул запалення, котрі зрештою призводять до тканинної деструкції легень та ремоделювання дихальних шляхів при ХОЗЛ [6, 12]. Не дивлячись на те, що і системне хронічне запалення визнане одним із механізмів прогресування патологічного процесу при ХОЗЛ [12, 13], на відміну від локального хронічного запалення про нього відомо значно менше.

До молекулярних факторів запалення відносять такі медіатори як цитокіни і молекули клітинної адгезії (адгезивні молекули), а також протеази. Група цитокінів об'єднує інтерлейкіни, ростові та туморнекротичні фактори, хемокіни, лейкотрієни, інтерферони; група молекул клітинної адгезії – суперсімейство імуноглобулінів, інтегрини, селектини [1].

Ростові фактори, до яких належить і гранулоцитарно-макрофагальний колониестимулюючий фактор (ГМ-КСФ), регулюють проліферацію, диференціацію та функцію клітин крові, у тому числі й клітин імунної системи. Їх дія підпорядкована певній послідовності; залежить від концентрації та комбінації з іншими цитокінами.

Встановлено, що ГМ-КСФ продукується здебільшого Т-лімфоцитами і моноцитами-макрофагами, хоча може продукуватися й епітеліальними клітинами, а також еозинофілами [7, 8, 10]. Він подовжує життя еозинофілів, прискорює ріст, диференціацію й активацію незрілих і зрілих гранулоцитів та моноцитів-макрофагів [9, 11]. Проте і дотепер клініко-анамнестичні детермінанти цього ростового фактора при ХОЗЛ вивчені недостатньо.

Метою нашого дослідження було визначити деякі клініко-анамнестичні детермінанти ГМ-КСФ як маркера системного запалення у хворих на ХОЗЛ.

Матеріали і методи

Нами було обстежено 83 хворих на ХОЗЛ (середній вік – $62,6 \pm 3,4$ роки), чоловіків – 58 (69,9 %), жінок – 25 (30,1 %). На проведення даного дослідження отримувалась інформована згода хворих. Для визначення клініко-анамнестичних детермінант ГМ-КСФ при ХОЗЛ враховувались вікові та статеві особливості, дані анамнезу хворих (відношення до тютюнопаління), стадія захворювання (I–IV ст.) та фаза патологічного процесу (стабільна фаза, фаза інфекційного загострення). Для верифікації клінічного діагнозу та визначення стадії захворювання проводили дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) хворих з визначенням основних бронхообструктивних показників методом комп'ютерної спірометрії з візуалізацією петлі «потік/об'єм» за допомогою апарату Master Screen Body/Diff ("Jaeger", Німеччина).

Формулювання клінічного діагнозу проводили згідно з рекомендаціями Наказу МОЗ України № 499 від 28.10.2003 року [2] та Наказу МОЗ України № 128 від 19 березня 2007 року [3].

Рівень ГМ-КСФ визначався кількісним методом у сироватці крові за допомогою імуноферментного набору (Biosource, США). Контрольну групу склали практично здорові особи аналогічного віку, котрі ніколи не палили.

Статистична обробка отриманих результатів виконана у програмі "Excel-2003" з використанням пакету "Statistica 6.0". Оцінка достовірності розбіжностей середніх величин проведена з використанням параметричного критерію Стюдента та непараметричного критерію Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення

Рівень ГМ-КСФ у стабільну фазу захворювання при різних стадіях ХОЗЛ у порівнянні з показником у осіб контрольної групи наведений у таблиці 1.

Таблиця 1

Рівень ГМ-КСФ у обстежених хворих на ХОЗЛ у залежності від стадії захворювання

Підгрупи обстежених	ГМ-КСФ (пг/мл)
Хворі на ХОЗЛ (n = 83)	3,32 ± 0,31
із них:	
ХОЗЛ I ст. (n = 10)	4,10 ± 0,40 ^{2 3}
ХОЗЛ II ст. (n = 36)	3,25 ± 0,20 ^{2 4}
ХОЗЛ III ст. (n = 27)	3,35 ± 0,32 ^{4 5}
ХОЗЛ IV ст. (n = 10)	2,70 ± 0,24 ^{1 3 5}
Контрольна група (n = 24)	3,08 ± 0,18¹

Примітка: ¹ - достовірна відмінність показника (p < 0,05) між групою/підгрупою хворих і контрольною групою;² - достовірна відмінність показника (p < 0,05) між підгрупами з ХОЗЛ I ст. та ХОЗЛ II ст.;³ - достовірна відмінність показника (p < 0,05) між підгрупами з ХОЗЛ I ст. та ХОЗЛ IV ст.;⁴ - достовірна відмінність показника (p < 0,05) між підгрупами з ХОЗЛ II ст. та ХОЗЛ III ст.;⁵ - достовірна відмінність показника (p < 0,05) між підгрупами з ХОЗЛ III ст. та ХОЗЛ IV ст.;

В цілому по групі хворих на ХОЗЛ рівень показника статистично достовірно не відрізнявся від такого у осіб контрольної групи. Проте щодо стадій захворювання були виявлені певні особливості. Так, на початку формування патології (при I стадії ХОЗЛ) показник був найвищим і статистично достовірно відрізнявся від показників з більш тяжким перебігом захворюван-

ня. При цьому у осіб з найтяжчим патологічним процесом (IV стадія ХОЗЛ) рівень ГМ-КСФ був найнижчим, маючи виражену тенденцію до зниження у порівнянні з показником у здорових осіб.

Рівень ГМ-КСФ у обстежених хворих на ХОЗЛ у залежності від статі представлений у таблиці 2.

Таблиця 2

Рівень ГМ-КСФ у сироватці крові обстежених чоловіків і жінок, хворих на ХОЗЛ

Підгрупи обстежених	ГМ-КСФ (пг/мл)
Хворі на ХОЗЛ (n=83):	3,32 ± 0,31
чоловіки (n=58)	3,12 ± 0,33 ¹
жінки (n=25)	3,78 ± 0,27 ^{1 2}
Контрольна група (n=24):	3,08 ± 0,18
чоловіки (n=13)	3,28 ± 0,18 ³
жінки (n=11)	2,84 ± 0,17 ^{2 3}

Примітка: ¹ - достовірна відмінність показника (p < 0,05) між підгрупою чоловіків, хворих на ХОЗЛ, та підгрупою жінок, хворих на ХОЗЛ;² - достовірна відмінність показника (p < 0,05) між підгрупою жінок, хворих на ХОЗЛ, та підгрупою здорових жінок;³ - достовірна відмінність показника (p < 0,05) між підгрупою здорових чоловіків та підгрупою здорових жінок.

Як видно з таблиці, у жінок контрольної групи рівень ГМ-КСФ був статистично достовірно нижчим, ніж у чоловіків контрольної групи (p < 0,05). При цьому у хворих жінок він був статистично достовірно вищим, ніж у хворих чоловіків (p < 0,05). У чоловіків же, хворих на ХОЗЛ, в цілому по групі показник не відрізнявся від такого у здорових чоловіків.

Для вирішення питання про вплив тютюнопаління на такий маркер системного запалення, як ГМ-КСФ, обстежені хворі були розподілені на дві підгрупи: 1)

курці або екс-курці, хворі на ХОЗЛ, з індексом «пачка/рік» > 12 (n=50); 2) хворі на ХОЗЛ, що ніколи не палили (n=25). Оскільки 8 осіб чоловічої статі не зловживали тютюнопалінням (індекс «пачка/рік» у них склав < 10), тільки періодично запалювали цигарки, вони були вилучені з цієї частини обробки матеріалу. Рівень ГМ-КСФ у сироватці крові обстежених хворих на ХОЗЛ у залежності від фактору тютюнопаління представлений у таблиці 3.

Таблиця 3

Рівень ГМ-КСФ у обстежених хворих на ХОЗЛ у залежності від фактору тютюнопаління

Підгрупи обстежених	ГМ-КСФ (пг/мл)
Хворі на ХОЗЛ (n = 75):	3,37 ± 0,24
курці та екс-курці (n = 50)	3,34 ± 0,24
ніколи не палили (n = 25)	3,45 ± 0,23
Контрольна група (n = 24)	3,08 ± 0,18

Результати показали, що у залежності від фактору тютюнопаління достовірної відмінності показника в цілому по підгрупах не спостерігається. Проте, отримавши різні показники у чоловіків та жінок, нами було вирішено перевірити гіпотезу про можливий різний

вплив саме фактору тютюнопаління на формування системного хронічного запалення у хворих на ХОЗЛ у залежності від статі. У зв'язку з цим були вивчені рівні ГМ-КСФ окремо у чоловіків (1 підгрупа) та жінок (2 підгрупа) у залежності від фактору паління (табл. 4).

Таблиця 4

Рівень ГМ-КСФ у сироватці крові обстежених чоловіків та жінок, хворих на ХОЗЛ, у залежності від фактору паління

Групи обстежених	ГМ-КСФ (пг/мл)
Хворі на ХОЗЛ	3,37 ± 0,24
1 підгрупа: ЧК (n=42) ЧН (n=8)	3,17 ± 0,22² 3,18 ± 0,21 ⁶ 3,15 ± 0,29
2 підгрупа: ЖК (n=8) ЖН (n=17)	3,78 ± 0,27^{2,3} 4,19 ± 0,33 ^{4, 6} 3,59 ± 0,20 ⁵
Контрольна група: чоловіки (n=13) жінки (n=11)	3,10 ± 0,18 3,28 ± 0,18 ¹ 2,84 ± 0,17 ^{1, 3, 4, 5}

Примітка: ЧК – чоловіки курці та екс-курці;

ЧН – чоловіки, що ніколи не палили;

ЖК – жінки курці та екс-курці;

ЖН – жінки, що ніколи не палили;

¹ – $p < 0,05$ між підгрупами контрольної групи (Ч та Ж);

² – $p < 0,05$ між підгрупами 1 та 2;

³ – $p < 0,05$ між підгрупою 2 та жінками контрольної групи;

⁴ – $p < 0,05$ між підгрупою ЖК та жінками контрольної групи;

⁵ – $p < 0,05$ між підгрупою ЖН та жінками контрольної групи;

⁶ – $p < 0,05$ між підгрупами ЧК та ЖК.

У чоловіків, хворих на ХОЗЛ, показник ні в цілому по групі, ні у підгрупах у залежності від наявності фактору тютюнопаління не відрізнявся від такого здорових чоловіків. У жінок, хворих на ХОЗЛ, рівень ГМ-КСФ в цілому по групі був вищим, ніж у жінок контрольної групи як за рахунок жінок-курців, так і за рахунок жінок, що ніколи не палили ($p < 0,05$); при цьому у жінок з фактором паління він був достовірно вищим, ніж у чоловіків-курців, а у жінок, що ніколи не палили, – мав тенденцію до підвищення у порівнянні з показником у чоловіків без цього фактору ризику.

Для вирішення задачі щодо можливого впливу фази патологічного процесу на рівень ГМ-КСФ 22 хворих на ХОЗЛ різних стадій захворювання були додатково обстежені у фазу інфекційного загострення. Статистично достовірних відмінностей показника у стабільну фазу та фазу інфекційного загострення ХОЗЛ виявлено не було.

Отримані нами результати дослідження дозволили зробити наступні висновки:

1) ГМ-КСФ на ранніх етапах формування ХОЗЛ може розглядатися маркером ініціації розвитку хронічного системного запалення, а на пізніх етапах захворювання – маркером пригнічення імунного захисту;

2) більш вищий рівень ГМ-КСФ у сироватці крові жінок, хворих на ХОЗЛ, у порівнянні з хворими на ХОЗЛ чоловіками може вказувати на можливість формування у них більш значущих системних ефектів;

3) тютюнопаління у жінок, хворих на ХОЗЛ, може бути додатковим фактором ризику формування та прогресування хронічного системного запалення;

4) сироватковий рівень ГМ-КСФ не може розглядатися маркером гостроти патологічного процесу у хворих на ХОЗЛ.

Література

- Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса, «АстроПринт», 1999. – 604 с.
- Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень». – Київ, 2003. – 100 с.
- Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія». – Київ, 2007. – 146 с.
- Фещенко Ю.І. Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання // Нова медицина. – 2005. – № 1. – С. 18–20.
- Хроническое обструктивное заболевание легких: можно ли предотвратить проблему? / Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Горюнов Н.Г. и др. // Здоров'я України. – 2006. – № 11–12. – С. 17–19.
- Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // Eur. Respir. J. – 2003 – Vol. 22. – P. 672–688.
- Broide D.H., Paine M.M., Firestein G.S. Eosinophils express interleukin 5 and granulocyte macrophage-colony stimulating factor mRNA at sites of allergic inflammation in asthmatics // J. Clin. Invest. – 1992. – Vol. 90. – P. 1414–1424.
- Detection of GM-CSF in asthmatic bronchial epithelium and decrease by inhaled corticosteroids / Sousa A.R., Poston R.N., Lane S.J. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1993. – Vol. 147. – P. 1157–1161.
- Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is the main cytokine enhancing survival of eosinophils in asthmatic airways / Park C.S., Choi Y.S., Ki S.Y. et al. // Eur. Respir. J. – 1998 – Vol. 12. – P. 872–878.
- Immunocytochemical detection of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and eosinophil cationic protein in sputum cells / Girgis-Gabardo A., Kanai N., Denburg J.A. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 1994. – Vol. 93. – P. 945–947.
- Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke / Rutgers S.R., Postma D.S., ten Hacken N.H. et al. // Thorax. – 2000. – Vol. 55. – P. 12–18.
- Wouters E.F. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – Vol. 2. – P. 26–33.
- Wouters E.F.M., Schols A.M.W.J., Celli B. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. Mon. – 2006. – Vol. 38. – P. 224–241.

Summary

CLINICAL AND ANAMNESTIC DETERMINANTS OF GRANULOCYTE MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTOR IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

L.I.Konopkina

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammatory state, granulocyte macrophage colony-stimulating factor, clinical, anamnestic

It is known that chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with a systemic inflammatory state, marked by elevations in serum of inflammatory markers including granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). To study the role of GM-CSF in formation and progress of COPD we studied some clinical and anamnestic determinants: gender, status of tobacco-smoking, stage of disease and phase of pathology. Initiative of COPD formation was associated with increased GM-CSF levels. Female sex and greater smoking of them are all a risk-factor of systemic effects.

Dnipropetrovsk State Medical Academy

Матеріал надійшов до редакції 24.05.08.

© Рыжко П.П., Зайцева О.В., Жукова Н.В., Солошенко Э.Н., Татузян Е.Г.

УДК 616.517-092:612.015.14:612.26.015.11

СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ ПСОРИАЗА

Рыжко П.П., Зайцева О.В., Жукова Н.В., Солошенко Э.Н., Татузян Е.Г.

Кожно-венерологический диспансер №15, г.Харьков

Харьковский национальный медицинский университет, г.Харьков

ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», г.Харьков

Вивчено стан цитокінової регуляції клітинного та гуморального імунітету у хворих на генералізовану форму псоріазу в період загострення та ремісії хвороби. Результати досліджень виявили в сироватці крові хворих підвищення вмісту регуляторних цитокінів ІЛ 1β, ІЛ 2, ІЛ 4, ІЛ 6, ІЛ 8; іммуноглобулінів Ig M, Ig A; Т-лімфоцитів – СД 3+, СД 4, СД 8; В-лімфоцитів – СД 19 та фактора некроза пухлин (ФНО-α). Встановлено порушення кооперативної взаємодії клітинного та гуморального імунітету, в основі якого лежить активація медіаторної регуляції іммунокомпетентних клітин, що відіграють ключову роль у розвитку морфологічних порушень при формуванні маніфестних признаков псоріатичного процесу.

Ключові слова: псоріаз, клітинний та гуморальний імунітет, цитокінова регуляція, іммунокомпетентні клітини.

Традиционно псориаз относили к компетенции дерматологов, хотя в последнее время все настойчивее говорят о системности заболевания соединительной ткани и доминирующем проявлении манифестных признаков на коже. Эту точку зрения подтверждают иммунологические изменения и вовлечение в процесс опорно-двигательного аппарата, почек, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, глаз и пр. [12]. В научном мире появились работы, свидетельствующие об аутоиммунной природе псориаза с первичным участием в процессе Т-лимфоцитов и вторичной активацией и пролиферацией кератиноцитов [2]. Активация Т-лимфоцитов индуцирует целый каскад иммунологических реакций и переключение звеньев гуморального иммунитета, в т.ч. активацию макрофагов, синтезирующих широкий спектр противовоспалительных медиаторов – цитокинов, фактора некроза опухолей (ФНО-α), интерлейкинов и др. [8,10,11,13,17,19].

По данным ряда авторов, у больных псориазом наблюдается усиление секреции ФНО-α циркулирующими лимфоцитами и макрофагами [8]. Однако роль ФНО-α в патогенезе болезни противоречива и до конца еще не определена. Проведены исследования, из которых следует, что в псоріатических бляшках наблюдается повышение ФНО-α [10,13,17,19]. При этом уровень ФНО-α не всегда коррелирует с

тяжестью псоріатического процесса. Некоторые работы указывают на увеличение числа рецепторов к ФНО-α у больных в период манифестации клинических признаков [14].

Учитывая все выше сказанное, целью работы явилось изучение кооперативного взаимодействия клеточного и гуморального иммунитета у больных генерализованной формой псориаза и его патогенетическая коррекция.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 37 женщин больных генерализованной формой псориаза в стадии обострения заболевания, в возрасте от 20 до 40 лет. Группа сравнения состояла из 10 практически здоровых женщин аналогичного возраста. Программа исследований предусматривала изучение клеточного и гуморального иммунитета, системы цитокиновой регуляции иммунного гомеостаза и свободнорадикальных процессов.

Определение регуляторных цитокинов, таких как интерлейкины – ИЛ 1β, ИЛ 2, ИЛ 4, ИЛ 6 и фактора некроза опухолей ФНО-α, в сыворотке крови осуществлялось с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностической тест-системы фирмы «Протеиновый контур» (С. Петербург, Россия).

Определение регуляторного цитокина ИЛ 8 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест-системы фирмы Diaclone, Франция. Исследование общей популяции Т-лимфоцитов (СД3⁺), субпопуляций Т-лимфоцитов, Т-хелперов (СД 4), Т-супрессоров (СД 8) и В-лимфоцитов (СД 19) осуществлялось с использованием моноклональных антител (СД 3⁺, СД 4, СД 8, СД 19) иммунофлуоресцентным методом.

Иммуноглобулины IgA и IgM в сыворотке крови исследовались методом иммуноферментного анализа по прилагаемым инструкциям на иммуноферментном полианализаторе.

Учитывая высокую информативность и чувствительность биофизических методов биофлюоресценции (БХЛ) и фосфоресценции в мониторинге структурно-функционального состояния гомеостаза, проводилось изучение интенсивности сверхслабого свечения и фосфоресценции сыворотки крови больных и условно-здоровых групп наблюдения [4,5].

Исследование фосфоресценции сыворотки крови больных генерализованной формой псориаза и условно-здоровых пациентов осуществлялось следующим образом: на кварцевую пластинку размером 5×15 мм наносили 50 мкл сыворотки крови и при температуре 30°C высушивали в термостате в течение 20 мин до появления твердой пленки, после чего пластинка помещалась в фосфороскоп и регистрировалась фосфоресценция. Источником возбуждающего света являлась ртутная лампа ДРК-120. С помощью монохроматора ДМР-4 выделяли следующие длины волн

возбуждающего света: 197; 313; 334; 365; 404; 434 нм. Ширина выходной щели монохроматора составляла 2 мм. Область спектральной чувствительности фотоэлектронного умножителя (ФЭУ) находилась в интервале длин волн 300-830 нм. Регистрация фосфоресценции происходила при комнатной температуре в режиме счета квантов света. В качестве измерительной системы использовался счетчик СБС-2.

Определение интенсивности БХЛ сыворотки крови больных и условно-здоровых пациентов осуществляли с помощью медицинского биофлюориметра ХЛМЦ 1-01 [4,5].

Все исследования проводились дважды: при поступлении больных в стационар на стадии обострения заболевания и после проведенной патогенетической терапии. Результаты экспериментов обработаны методами вариационной статистики с оценкой достоверности различий по Стьюденту-Фишеру [6].

Результаты и их обсуждение

В табл.1 представлены результаты иммунологического статуса больных с генерализованной формой псориаза в период обострения процесса и после лечения. Как видим, концентрации исследуемых регуляторных цитокинов ИЛ 1β, ИЛ 2, ИЛ 4, ИЛ 6, ИЛ 8; лимфоцитов СД 3⁺, СД 4, СД 8, СД 19 и иммуноглобулинов Ig M, Ig A в сыворотке крови больных с генерализованной формой псориаза в период обострения заболевания были достоверно выше показателей контрольной группы – условно-здоровых пациентов.

Таблица 1
Иммунологические показатели больных с генерализованной формой псориаза в период обострения процесса и после лечения сравнительно с контрольной группой (М±м)

Показатели (пкг/мл)	Группа больных псориазом (n=37)		Группа сравнения (n=10)
	До лечения	После лечения	
ФНО-α	625,8±14,7*	243,4±9,8*	56,2±2,17
ИЛ 1β	37,4±2,56*	31,5±2,16*	28,9±1,84
ИЛ 2	43,9±2,75*	36,2±1,75*	22,7±1,6
ИЛ 4	56,2±4,23*	43,7±1,96*	33,5±2,17
ИЛ 6	62,5±3,86*	30,2±2,3*	17,6±1,45
ИЛ 8	54,7±4,12*	42,5±3,2*	34,8±2,56
Ig A	72,6±4,3*	48,7±2,3*	38,3±5,24
Ig M	65,8±6,12*	37,4±2,5*	26,4±3,15
Т-лимфоциты-СД 3 ⁺	2456,3±54,8*	1287,4±35,2*	870,4±20,3
Т-хелперы- СД 4	782,6±18,4*	532,9±24,6*	325,6±17,2
Т-супрессоры-СД 8	897,4±23,6*	368,7±16,5*	284,7±18,6
В-лимфоциты-СД 19	673,8±27,5*	466,2±14,3*	232,3±20,7

Примечание: **p*<0,05 – достоверно относительно группы сравнения

Обращает на себя внимание факт увеличения концентрации ИЛ 1β (37,4±2,56* пкг/мл) у больных псориазом при поступлении в стационар сравнительно с группой условно-здоровых пациентов (28,9±1,84 пкг/мл). Известно, что регуляторный цитокин ИЛ 1β усиливает регенерацию ткани, продукцию простагландинов и фактора некроза опухолей (ФНО-α) макрофагами, моноцитами, гистиоцитами, Т-лимфоцитами.

У всех больных в стадии обострения содержание ИЛ 2, потенцирующего цитотоксическую активность Т-клеток, моноцитов и макрофагов (повышающих синтез и секрецию ФНО-α, ИЛ 1β, ИЛ 6) было повышено почти в 2 раза по сравнению с контролем. Значительное увеличение в сыворотке крови концентрации ИЛ 4, ИЛ 6 сопровождалось активацией клеточного и гуморального иммунитета. Названные цитокины играют

важную роль в пролиферации и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, переключении синтеза антител с одного класса на другой. Усиление цитокинпродуцирующей способности мононуклеаров подтверждалось существенным ростом концентрации ИЛ 1β, ФНО-α, ИЛ 6, ИЛ 2 и ИЛ 8 (*p*<0,05) и свидетельствует об активации клеточного звена иммунитета и повышении межклеточных медиаторных взаимодействий.

Увеличение уровня ИЛ 4 может быть связано с антигенной стимуляцией активности Т-лимфоцитов, макрофагов, тучных клеток, базофилов, В-лимфоцитов, стромальных клеток, которая особенно наблюдается в период обострения болезни. Этот цитокин индуцирует дифференцировку СД 4 Т-лимфоцитов в Т-хелперы второго типа (ТН₂) и подавляет развитие Т-хелперов первого типа (ТН₁). Иссле-

дования показывают, что у больных генерализованной формой псориаза активируется как гуморальное, так и клеточное звено иммунной системы. Стимулирующее влияние TN^2 на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов подтверждалось увеличением содержания В-лимфоцитов (СД 19). Анализ обнаружил, что кроме макрофагов, базофилов, В-лимфоцитов, тучных клеток, антигенной стимуляции при псориазе подвергаются также моноциты, фибробласты, клетки эндотелия, гепатоциты, нейроны, астроциты, которые являются продуцентами ИЛ 6. Этот цитокин индуцирует дифференцировку гемопоэтических клеток-предшественников, стимулирует созревание мегакариоцитов и продукцию тромбоцитов, способствует росту и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, усиливает продукцию острофазных белков гепатоцитами и является эндогенным пирогеном [8, 11].

Исследования обнаружили увеличение в крови больных генерализованной формой псориаза содержания ИЛ 6, ИЛ 8 сравнительно с группой условно-здоровых пациентов ($p < 0,05$). Цитокины ИЛ 6, ИЛ 8, продуцируемые мононуклеарными фагоцитами (моноциты периферической крови, тканевые макрофаги соединительной ткани, печени, альвеолярные макрофаги легких, свободные и фиксированные макрофаги селезенки и лимфатических узлов, макрофаги серозных полостей, клетки микроглии ЦНС, остеокласты костной ткани), способны оказывать активирующее действие на Т-хелперы (СД 4), Т-цитотоксические клетки (СД 8), В-лимфоциты. Этот механизм индукции возможно является одним из основных в активации клеточного и гуморального звена иммунной системы.

Являясь эффекторами иммунных реакций, макрофаги, активированные цитокинами ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 4, ИЛ 2, обладают высокой фагоцитарной способностью и бактерицидностью, участвуют в индукции гуморального и клеточного иммунитета, стимулируют продукцию ФНО- α и экзопродукцию цитотоксических форм кислорода, что приводит к уничтожению и разрушению чужеродных и опухолевых клеток в реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у больных с генерализованной формой псориаза наблюдается существенное повышение содержания Т-цитотоксических лимфоцитов (СД8⁺), из которых в ходе развития клеточной иммунной реакции генерируются НК-клетки – большие гранулярные лимфоциты и Т-киллеры, способные оказывать прямое цитотоксическое действие на чужеродные клетки-мишени, измененные свои клетки, а также клетки, инфицированные вирусами, опухолевые клетки. На НК-клетках экспрессированы рецепторы к ИЛ 2, через которые возможна их стимуляция. Повышение уровней ИЛ 6, ИЛ 8, ФНО- α , ИЛ 2, очевидно, связано с тем, что при псориазе возможна высокая активность НК-клеток и Т-киллеров, которые оказывают цитотоксическое действие на клетки-мишени как путем контактного лизиса, так и через факторы, секретируемые либо в виде гранул, либо в свободном состоянии. Эти клетки являются активными продуцентами особого белка – перфорины, который полимеризуется на клетках-мишенях, формируя при этом трансмембранную пору, через которую происходит гипергидратация

клетки и разрушение ДНК клеток-мишеней и самой клетки. Можно полагать, что такой механизм имеет место при псориазе и сопровождается ускорением процессов апоптоза, дифференцировки и пролиферации эпителиальных клеток и кератиноцитов.

Следует отметить, что концентрация ИЛ 6 у больных псориазом была повышена более чем в 3,5 раза ($62,5 \pm 3,86^*$) по сравнению с контрольной группой наблюдения ($17,6 \pm 1,45$). Поскольку цитокин ИЛ 6 представляет собой митоген для Т-лимфоцитов и кератиноцитов, возможно, что именно он играет ведущую роль в запуске цитокинового каскада в псориазически измененном кератиноците.

Обострение воспалительной реакции псориазического процесса сопряжено с повышением уровня ИЛ 8, который выполняет роль индуктора острой воспалительной реакции, стимулирует адгезивные свойства нейтрофилов, хемотаксис Т-лимфоцитов и др. Его содержание у больных было повышено в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой наблюдения. Это увеличение можно рассматривать как результат действия ИЛ 1 на кератиноциты, которые синтезируют ИЛ 8, что согласуется с мнением авторов [18].

Концентрация такого регуляторного цитокина, как ФНО- α , в стадии обострения заболевания была значительно повышена по сравнению с группой условно-здоровых пациентов.

Учитывая, что ИЛ 2, ИЛ 4 и ИЛ 6 обеспечивают клеточную составляющую адаптивного иммунитета, нами были проанализированы некоторые показатели гуморального иммунитета.

Результаты наблюдения обнаружили, что на фоне значительной активации цитокинов, Т- и В-лимфоцитов отмечалось достоверное изменение содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов – IgA и IgM. Так, у больных были существенно повышены концентрации в сыворотке крови IgA и IgM, что может быть связано с увеличением количества В-клеток и их функциональной активности. Следует полагать, что гуморальный иммунный ответ организма у больных пациентов существенно активирован и сопровождается повышением содержания IgM, IgA, а возможно, и других изотопов иммуноглобулинов – IgG, IgE, IgD.

Не вызывает сомнений, что нарушения иммунологического гомеостаза сопровождаются изменениями метаболических процессов в организме, при исследовании которых положительно зарекомендовали себя методы биохимилуминесценции, фосфоресценции и исследование электро-кинетических свойств ядер клеток различных тканей. По мнению многих авторов, это наиболее чувствительные интегральные методы исследования функционального состояния клеточных мембран [3, 5].

Анализ интенсивности биохимилуминесценции и фосфоресценции в наших наблюдениях свидетельствовал, что при псориазе в стадии обострения болезни активированы свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов, сопровождающееся накоплением свободных радикалов, перекисей, гидроперекисей, продуктов окислительной модификации белков ($p < 0,05$). Все эти соединения, в свою очередь, способны изменять структурно-функциональное состояние мембран и активировать процессы цитокиновой регуляции, а в целом, иммунобиологической реактивности организма [3, 5], сопровождающихся нару-

шением кооперативного взаимодействия клеточного и гуморального иммунитета.

Полученные данные позволяют судить, что одним из ведущих патогенетических механизмов формирования псориаза является активация цитокинового звена иммунной системы, повреждение структурно-функционального состояния клеточных мембран и нарушение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Посредством этого, очевидно, происходит изменение кооперативного взаимодействия процессов дифференцировки и пролиферации кератиноцитов эпидермиса, играющих ключевую роль в развитии морфологических нарушений псориатического процесса. Из этого логически вытекает, что внедрение в клиническую практику биологических модуляторов цитокиновой регуляции иммунологического гомеостаза является одним из приоритетных направлений современной фундаментальной и клинической медицины.

Таким образом, результаты изучения состояния кооперативного взаимодействия клеточного и гуморального иммунитета свидетельствуют, что у больных генерализованной формой псориаза нарушены межклеточные медиаторные метаболические процессы в иммунной системе, которые способны индуцировать повреждения эпителиоцитов и кератиноцитов, сопровождающиеся усилением восстановительных синтезов, повышением скорости дифференцировки и пролиферации кожного эпителия.

Литература

1. Балтабаев М.К., Хамидов Ш.А. Состояние клеточного иммунитета у больных псориазом и больных хроническим гепатитом. Вестн. дерматол. 1996; 1: 41-45.
2. Вавилов А.М., Самсонов В.А., Димант Л.Е. и др. Иммунологические исследования Т-лимфоцитов в коже больных псориазом. Вестн. дерматол. 2000; 4: 4-5.
3. Григорова И.А., Григоров Б.И., Погорелов В.Н. и соавт. Этиология и патогенетические механизмы модельного атеросклероза. Харьков: РИП «Оригинал», 1997. 254 с.
4. Жуков В.И., Мясоєдов В.В. и соавт. Детергенты – модуляторы радиомиметических эффектов. Белгород: Бел-витамины, 2000. 450 с.
5. Зайцева О.В., Жуков В.И., Бондаренко Л.А., Абашин В.М. Использование биохемилюминесценции и фосфоресценции при изучении влияния химических факторов производственной среды на организм. Конф. «Новые

физиологические методы в медицине». Ворошиловград, 1990: 20-21.

6. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 154 с.
7. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухолей-альфа – новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. РМЖ. 2000; 17: 718-22.
8. Austin L.M., Ozawa M., Kikuchi T., et al. The majority of epidermal T cell in Psoriasis vulgaris lesion can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector population: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. J. Invest. Dermatol. 1999; 113.5 : 752-59.
9. Bloomfield F.J., Young M.M. Enhanced Chemiluminescence production by phagocytosing neutrophils in psoriasis. Information. 1988; 12: 2: 153-160.
10. Bonifati C., Carducci M., Cordiali Fei P., et al. Correlated increases of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 granulocyte monocyte-colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients-relationships with disease severity. Clin. Exp. Dermatol. 1994; 19.5 : 383-87.
11. Danning C.L., Illei G.G., Hitchon C., et al. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappa B p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. Arthritis Rheum. 2000; 43.6 : 1244-56.
12. Espinoza L.R., van Solinder R., Cuellar M.L., Angulo J. Insights into the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. Am. J. Med. Sci. 1998; 316: 271-76.
13. Ettehadi P., Greaves M.W., Willach D., et al. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. Clin. Exp. Immunol. 1994; 96.1 : 146-51.
14. Hohler T., Kruger A., Schneider P.M., et al. A TNF-alpha promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. J. Invest. Dermatol. 1997; 109.4 : 562-65.
15. Holder J., Lee A., Vekony M. et al. Selective T-cell receptor (TCR) gene expression in early psoriatic lesions. J. Invest. Dermatol. 1995; 105: 3: 460-478.
16. O'Keefe E.J., Chiu M.L., Payne R. Jr. Stimulation of growth of keratinocytes by basic fibroblast growth factor. J. Invest. Dermatol. 1988; 90: 767-769.
17. Olaniram A.K., Baker B.S., Paige D.G., et al. Cytokine expression in psoriatic skin lesions during PUVA therapy. Arch. Dermatol. Res. 1996; 288.8 : 421-25.
18. Takematsu H., Tagami J. Quantification of chemotactic peptides (C5a anaphylatoxin and IL-8) in psoriatic lesion skin. Arch. Dermatol. Res. 1993; 129: 74-80.
19. Uyemura K., Yamamura M., Fivenson D.F., et al. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. J. Invest. Dermatol. 1993; 101.5 : 701-05.

Summary

STATE OF CYTOKINE REGULATION OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH GENERALIZED FORM OF PSORIASIS

Rizhko P.P., Zaytseva O.V., Zhukova N.N., Soloshenko E.N., Tatuzian Eug.G.

Key words: psoriasis, cellular and humoral immunity, cytokinic regulation, immunocompetent cells.

It was studied the status of cytokinic regulation of cellular and humoral immunity in patients with generalized form of psoriasis during intensification and remission of illness. The results of researches detected in patients blood serum elevation of concentrations of regular cytokines: IL 1 β , IL 2, IL 4, IL 6, IL 8; immunoglobulins Ig M, Ig A; T-lymphocytes – SD 3+, SD 4, SD 8; B- lymphocytes – SD 19, and tumors necrosis factor (FNT- α). It was determined breach of cooperative interaction of cellular and humoral immunity, in the base of it there is activation of mediatoric regulation of immunocompetent cells, which play first fiddle in development of morphologic disorders at forming of demonstrative symptoms of psoriasis.

Kharkiv National Medical University

© Рыжко П.П., Зайцева О.В., Жукова Н.В., Солошенко Э.Н., Татузян Е.Г.
УДК 616.517-092:612.015.14:612.26.015.11

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ТРИПТОФАНА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С НАРУШЕННЫМ МИКРОБИОЦЕНОЗОМ КИШЕЧНИКА

***Рыжко П.П., **Зайцева О.В., *Жукова Н.В., ***Солошенко Э.Н., **Татузян Е.Г.**

*Кожно-венерологический диспансер №15, г.Харьков

**Харьковский национальный медицинский университет, г.Харьков

***ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», г.Харьков

Дослідження виявили підвищення в сироватці крові хворих пацієнтів вмісту серотоніна, мелатоніна, 5-ОІОК, індікана та зниження активності триптофан-2,3-діоксигенази, що свідчить про глибокі порушення білкового, нейромедіаторного та гормонального обміну, які супроводжуються ендотоксемією у хворих на псоріаз з порушенням мікробіоценозом кишківника. Використання патогенетично обґрунтованої дезінтоксикаційної, антирадикальної, імунокорекуючої, симптоматичної та загальноукріплюючої терапії дозволило нормалізувати структурно-метаболічні показники обміну L-триптофана та знизити вміст його токсичних продуктів практично до рівня здорових людей.

Ключові слова: псоріаз, мікробіоценоз, обмін, триптофан, серотонін, мелатонін, 5-ОІОК, триптофан-2,3-діоксигеназа, індікан.

В условиях изменения культуральных, биохимических и морфологических свойств микробиоценоза пищеварительного тракта возникают различные дистрофические изменения покровного эпителия, снижается его барьерная функция, повышается проницаемость его кишечной стенки по отношению к антигенам, микроорганизмам, продуктам обмена белков, углеводов, жиров, чужеродным соединениям и др. [6]. Нарушение кооперативного взаимодействия нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) сопровождается развитием дисбактериоза и сопряжено с ослаблением ферментообразующей, витаминообразующей, дезинтоксикационной и пищеварительной функциями кишечника. В этих условиях происходят серьезные структурно-метаболические изменения во внутренних органах и тканях, лежащие в основе развития многих заболеваний, в том числе и псориаза.

В научной литературе достаточно подробно описаны дисбиотические состояния, показано существенное значение процессов аутоинтоксикации в механизме развития псориаза, что особенно отчетливо проявляется при обострении данного заболевания [7]. По мнению ряда авторов [4], к субстратам эндогенной интоксикации относится большое количество реакционно-способных соединений, среди которых ведущую роль играют активные формы кислорода (АФК), перекиси, гидроперекиси, свободные радикалы, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, кетоны, спирты, молекулы средней массы (МСМ) и др. [4]. Среди множественных этиопатогенетических факторов формирования псориаза заслуживает внимание изучение метаболических процессов, связанных с обменом незаменимой аминокислоты триптофана, из которой в кишечнике под воздействием микрофлоры образуются токсичные продукты – индолилуксусная кислота, скатол, индол. Эти метаболиты, поступая в печень, подвергаются гидроксилированию и обезвреживанию путем соединения с серной или глюкуроновой кислотой, которые и выводятся из организма с мочой [2]. Вместе с тем, триптофан, во-первых, является источником образования никотинамидных коферментных форм витамина В₅ (PP), а во-

вторых, метаболизм триптофана связан с образованием серотонина, мелатонина, 5-гидроксииндолацетата, которые способны оказывать значительное влияние на обменные процессы различных органов и тканей организма [5]. Триптофан может превращаться в различные индольные производные. Конечными продуктами этих превращений, экскретируемыми с мочой, являются в основном 5-гидроксииндолацетат, главный продукт гидрокситриптофан-серотонинового пути обмена, который является индуктором дифференцировки и пролиферации быстро обновляющихся тканей. Исследования показывают, что изучение обмена триптофана у больных псориазом с нарушенным биотипом не нашло должного отображения в научной литературе и представляет собой актуальную задачу раскрытия патогенетических механизмов формирования этого хронического, часто рецидивирующего дерматоза. Все выше сказанное определило цель настоящей работы – изучение особенностей обмена триптофана у больных генерализованной формой псориаза с нарушенным микробиоценозом кишечника и обоснование патогенетической терапии.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 37 больных женщин в возрасте от 20 до 50 лет с генерализованной формой псориаза в стадии обострения болезни. В группу сравнения было включено 10 практически здоровых пациентов, соответствующего пола и возраста.

Программа исследований предусматривала определение в сыворотке крови, как больных генерализованной формой псориаза, так и условно-здоровых пациентов, содержания триптофана, серотонина, мелатонина, 5-оксииндолауксусной кислоты (5-ОИУК), индикана, а также активности фермента триптофан-2,3-диоксигеназы. Триптофан и метаболиты его обмена серотонин и 5-ОИУК определялись по Atack C., Magnusson T. [6]. Мелатонин исследовался иммуноферментным методом с помощью моноклональных антител. Для этих целей использовался набор реактивов Melatonin ELISA (Hamburg), Kat-N₂ RE 54021.

О функциональном состоянии процессов превращения аминокислот в кишечнике под воздействием микрофлоры и обезвреживающей функции печени судили по количеству конечного продукта обмена триптофана – животного индикана в сыворотке крови больных псориазом и условно-здоровых пациентов общепринятым методом [3].

Известно, что L-триптофан является стабилизатором фермента триптофан-2,3-диоксигеназы (ТДО), способствуя образованию устойчивого конформационного состояния и снижения скорости его деградации. ТДО печени обладает абсолютной субстратной специфичностью по отношению к L-триптофану и катализирует необратимо ключевую реакцию катаболизма аминокислоты по кинурениновому пути с образованием N-формилкинуренина. Этот фермент ускоряет встраивание молекулярного кислорода непосредственно в молекулу L-триптофана. В печени данная реакция определяет скорость лимитирующей стадией превращения субстрата по кинурениновому пути обмена. Триптофан-2,3-диоксигеназную активность определяли по Badawy A.A.-B., Evans M. [9].

Результаты экспериментов обработаны методами вариационной статистики с оценкой достоверности различий по Стьюденту-Фишеру.

Результаты и их обсуждение

Исследования показали, что из 37 больных генерализованной формой псориаза выраженные нарушения микробиоценоза кишечника обнаружено у 29 пациентов (94%). Дисбактериоз 1-ой степени наблюдался у 7 больных (24,2%); II степени – 15 больных (51,7%); III степени – у 5 пациентов (17,2%) и IV степени – 2 обследуемых (6,9%). Практически у всех больных отмечался дефицит бифидобактерий и лактобактерий (90%) на фоне повышения условно-патогенных микроорганизмов *S.Epidermidis*, *S.Aureus*, *Candida*, *Proteus*, *Klebsiella*.

Результаты изучения обмена триптофана обнаружили нарушение содержания ключевых его метаболитов в сыворотке крови больных, сравнительно с группой условно-здоровых пациентов. Эти изменения сопровождалось существенным повышением уровней серотонина, мелатонина и 5-ОИУК (табл.1).

Известно, что главным, если не единственным механизмом, посредством которого активность триптофан-2,3-диоксигеназы влияет на синтез серотонина в организме, служит изменение уровня свободного L-триптофана [5]. Исследования показали снижение активности ТДО и повышение – L-триптофана. В этих метаболических условиях следует ожидать снижение синтеза коферментных форм НАД⁺, НАДФ⁺, так необходимых для усиления восстановительных процессов, пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток при псориазе. Ингибирование этого фермента осуществляется по типу обратной связи конечными продуктами кинуренинового пути обмена L-триптофана НАД⁺ и НАДФ⁺, тогда как активация его сопряжена с повышением содержания субстрата окис-

ления – L-триптофана. Исследования обнаружили активацию серотонинового пути обмена триптофана. Большая часть метаболита L-триптофана – серотонина подвергается окислительному дезаминированию с образованием 5-ОИУК. Исследования обнаружили повышение концентрации в сыворотке крови серотонина и мелатонина на фоне значительного увеличения содержания 5-оксииндопуксусной кислоты (табл. 1), что вероятно может быть связано с повышением активности фермента моноаминоксидазы, катализирующего дезаминирование и обезвреживание биогенных моноаминов.

Уровень содержания индикана в сыворотке крови больных генерализованной формой псориаза был $4,28 \pm 0,36$ мкм/л, что значительно выше величин уровня условно-здоровых пациентов $2,2 \pm 0,16$ мкм/л. Эти данные свидетельствуют о нарушении структурно-метаболических процессов, которые связаны с пищеварением на фоне изменения культуральных и морфологических свойств микробиоценоза кишечника. Вместе с тем, исследования показывают нарушение микробиоценоза кишечника и повышение функциональной активности детоксикационной функции гепатоцитов печени, что сопровождалось увеличением концентрации индикана в сыворотке крови. Известно, что одним из метаболитов L-триптофана является 3-гидроксиантралиловая кислота, обладающая антиоксидантными свойствами. Она отличается способностью восстанавливать α -токоферол ассоциированный с липопротеидами низкой плотности (ЛПНП). Принимая во внимание эти сведения, можно предположить следующее: ингибирование триптофан-2,3-диоксигеназы способно вносить вклад в состояние оксидантно-антиоксидантного гомеостаза организма, что может быть сопряжено с усилением свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков, наблюдающихся у больных псориазом [5], последнее отражает защитно-компенсаторную реакцию организма в условиях дисбиоза желудочно-кишечного тракта.

Исследования обмена L-триптофана у лиц, страдающих генерализованной формой псориаза, свидетельствуют о глубоких нарушениях белкового, нейромедиаторного и гормонального обменов, сопровождающихся нарушением микробиоценоза кишечника и эндоинтоксикацией организма, что свидетельствует о полисистемном характере проявления вторичных – манифестных признаков болезни.

Патогенетически обоснованная модель лечения псориаза включала проведение дезинтоксикационной, антирадикальной, иммунокорректирующей, симптоматической и общеукрепляющей терапии, что позволило существенно нормализовать структурно-метаболические показатели обмена L-триптофана и снизить практически до уровня условно здоровых пациентов содержание токсичных продуктов его обмена в сыворотке крови.

Таблица 1

Показатели обмена триптофана у больных с генерализованной формой псориаза (М±м)

Показатели	Группа больных псориазом (n=37)		Группа сравнения (n=10)
	До лечения	После лечения	
Триптофан (мкм/л)	68,2±2,26*	63,7±2,10*	55,84±1,75
Серотонин (мкм/л)	1,28±0,14*	0,86±0,07*	0,45±0,027
5-ОИУК (мкм/л)	0,36±0,02*	0,28±0,03*	0,22±0,015
Мелатонин (пкг/л)	60,7±3,25*	37,2±2,43*	5,7±0,23
Индикан (мкм/л)	4,28±0,36*	2,73±0,24*	2,2±0,16
ТДО (нмоль кинуренина/мг белка•1 час)	37,2±1,33*	52,3±2,17*	66,5±3,14

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверно относительно группы сравнения

Анализ результатов исследования обнаружил, что L-триптофан и продукты его обмена - серотонин, мелатонин, 5-ОИУК, индикан являются патогенетическим звеном структурно-метаболических нарушений в условиях формирования псориаза на фоне изменения микробиоценоза кишечника. В комплексной системе лечения псориаза оптимизация патогенетической терапии должна сопровождаться коррекцией микробиоценоза и триптофанового обмена.

Результаты работы позволили сделать следующие выводы:

1. Генерализованная форма псориаза сопровождается нарушением микробиоценоза кишечника и характеризуется изменением кооперативного взаимодействия аэробной и анаэробной микрофлоры на фоне повышения условно-патогенных организмов и накопления эндотоксинов – продуктов аминокислотного обмена.

2. У больных с генерализованной формой псориаза отмечаются глубокие нарушения обмена триптофана, которые сопряжены с ингибированием кинуренинового и активацией серотонинового пути превращения аминокислоты, сопровождающихся повышением в сыворотке крови содержания серотонина, мелатонина, 5-ОИУК, триптофана и снижением активности триптофан-2,3-диоксигеназы.

Список литературы

- Аржевецкая И.А. Основы физиологии обмена веществ и эндокринной системы. М.: Высшая школа, 1983. 271 с.
- Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия М.: Медицина. 1998. 704 с.
- Воронина Л.Н., Десенко В.Ф., Кравченко В.Н. и соавт. Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по биологической химии. Харьков: «Основа», 1996. 430 с.
- Григорова И.А., Григоров Б.И., Погорелов В.Н. и соавт. Этиология и патогенетические механизмы модельного атерогенеза. Харьков: РИП «Оригинал». 1997. 254с.
- Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл. Биохимия человека. М.: «Мир», 1993. I и II часть. 705 с.
- Оболеньский С.В., Малахова М.Я., Ершов Л.Д. Диагностика стадий эндогенной интоксикации, дифференциальное применение методов эфферентной терапии. Вестник хирургии. 1991, 3: 95-100.
- Чаленко В.В. Возможные причины повышения концентрации молекул средней массы при патологии. Пат. Физиология. 1991, 4: 13-14.
- Atack C., Magnusson T. A procedure for the isolation of noradrenaline, adrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same tissue sample using a single column of strongly acidic cation exchange resin. Acta pharmacol et toxicol. 1978. 42: 35-57.
- Badawy A.A.-B., Evans M. The effect of chemical porphyrins and drugs on the activity of rat liver tryptophan pyrrolase. Biochem J. 1973, 136: 885-892.

Summary

FEATURES OF TRIPTOPHAN METABOLISM IN PATIENTS WITH PSORIASIS WITH BOWELS DISTURBEN MICROBIOCYNOSIS

Rizhko P.P., Zaytseva O.V., Zhukova N.N., Soloshenko E.N., Tatuzian Eug.G.

Keywords: psoriasis, microbiocynosis, metabolism, triptophan, serotonin, melatonin, 5-OIAA, triptophan-2,3-dioxygenaza, indikan.

Researches detected the elevation of concentration in psoriasis patients blood serum of serotonin, melatonin, 5-OIAA, indikan and decreasing of activity of triptophan-2,3-dioxygenaza, that shows on deep violations of protein, neuromediator and hormonal metabolism, accompanied endotoxemia at patients with psoriasis with disorder of bowels microbiocynosis. Utilization of pathogenetically grounded desintoxikant, antiradical, immunocorrective, symptomatic and generally roborant therapy allowed to normalize the structural-metabolic indices of the L-triptofan metabolism and to de

Kharkiv National Medical University

© Соломатіна-Дакало Л.В.

УДК [616.13+616.12]:616.12-008.331.1-002

СПІВВІДНОШЕННЯ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СОННИХ, ПЛЕЧОВИХ АРТЕРІЙ ТА СЕРЦЯ, ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Соломатіна-Дакало Л.В.

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

С целью определения зависимости ремоделирования сердца, распространенности и выраженности поражения сонных, плечевых артерий, изменения цитокинового и иммунологического статуса обследовали 37 больных гипертонической болезнью II стадии. По результатам эхокардиоскопии, дуплексного сканирования сосудов, иммуноферментного анализа, фенотипирования лимфоцитов, определения цитокинов установлено увеличение толщины комплекса интима-медиа, колебания диаметра сонных артерий поза нормой, и увеличение таких морфофункциональных показателей сердца как конечно-диастолический размер левого предсердия, толщина межжелудочковой перегородки, масса миокарда левого желудочка, и снижение уровня фракции выброса.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, цитокины, ремоделирование сердца и сосудов.

Вступ

Тісний взаємозв'язок артеріальної гіпертензії та атеросклерозу підтверджений чисельними клінічними та експериментальними даними [10, 12, 14, 16]. Особливе значення надають передатеросклеротичним змінам судин, а також раннім безсимптомним стадіям цього захворювання. Рекомендації дослідження товщини комплексу інтима-медіа за даними ультразвукового дослідження сонних артерій базується на даних багаточисельних досліджень, що свідчать про наявність зв'язку цього показника з ризиком розвитку кардіальних та цереброваскулярних ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу [9, 18].

Відомо, що в патогенезі атеросклерозу особливого значення надають низькоінтенсивному запаленню артерій [11, 15, 20]. Проте, за нашими даними, клінічними та експериментальними дослідженнями інших авторів роль асептичного запалення, що обумовлене впливом підвищеного тиску, а також при поєднанні з хронічними запальними процесами інших органів-мішеней та/або судин призводить до прогресування гіпертонічної хвороби [3, 7, 13, 16, 17]. З'ясування співвідношення ремоделювання серця, судин та особливостей балансу цитокинового обміну є актуальною проблемою кардіології для оцінки ризику приєднання ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, корекції лікування.

Визначення впливу цитокинів, запалення на ремоделювання судин, зокрема сонних та плечових артерій, та серця є актуальною проблемою кардіології як в діагностиці індивідуальних механізмів гіпертонічної хвороби серця так і для корекції лікування.

Метою дослідження було визначити залежність ремоделювання серця, розповсюдженості та вираженості уражень сонних, плечових артерій та змін цитокинового статусу у хворих на гіпертонічну хворобу.

Матеріал та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 37 хворих на гіпертонічну хворобу (основна група), серед них 25 (68 %) чоловіків та 12 (32 %) жінок. Клінічна характеристика досліджених: 37 хворих мали гіпертонічну хворобу II стадії. Усі хворі мали гіпертензивне серце із різною вираженістю хронічної серцевої недостатності. Хронічну серцеву недостатність визначали за критеріями та класифі-

кацією Українського наукового товариства кардіологів: зокрема у 12 (32 %) хворих спостерігалась хронічна серцева недостатність I ступеня за М.Д. Стражеском, В.Х. Василенком, II ст. функціонального класу за NYHA, у 25 (68 %) - IIA ступеня, II-III ст. функціонального класу за NYHA. Вік досліджених – 43-58 років.

Обстеження хворих проводилось згідно стандартам України, зокрема загальноклінічне обстеження, в тому числі загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові (трансамінази, лужна фосфатаза, ліпідограма, коагулограма, протеїнограма, білірубін, креатинін, сечовина, калій, натрій, кальцій, глюкоза), електрокардіограма, рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Крім того, здійснювали ехокардіоскопію, ультразвукове дослідження артерій, дослідили стан цитокинового обміну.

Ехокардіоскопічно вивчали систолічну функцію лівого шлуночка, стан клапанів, співвідношення гіпертрофії та дилатації порожнин серця.

Комплексне ультразвукове обстеження серця проводили з використанням апарату "Sim-5000 plus" з механічним датчиком 3,5 МГц у положенні хворого на лівому боці за загальноприйнятою методикою [1, 2, 8].

Кінцево-діастолічний (КДО, мл) і кінцево-систолічний (КСО, мл) об'єми лівого шлуночка вимірювали за формулою L. Teicholtz [19]. Фракцію викиду (ФВ, %) обчислювали як співвідношення різниці кінцево-діастолічного і кінцево-систолічного об'ємів до кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка. Відносно товщину стінки лівого шлуночка (ВТС ЛШ, см) обчислювали за формулою: $BTC\ ЛШ = 2 \cdot 3SLШ / KDP\ ЛШ$, де 3СЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка, КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка. Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, г) визначали за формулою L. Teichholz [19] в модифікації Ю.Н. Беленкова [6].

Дуплексне сканування артерій із визначенням товщини комплексу інтима-медіа (KIM) та діаметру судин проводили в В-режимі на апараті LOGIQ 400 (США).

Для визначення стану прозапальних процесів проводили фенотипування лімфоцитів із використанням моноклональних антитіл [5], визначали рівень імуноглобуліну (Ig) А – імуноферментним методом [4], до-

сліджували рівень інтерлейкінів-1 β , -6, -8, -10, С-реактивного білка, фактору некрозу пухлин α із використанням твердофазного імуноферментного методу, за допомогою набору реагентів: ProCon IL-1 β (С.-Петербург) для інтерлейкіна-1 β , ProCon IL-6 (С.-Петербург) для інтерлейкіна-6, «ИЛ-8 – ИФА – БЕСТ» (Новосибірськ) для інтерлейкіна-8, ProCon IL-10 (С.-Петербург) для інтерлейкіна-10, hsCRP ELISA (США) для С-реактивного білка, ProCon TNF α (С.-Петербург) для фактору некрозу пухлин α .

Для перевірки статистичної гіпотези за рівність генеральних середніх для 3-х і більше груп, статистичний аналіз включав дисперсійний аналіз (ANOVA - analysis of variance - аналіз відхилень, варіацій за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989-2004) за лінійним характером залежності варіабельностей. Нормальність розподілу варіацій перевіряли за значенням коефіцієнтів асиметрії й ексцесу, результатами однофакторного тесту Колмогорова-Смирнова з корекцією за Lilliefors, W тесту Shapiro-Wilks (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989-2004). Якщо варіабельності не мали нормального розподілу, то використовували непараметричні методи статистики (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989-2004), зокрема, Mann-Whitney U (MW). Якщо варіабельності відхилялись від нормаль-

ного розподілу, то використовували непараметричні еквіваленти ANOVA/MANOVA тестів, зокрема, Kruskal-Wallis аналіз рангів (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989-2004).

Результати та їх обговорення

Для з'ясування співвідношення ремоделювання серця, судин та цитокінового обміну групу хворих на гіпертонічну хворобу поділили на 4 групи: перша підгрупа – з двобічним збільшенням товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій, друга – зі збільшенням діаметру однієї з сонних артерій, третя – зі зменшенням діаметру однієї з сонних артерій, четверта – без ураження сонних та плечових артерій. В першу підгрупу входили 8 (22 %) хворих із 37 з двобічним ураженням сонних артерій у вигляді збільшення комплексу інтима-медіа (за межу норми значення комплексу інтима-медіа (KIM) приймали його товщину до 1 мм, потовщенню KIM відповідало значення проміж 1-1,29 мм, критерій бляшки – KIM \geq 1,3 мм). Клінічно у них спостерігався двобічний головний біль, вони частіше скаржились на головокружіння у порівнянні із хворими з однобічним ураженням сонних артерій. Крім того у хворих з двобічним ураженням артерій частіше була збільшена товщина міжшлуночкової перегородки та маса міокарда лівого шлуночка (табл. 1)

Таблиця 1
Вираженість і розповсюдженість ремоделювання сонних, плечових артерій та морфофункціональні характеристики серця у хворих на гіпертонічну хворобу ($M \pm SEM$, SD)

Морфометрично-ехокардіографічні показники	Групи хворих на гіпертонічну хворобу з наступним рівнем розповсюдженості та вираженості уражень сонних та плечових артерій			
	Двобічне збільшення товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій (підгрупа 1) (n=8)	Збільшення діаметру однієї сонної артерії (підгрупа 2) (n=5)	Зменшення діаметру однієї сонної артерії (підгрупа 3) (n=5)	Без ураження сонних та плечових артерій (підгрупа 4) (n=19)
1	2	3	4	5
Діаметр аорти (см)	3,65 \pm 0,08; 0,22 Pmw1~4=0,044	3,22 \pm 0,22; 0,49	3,43 \pm 0,23; 0,46	3,32 \pm 0,12; 0,45
Кінцево-діастолічний розмір лівого передсердя (КДР ЛП) (см)	4,03 \pm 0,27; 0,76	3,22 \pm 0,27; 0,61 Pmw2~4=0,048	4,17 \pm 0,20; 0,35	3,85 \pm 0,15; 0,57
Товщина міжшлуночкової перегородки (МШП) (см)	1,31 \pm 0,06; 0,18 Pmw1~2=0,021	1,10 \pm 0,04; 0,10 Pmw2~4=0,017	1,30 \pm 0,11; 0,22	1,27 \pm 0,03; 0,13
Фракція викиду (ФВ) (%)	49,00 \pm 3,95; 11,16 Pmw1~4=0,049	59,40 \pm 5,18; 11,59	49,25 \pm 7,74; 15,48	56,73 \pm 2,21; 8,55
Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) (г)	303,13 \pm 15,15; 42,86 Pmw1~2=0,013 PANOVA1~2~3~4=0,033 P*1~2=0,025 P'1~2=0,031	238,00 \pm 19,40; 43,38 Pmw2~4=0,029	272,75 \pm 20,46; 40,93	288,53 \pm 8,26; 31,97

Примітка: M – середня,

SEM – стандартна похибка,

SD – стандартне відхилення.

Pmw – різниця між групами за даними непараметричного еквіваленту до двохвибіркового t тесту Ст'юдента – тест Mann-Whitney (mw) (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., 1989-2004)

PANOVA1~2~3~4 – різниця між групами за рівнем розповсюдженості та вираженості уражень сонних та плечових артерій за даними дисперсійного аналізу варіабельностей з лінійним характером розподілу (ANOVA).

P* – різниця між групами за даними однофакторного дисперсійного аналізу з множинними тестами порівнянь за критерієм Tukey HSD.

P' – різниця між групами за даними однофакторного дисперсійного аналізу з множинними тестами порівнянь за критерієм Bonferroni.

За даними периферичної крові визначили, що рівень лейкоцитів був найбільший у хворих на гіпертонічну хворобу зі збільшенням діаметру однієї сонної артерії ($7,73 \times 10^9/\text{л} \pm 0,88$; 1,75) у порівнянні з хворими на гіпертонічну хворобу з двобічним збільшенням товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій ($4,00 \times 10^9/\text{л} \pm 0,45$; 0,90) та з групою хворих на гіпертонічну хворобу без ураження сонних та плечових артерій ($6,70 \times 10^9/\text{л} \pm 0,65$; 2,07) ($P_{\text{mw}1 \sim 2} = 0,021$; $P_{\text{mw}1 \sim 4} = 0,019$; $P_{1 \sim 4} = 0,032$ за даними однофакторного дисперсійного аналізу з множинними тестами порівнянь за критерієм Tamhane's T2; $P_{1 \sim 2} = 0,053$; $P_{1 \sim 4} = 0,024$ за даними однофакторного дисперсійного аналізу з множинними тестами порівнянь за критерієм Games-Howell). У підгрупі хворих на гіпертонічну хворобу зі збільшенням діаметру однієї сонної артерії відносно значення сегментоядерних нейтрофілів складало $44,00 \pm 0,71$; 1,41, а у підгрупі хворих на гіпертонічну хворобу зі зменшенням діаметру однієї сонної артерії - $50,00 \pm 2,65$; 4,58 ($P_{\text{mw}2 \sim 3} = 0,048$).

Найменше абсолютне значення сегментоядерних нейтрофілів було у хворих на гіпертонічну хворобу з двобічним збільшенням товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій ($1,70 \times 10^9/\text{л} \pm 0,32$; 0,63) у порівнянні з хворими на гіпертонічну хворобу зі збільшенням діаметру однієї сонної артерії ($3,37 \times 10^9/\text{л} \pm 0,42$; 0,83), зі зменшенням діаметру однієї сонної артерії ($3,17 \times 10^9/\text{л} \pm 0,74$; 1,29) та хворими без ураження сонних та плечових артерій ($3,51 \times 10^9/\text{л} \pm 0,45$; 1,34) ($P_{\text{mw}1 \sim 2} = 0,043$; $P_{\text{mw}1 \sim 4} = 0,014$; $P_{1 \sim 4} = 0,031$ за даними однофакторного дисперсійного аналізу з множинними тестами порівнянь за критерієм Games-Howell; $P_{2 \sim 4} = 0,042$ за даними однофакторного дисперсійного аналізу з множинними тестами порівнянь за критерієм Tamhane's T2).

У хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від рівня розповсюдженості та вираженості уражень сонних та плечових артерій визначили певні відхилення рівня Т-лімфоцитів, імуноглобуліну А та цитокінів (табл. 2).

Таблиця 2

Співвідношення прозапальних, протизапальних факторів та серцево-судинного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу ($M \pm \text{SEM}$, SD)

Показники імунограми та цитокінового обміну	Групи хворих на гіпертонічну хворобу з наступним рівнем розповсюдженості та вираженості уражень сонних та плечових артерій			
	Двобічне збільшення товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій (підгрупа 1) (n=8)	Збільшення діаметру однієї сонної артерії (підгрупа 2) (n=5)	Зменшення діаметру однієї сонної артерії (підгрупа 3) (n=5)	Без ураження сонних та плечових артерій (підгрупа 4) (n=19)
1	2	3	4	5
Лімфоцити (абс.)	$1,49 \pm 0,10$; 0,20 $P_{\text{mw}1 \sim 4} = 0,048$	$2,61 \pm 0,48$; 0,96	$2,04 \pm 0,34$; 0,58	$2,04 \pm 0,17$; 0,53
CD3 ⁺ -клітини (абс.)	$0,44 \pm 0,04$; 0,09 $P_{\text{mw}1 \sim 2} = 0,021$	$0,72 \pm 0,07$; 0,15	$0,64 \pm 0,29$; 0,41	$0,52 \pm 0,06$; 0,18
CD4 ⁺ -клітини (абс.)	$0,33 \pm 0,05$; 0,10 $P_{\text{mw}1 \sim 2} = 0,021$	$0,63 \pm 0,08$; 0,17	$0,59 \pm 0,14$; 0,24	$0,45 \pm 0,05$; 0,14
Імуноглобулін А (Ig A) (мг/мл)	$2,69 \pm 0,005$; 0,007	$3,51 \pm 0,60$; 1,03 $P_{\text{mw}2 \sim 4} = 0,033$ $P_{*2 \sim 4} = 0,045$	$2,14 \pm 0,04$; 0,05	$2,08 \pm 0,23$; 0,70
Інтерлейкін-1 β (IL-1 β) (пкг/мл)	$82,50 \pm 56,09$; 158,63 $P_{\text{kw}1 \sim 2 \sim 3 \sim 4} = 0,023$ $P_{\text{mw}1 \sim 3} = 0,026$	$496,00 \pm 360,67$; 806,49 $P_{\text{mw}2 \sim 4} = 0,034$	$570,00 \pm 192,10$; 429,56 $P_{\text{mw}3 \sim 4} = 0,016$	$131,95 \pm 76,98$; 335,55
Фактор некрозу пухлин α (ФНП α) (пкг/мл)	$0,01 \pm 0,001$; 0,01 $P_{\text{kw}1 \sim 2 \sim 3 \sim 4} = 0,004$ $P_{\text{mw}1 \sim 3} = 0,004$	$348,80 \pm 348,80$; 779,94	$394,84 \pm 383,37$; 857,23 $P_{\text{mw}3 \sim 4} = 0,003$	$20,79 \pm 18,69$; 81,45

Примітка: М – середня,

SEM – стандартна похибка,

SD – стандартне відхилення.

$P_{\text{kw}1 \sim 2 \sim 3 \sim 4}$ – різниця між групами за даними непараметричних еквівалентів ANOVA/MANOVA тестів, зокрема, Kruskal-Wallis (kw) аналіз рангів (за програмою SPSS for Windows Release 13.00, SPSS Inc., (1989-2004).

P_{mw} – різниця між групами за даними непараметричного еквіваленту до двохвибіркового t тесту Ст'юдента – тест Mann-Whitney (mw).

P_{*} – різниця між групами за даними однофакторного дисперсійного аналізу з множинними тестами порівнянь за критерієм Tukey HSD.

Виявлено, що найбільший абсолютний рівень лімфоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу зі збільшенням діаметру однієї сонної артерії, а найменший - у хворих з двобічним збільшенням товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій. Співвідношення абсолютного рівня CD3⁺-клітин та CD4⁺-клітин було аналогічним.

Діаметр аорти був найбільшим у хворих на гіпертонічну хворобу з двобічним збільшенням товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій в порівнянні з тими, хто не мав таких уражень, що характеризує паралельність процесів змін сонних артерій та аорти. В той же час, маса міокарда лівого шлуночка була найбільшою, а фракція викиду найменшою у хворих на гіпертонічну хворобу з двобічним збільшенням товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій порівняно з хворими з інших підгруп, що свідчить про неефективне ремоделювання серця.

Кінцево-діастолічний розмір лівого передсердя був найменшим у хворих на гіпертонічну хворобу зі збільшенням діаметру сонної артерії, особливо в порівнянні з тими хто не мав уражень, що можливо пов'язано з одночасним більш вираженим ремоделюванням як судин так і серця. В той же час, маса міокарда лівого шлуночка та товщина міжшлуночкової перегородки були найменшими в підгрупі хворих на гіпертонічну хворобу зі збільшенням діаметру однієї сонної артерії в порівнянні з тими хворими, які не мали уражень сонних та плечових артерій.

Зміни рівня лейкоцитів, в тому числі нейтрофілів, лімфоцитів були обумовлені впливом потовщення комплексу інтима-медіа, фіброзно-мускулярними змінами судин, що можливо пов'язано із впливом запальних процесів.

Рівень імуноглобуліну А був також найбільшим у хворих на гіпертонічну хворобу зі збільшенням діаметру однієї сонної артерії на відміну від хворих, які не мали ураження сонних та плечових артерій. Найбільш виражені зміни абсолютного рівня лімфоцитів, в тому числі CD3⁺- та CD4⁺-клітин, імуноглобуліну А свідчать про вплив запалення на ремоделювання судин.

У хворих на гіпертонічну хворобу з фіброзно-мускулярною дисплазією судин як зі збільшенням, так і зі зменшенням діаметру сонних артерій спостерігали підвищення рівня прозапальних цитокінів в порівнянні з тими, хто не мав таких уражень. Таким чином, у хворих на гіпертонічну хворобу фіброзно-мускулярні зміни сонних артерій супроводжувалися більшою активністю прозапальних факторів. Таке прозапальне ремоделювання є передвісником подальшого ремоделювання судин, приєднання атеросклеротичного ураження, порушення кровообігу органів-мішеней.

Отож, у хворих на гіпертонічну хворобу відбувається ремоделювання серця та судин, порушення імунного та цитокінового статусу.

За нашими даними ускладненому перебігу гіпертонічної хвороби, ураженню органів-мішеней сприяють прозапальні фактори, це відповідає й результатам інших авторів [9, 13, 16]. Про ураження органів-мішеней, роль асептичного запалення, що обумовлене впливом підвищеного тиску, свідчать наші дані [3, 7], клінічні та експериментальні дані інших авторів [13, 16].

На відміну від їх досліджень нами визначено, що при ураженні сонних артерій найбільше значення на-

лежить інтерлейкіну-1 β , фактору некрозу пухлин α , змінам абсолютної кількості лімфоцитів, в тому числі CD3⁺- та CD4⁺-клітин, імуноглобуліну А.

Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу характерне збільшення товщини комплексу інтима-медіа, коливання діаметру сонних артерій поза нормою, зміни лінійних та об'ємних розмірів лівого шлуночка та передсердя.

2. Ремодельовання судин та серця, зміни рівня лімфоцитів, в тому числі CD3⁺- та CD4⁺-клітин, нейтрофілів є патогномонічними ознаками гіпертонічної хвороби.

3. У хворих на гіпертонічну хворобу з різною вираженістю ремоделювання судин спостерігали прозапальні зміни цитокінового обміну, зокрема за рівнем інтерлейкіну-1 β та фактору некрозу пухлин α .

Література

1. Бобров В.О., Антоненко Л.М., Стаднюк Л.А. Сучасна діагностика порушень діастолічної функції міокарда // Методичні рекомендації - Київ, 1995. - С. 14.
2. Бобров В.А., Поливода С.Н. Гипертензивное сердце. - К.: Наукова думка, 1994. - С. 196.
3. Кулішов С.К., Воробйов Є.О., Соломатіна Л.В. Значення прозапальних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби // Український медичний часопис. - Київ. - 2007. - № 4/60. - С. 53-55.
4. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммуная недостаточность (выявление и лечение). Москва: Медицинская книга, Н.Новгород: Издательство НГМА. - 2003. - С. 443.
5. Меншикова В.В. Методические указания по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследования. - М., 1973. - 128 с.
6. Мухарлямов Н.М., Беленков Ю.Н. Ультразвуковая диагностика в кардиологии. - М.: Медицина, 1981. - 158 с.
7. Соломатіна Л.В., Кулішов С.К., Воробйов Є.О. Особливості ремоделювання серця і судин у пацієнтів з гіпертонічною хворобою // Кровообіг та гемостаз. - Київ. - 2006. - № 4. - С. 35-38.
8. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. - М., 1993. - 347 с.
9. Шляхто Е.В., Моисеева О.М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. - 2002. - Т. 8, № 2. - С. 121.
10. Bentz M.H., Magnette J. Hypocholesterolemia during the acute phase of an inflammatory reaction as infection origin, 120 cases // Rev. Med. Intern. - 1998. - V. 19. - P. 168-172.
11. Chrysoshoou C., Pitsavos C., Panagiotakos D.B. et al. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease // Am. J. Hypertens. - 2004. - Vol. 17 (Suppl. 7). - P. 568-573.
12. Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R. Fibrinogen, C-reactive protein, albumin or white cell count: metaanalyses of prospective studies of coronary disease // JAMA. - 1998. - V. 279. - P. 1477-1482.
13. Hilgers K.F. Monocytes/macrophages in hypertension // J. Hypertens. - 2002. - V. 20. - P. 593-596.
14. Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B., Kang D.H. et al. A unifying pathway for essential hypertension // Am. J. Hypertens. - 2005. - V. 18 (Suppl. 3). - P. 431-440.
15. Mahmud A., Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension // Hypertension. - 2005. - V. 46. P. 1118.
16. Manabe S., Okura T., Watanabe S. et al. Association between carotid haemodynamics and inflammation in patients with essential hypertension // Journal of Human Hypertension. - 2005. - V. 19. - P. 787-791.
17. Sassolas A., Cartier R. Hypocholesterolemias: causes and diagnosis // Ann. Biol. Clin. - Paris, 1999. - V. 57. - P. 555-560.

18. Selvetella G., Notte A., Maffei A., Calistri V., Scamardella V., Frati G., Trimarco B., Colonnese C., Lembo G. Left ventricular hypertrophy is associated with asymptomatic cerebral damage in hypertensive patients // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 1766.
19. Teichholz L.E., Kreulen T.N., Herman M.V. et al. Problems in echocardiographic volume determination: echocardiographic correlation // Circulation. – 1972. – Vol. 46. – P. 120-220.
20. Zhao S., Li Q., Liu L. et al. Simvastatin reduces interleukin-1beta secretion by peripheral blood mononuclear cells in patients with essential hypertension // Clin. Chim. Acta. – 2004. – V. 344 (Suppl. 1-2). – P. 195-200.

Summary

CORRELATION BETWEEN REMODELING OF CAROTID, BRACHIAL ARTERIES AND HEART, PECULIARITIES OF CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

Solomatina-Dakalo L.V.

Key words: essential hypertension, cytokines, remodeling of heart and vessels.

37 patients with hypertension of II stage were investigated to determine dependence between remodeling of heart, spreading and expression of carotid, brachial arteries' affection, changing of cytokine and immunological statuses. According to the results of echocardiography, double scanning of vessels, enzyme multiplied immunoassay, phenotyping of lymphocytes, determination of cytokines it was determined the enlargement of thickness of intima-media complex, oscillation of carotid's diameter out of norm and increase such morpho- functional indices of heart as final diastolic size of left ventricle, thickness of interventricular membrane, myocardium's mass of left ventricle and lowering the level of discharge fraction.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service,
Ukrainian Medical Stomatological Academia,
Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

Матеріал надійшов до редакції 23.05.08.

ПРОБЛЕМИ СТОМАТОЛОГІЇ

© Новіков В. М.

УДК [616.13+616.12]:616.12-008.331.1-002

ЕЛЕКТРОМІОГРАФІЧНА ДІАГНОСТИКА ХРОНІЧНИХ ДИСТРОФІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЕЛЕМЕНТІВ ЗУБОЩЕЛЕПНОЇ СИСТЕМИ

Новіков В. М.

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія»

Кафедра ортопедичної стоматології та імплантології

Представлена диагностика ЭМГ-процессов в жевательных мышцах при хронических дистрофических заболеваниях структурно-функциональных элементов жевательной системы. Исследование проводилось при помощи программы «Нейрософт». Приведенная методика оценки функционального состояния в процессе лечения и результатов лечения позволяет проводить дифференциальную диагностику при клинически подобных заболеваниях и прогнозировать длительность адаптации при ортопедическом лечении.

Ключевые слова: электромиографическая диагностика, хронические дистрофические заболевания, зубочелюстная система

За даними В. Ф. Макєєва (2006 р.), поширеність функціональних порушень СНЩС виходить на 3-є місце серед стоматологічних захворювань після карієсу та пародонтиту. Динамічні порушення СНЩС призводять до змін функціонального навантаження елементів СНЩС, і, як наслідок, до порушення трофіки як м'якотканних елементів, так і, через деякий час, кісткових. Хронічні дистрофічні процеси у СНЩС – один із видів патології, які у повсякденній практиці лікаря-стоматолога зустрічається все частіше. [2].

Внаслідок тісної взаємодії цих процесів клінічна картина їх дуже близька, а диференційна діагностика утруднена. Патологічний процес може уражати один суглоб, може поширюватися на обидва. Перерозподіл навантаження може приводити як до деформуючої, так і до склерозуючої форми дистрофії суглобних голівок. Таке різноманіття клінічних станів може значно ускладнюватися вторинною адентією як однієї, так і обох щелеп [1, 4, 10].

У зв'язку з цим природньо припустити відповідні причинно-наслідкові зміни в жувальному апараті [6, 8].

Наявні в доступній нам літературі відомості розрізнені, уривчасті, а іноді навіть суперечливі. Дані, що наводяться в джерелах літератури, найчастіше оцінюють тільки важкість клінічних порушень, а не ступінь функціональних змін в процесі ортопедичного лікування хронічних дистрофічних захворювань СНЩС, часто ускладнених дефектами зубних рядів верхньої і нижньої щелепи [3, 5, 7, 9]

На цій підставі, **метою** нашого дослідження стало вивчення динамічних процесів адаптації жувальних м'язів при ортопедичному лікуванні хронічних дистрофічних порушень елементів зубо-щелепної системи.

Матеріали та методи

Для вирішення основної задачі дослідження була використана методика електроміографічного запису потенціалів жувальних м'язів в момент функціонального навантаження. В якості реєструючої апаратури використаний комп'ютерний електроміограф «Нейро-ЕМГ-Мікро» (фірма «Нейрософт», Росія).

Відведення імпульсів із жувальних м'язів виконувалося біполярними срібними електродами діаметром 7 мм, розташованими в жорсткій спеціальній обіймі, що дає можливість дотримання постійної міжелектродної відстані у всіх повторних дослідженнях (15 мм). В якості харчового подразника однаково для всіх досліджуваних використовувався кубик житнього хліба вчорашньої випічки ребром 1 см (об'єм 1 см³ і масою біля 1,5 г).

Кожен електроміографічний запис складався з комплексу функціональних проб і виконувався у наступній послідовності:

- 1) визначення потенціалу дії жувальних м'язів в стані спокою;
- 2) визначення амплітуди 3-5-секундного вольового стиснення щелеп;

- 3) аналіз довільного жування харчового подразника;
- 4) аналіз заданого жування на лівому боці;
- 5) аналіз заданого жування на правому боці;
- 6) визначення терміну рефлекторного гальмування;
- 7) визначення амплітуди стреч-рефлексу.

Об'єкт дослідження Для дослідження були відібрані пацієнти, які проходили лікування на кафедрі ортопедичної стоматології та імплантології УМСА з приводу функціональних порушень СНЩС. Для порівняльної характеристики були сформовані 5 клінічних груп по 9 осіб в кожній, віком від 30 до 60 років, без фонові соматичної патології:

- 1-пацієнти з м'язово-суглобовою дисфункцією;
- 2-пацієнти з ревматоїдним артритом у фазі активності;
- 3-пацієнти з ревматоїдним артритом у фазі ремісії;
- 4-пацієнти зі склерозуючим артрозом;
- 5-пацієнти з деформуючим артрозом.

Діагностика захворювань проводилась на підставі аналізу скарг, збору анамнезу, комплексу об'єктивного клінічного обстеження, контактної рентенографії, панорамної рентгенографії, комп'ютерної томографії, магніто-резонансної томографії, електроміографії, оптичної денситометрії.

Діагноз визначався на підставі класифікації В.О. Хватової (1986 р.) [10].

Оскільки досліджувалися достатньо великі клінічні групи з різними діагнозами, в які війшли особи з зовсім різним станом зубощелепної системи, кількісні характеристики їхніх електроміограм суттєво відрізнялись. Тому оцінка електроміограм в кожній із нозологічних груп в динаміці лікування здійснювалася лише з урахуванням якісних характеристик.

Якісна оцінка враховувала опис характеру коливань потенціалів, розчленованість структури запису при жуванні, наявність або відсутність біострумів у стані спокою нижньої щелепи, наявність сплесків, відповідного стреч-рефлексу. Кількісні показники закладені в розроблену на кафедрі комп'ютерну програму і передбачали вивчення величин максимальної амплітуди стиснення і трьох форм жування (заданого на робочій стороні, заданого на балансуєчій стороні, довільного жування), тривалості часу активності і спокою (мсек), значення коефіцієнту «К», тривалості рефлекторного гальмування й амплітуди сплесків відповідного стреч-рефлексу ми використовували лише для порівняльної оцінки. Кількісна оцінка застосовувалась лише всередині кожної з нозологічних груп окремо.

Результати та їх обговорення

Оскільки ми вважаємо, що дистрофічні процеси системні і стосуються всієї жувальної системи в цілому, а не лише одного із суглобів, ми поділяли сторони на звичну для жування і не звичну (в нашому випадку названу балансуєчою). Такий поділ дозволяв нам систематизувати правостороннє і лівостороннє жування для аналізу рефлекторно-адаптаційних процесів.

Дослідження проводились протягом усього періоду ортопедичного лікування: до його початку, через кожен тиждень в процесі лікування, і контрольний запис проводився після його закінчення.

Якісний аналіз клінічних груп дозволив виявити суттєву різницю електроміографічного стану м'язів та принципову відмінність плинності процесів адаптації до ортопедичних конструкцій. Характерною особливістю стала поява остаточних спалахів активності під час функціонального спокою. Такі спалахи ми досліджували лише при деформуючих артрозах і лише на звичній стороні жування. Найбільш імовірним поясненням такого стану може бути підтвердження глибоких уражень м'язів при деформуючих процесах та більшого пристосувально-рефлекторного навантаження на них.

Особливістю динамічних змін у жувальних м'язах є моментальне включення до процесу під час виконання проби довільного жування і швидкий перехід до стану спокою в нормі. В процесі адаптації до ортопедичних конструкцій ми спостерігали стійкі порушення співвідношення сплесків активності, які характеризувалися повільним початком фази активності та ще більш повільним переходом до фази спокою.

Біоелектрична активність жувальних м'язів при їхній статичній нарузі характеризується швидким зростанням амплітуди біопотенціалів. В нормі таке зростання симетричне. При хронічних ураженнях з'являлося значне превалювання амплітуди статичного напруження на неухлодженій стороні майже до 2-х кратного, та з'являлася ділянка повільного початку активності на балансуєчій стороні.

В нормі, електроміограми при довільному жуванні характеризуються різко вираженою розчленованістю структури, поданої у вигляді чергування «залпів» активності з періодами біоелектричного спокою. Амплітуда коливань потенціалів, з'явившись в момент скорочення м'язів, поступово збільшується, і до середини «залпу» набуває максимальної величини. Потім величина амплітуди поступово знижується до мінімуму. Фази електричного спокою виникають в ритмі жувальних рухів і подані на електроміограмі прямою лінією.

Розчленованість структури електроміограми спостерігалась і в нашому дослідженні, але при хронічній соматичній патології її структура була змінена: протягом амплітуди сплеску активності з'являлися осередки випадіння активності (лише на робочій стороні), а на ділянках електричного спокою з'являлися осередки виникнення активності (також лише на робочій стороні).

Відмічається зменшення амплітуди електроміограм при вольовому стисканні по відношенню до максимальної амплітуди довільного або заданого жування на звичній стороні. Амплітуда ЕМГ при вольовому стисканні співвимірювана за величиною з амплітудою сплесків активності при заданому жуванні на балансуєчій стороні.

Абсолютні показники амплітудних характеристик при деформуючих та склерозуючих артрозах відрізняються незначно. Різниця абсолютних цифр може бути пояснена індивідуальними особливостями жувальної системи досліджуваних хворих або різною тривалістю захворювання.

При дослідженні часових характеристик різниця принципова. Різко виражена розчленованість структури, яка подана у вигляді чергування «залпів» активності з періодами біоелектричного спокою, зберігається. Але співвідношення терміну активності та спокою зовсім різні, про що свідчить велика розбіжність кое-

фіцієнту «К». Ми вважаємо, що при склерозуючих артрозах адаптаційні процеси протікають досить повільно, компенсуючи власне навантаження за рахунок внутрішніх резервних механізмів. При деформуючих процесах виникає блокування елементів суглобу. Балансуюча сторона вимушено бере на себе надмірне навантаження, що призводить до перенесення функціональних центрів жування.

Висновки

На підставі електроміографічних досліджень є можливим оцінити не тільки ступінь функціональних порушень в жувальному апараті при хронічних дистрофічних процесах у СНЩС, але й проаналізувати характер цих порушень.

Поряд з аналізом характеру порушень міографічний контроль допомагає при проведенні диференційної діагностики та перебігу змін при оклюзійній корекції в структурі комплексного лікування хронічних захворювань зубо-щелепного апарату.

Література

1. Клітинський Ю.В. Етіопатогенетичне обґрунтування лікування стійких функціональних зміщень нижньої щелепи: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.22/ Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця. - Київ, 2000. - 21с.
2. Макєєв В.Ф., Кулінченко Р.В. Особливості обстеження хворих на скронево-нижньощелепні розлади. // Український стоматологічний альманах, № 1, 2006 р. Полтава, 2003.
3. Макєєв В.Ф., Шибінський В.Я., Абрамюк А.М. Діагностика внутрішніх розладів скронево-нижньощелепних суглобів методом магнітно-резонансної томографії // Современная стоматология. - 2005. - №2. - с.141-145.
4. Мірза О.І. Діагностика і лікування больового синдрому дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба: Автореф. дис... док. мед. наук: 14.01.22/ Українська медична стоматологічна академія. - Полтава, 2002. - 36 с.
5. Неспрядько В.П., Лось В.В., Клітинський Ю.В. Диференційна діагностика дисфункціональних станів скронево-нижньощелепного суглоба // Матеріали І (VIII) з'їзду Асоціації стоматологів України. - Київ, 1999. - с.413-415.
6. Новіков В.М. Рентгенологічні методи в комплексному дослідженні хронічної патології СНЩС // Український стоматологічний альманах. - 2005. - № 1. - с. 26-28.
7. Писаревский Ю.А., Белокриницкая Т.Е., Хышиктуев Б.С. и др. Роль гормональной коррекции в комплексном лечении болевого синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у женщин // Стоматология. - 2002. - № 3. - с. 33-38.
8. Стоян О.Ю. Консервативні методи лікування в комплексній терапії дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.22/ Українська медична стоматологічна академія. - Полтава, 2000. - 17с.
9. Тимофеев А.А., Мирза А.И. Купирование болей и лечение щелканья при болевом синдроме дисфункции височно-нижнечелюстного сустава // Современная стоматология. - 2001. - № 1. - с. 76-79.
10. Хватова В.А. Заболевания височно-нижнечелюстного сустава. - Москва: Медицина, 1982. - 160 с.

Summary

THE ELECTROMIOGRAPHICAL DIAGNOSTIC OF THE CHRONIC DYSTROPHIC DISEASES IN STRUCTURE-FUNCTIONAL ELEMENTS OF THE MASTICATORY SYSTEM

Novikov V.M.

Key words: electromiographical diagnostic, chronic dystrophic diseases, masticatory system

The diagnostics of EMG-processes in jawing muscles during chronic dystrophic diseases in structure-functional elements of masticatory system is presented. The research was made with the help of "Neurosoft" program. Presented methodic of functional state assessment in treatment process and treatment results gives the possibility to conduct differential diagnostics of clinically similar diseases and to make the forecast for adaptation length in prosthetic cure.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service,
Ukrainian Medical Stomatological Academia,
Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

Матеріал надійшов до редакції 17.05.08.

ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

© Стельмахівська В.П., Берзін В.І.

УДК 613.95:614.7

ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ І НАВКОЛИШНЄ СЕРЕДОВИЩЕ

Стельмахівська В.П., Берзін В.І.

Національний педагогічний університет ім. М.П. Драгоманова, м. Київ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

В статті проаналізовані дослідження по изучению влияния факторов окружающей среды на состояние здоровья детей различных возрастных групп и разработке профилактических мероприятий для предупреждения неблагоприятных последствий такого влияния.

Ключевые слова: окружающая среда, дети и подростки, состояние здоровья, физическое развитие, функциональное состояние, адаптация, факторы риска, адаптация, профилактика.

Вступ

Проблема охорони здоров'я дітей та підлітків тісно пов'язана із проблемою впливу навколишнього середовища на стан здоров'я, функціональний стан та працездатність дітей та підлітків [14, 16].

Впродовж останнього десятиріччя спостерігаються негативні зміни в стані здоров'я дітей та підлітків, що зумовлені комплексом чинників. Важливе місце у ньому належить чинникам навколишнього середовища. З дією чинників навколишнього середовища пов'язані за даними експертів ВООЗ (2006) до 33 % захворювань дітей віком до 5 років. Ці дані з часом змінюються, що зумовлено як змінами, що відбуваються в навколишньому середовищі, так і розвитком наукових знань, новими діагностичними можливостями на певному етапі розвитку науки.

При вивченні проблеми впливу навколишнього середовища на здоров'я дітей не можна не враховувати регіональні особливості забруднення довкілля.

Організм дитини є найбільш чутливим до дії чинників навколишнього середовища. Екзогенні чинники можуть привести до зміни генетично зумовлених особливостей організму, який знаходиться в процесі росту і розвитку. Чутливість дітей до дії чинників навколишнього середовища різна у окремі вікові періоди, що пов'язано із морфофункціональними особливостями дитячого організму [22].

В той же час при взаємодії організму з чинниками навколишнього середовища важливе значення мають його функціональні можливості, які залежать в значній мірі від стану здоров'я та фізичного розвитку дитини.

Тому проблема впливу чинників навколишнього середовища на дитячий організм є надзвичайно важливою для вирішення основного завдання гігієни дітей та підлітків – забезпечення умов для збереження і зміцнення здоров'я організму, що росте, вдосконалення його функціональних можливостей.

Матеріали та методи дослідження

Нами проведений аналіз матеріалів гігієнічних досліджень з проблеми впливу факторів навколишнього середовища на стан здоров'я, функціональні можливості та працездатність дітей різних вікових груп та розробки профілактичних заходів, спрямованих на попередження негативних змін в організмі, що знаходиться в процесі росту і розвитку.

Результати та їх обговорення

Вивчення впливу несприятливих чинників навколишнього середовища на стан здоров'я дитячого населення проводиться в Україні з середини ХХ століття. Такі дослідження дозволили виявити закономірності формування здоров'я дітей та підлітків в умовах дії на організм, що знаходиться в процесі росту і розвитку, несприятливих чинників навколишнього середовища і створили науково-обґрунтовані передумови для розробки профілактичних заходів.

Ще у роботах Калюжного було показано вплив забруднення атмосферного повітря на стан здоров'я дітей та його зв'язок із розвитком захворювань дихальної системи [10].

Значно збільшилась кількість наукових розробок цієї проблеми з 70-80-х років минулого століття [2, 7, 24]. При цьому дослідження проводились у різних напрямках: як вивчення несприятливого впливу окремих чинників, так і дії комплексу чинників на організм, що росте. Вивчався вплив антропогенних чинників навколишнього середовища на функціональний стан, гостру захворюваність та хронічну патологію, серцево-судинну та дихальну систему.

Дослідженнями були охоплені різні вікові групи: діти дошкільного віку, школярі різного віку, підлітки, які навчаються у професійно-технічних училищах.

Проводились дослідження з вивчення закономірностей змін у стані здоров'я дітей під впливом не-

сприятливих чинників довкілля та розробки профілактичних заходів на різному рівні: державному, груповому, індивідуальному.

Так, дослідження, проведені науковцями Київського НДІ загальної та комунальної гігієни ім.О.О. Марзєєва, дозволили вивчити особливості формування здоров'я дитячого населення великого міста в залежності від впливу комплексу антропогенних чинників навколишнього середовища та їх роль в розвитку окремих видів патології: негативних змін функціонального стану, переході передпатологічних змін в клінічно виражені форми захворювань, хронізації патологічного процесу, розвитку окремих видів патології дихальної та серцево-судинної системи [2].

Зокрема, в проведених наприкінці 80-х років дослідженнях Бердник О.В. була показана залежність частоти формування хронічної патології та важкості її перебігу від впливу чинників навколишнього середовища. Встановлено також, що вплив антропогенних чинників посилювався при одночасній дії несприятливих соціально-гігієнічних чинників. Формування хронічних захворювань під впливом антропогенних чинників навколишнього середовища спостерігалось, в основному, у дітей з відхиленнями у функціональному стані організму [1].

Важлива роль у формуванні здоров'я дитячого населення в умовах великого міста належить забрудненню навколишнього середовища фізичними факторами, зокрема електромагнітним полям надвисоких частот (ЕМП НВЧ). В роботі, виконаній у лабораторії гігієни дитинства та лабораторії з гігієнічного вивчення електричних та електромагнітних факторів навколишнього середовища Київського НДІ загальної та комунальної гігієни було показано, що електромагнітне поле надвисокої частоти викликає порушення функціонального стану організму та збільшення захворюваності дитячого населення районів, які розташовані поряд з джерелами ЕМП НВЧ [19]. Результати досліджень, в тому числі експериментальних, дозволили обґрунтувати рекомендації з попередження несприятливого впливу ЕМП СВЧ на дитяче населення, які включали, зокрема, вимоги до умов розташування по відношенню до джерела ЕМП НВЧ та планувальних рішень дитячих навчально-виховних закладів.

Одним із напрямків досліджень впливу забруднення навколишнього середовища на формування здоров'я дитячого населення було вивчення імунного статусу дітей в різних регіонах України [22].

Значна частина досліджень пов'язана із впливом забруднення навколишнього середовища радіонуклідами на стан здоров'я дітей та підлітків.

Цей науковий напрямок набув актуальності після аварії на Чорнобильській АЕС. В подальшому мали місце дослідження із вивчення тривалої дії малих доз іонізуючого випромінювання та інших несприятливих чинників на стан здоров'я дітей [12, 13, 19, 20].

Так, враховуючи зміни, які відбувалися у стані здоров'я дітей в результаті радіаційного впливу, пов'язаного із аварією на Чорнобильській АЕС, збільшення частоти порушень з боку основних органів та систем організму, Бесєдіною О. А. та ін. була проведена робота з гігієнічного обґрунтування раціональної організації оздоровлення школярів з контрольованих територій в літній період у таборах санаторного типу, розташованих в екологічно чистих районах. Розроб-

лені методичні рекомендації включали, зокрема, питання організації режиму дня, умов перебування, харчування, фізичного виховання та рухового режиму дітей та підлітків [15].

З цієї теми була пов'язана ще одна робота, виконана в Харківському медичному інституті, в рамках якої проведено оцінку впливу аліментарного фактору на стан гомеостатичних реакцій дітей та підлітків, що зазнали хронічного впливу малих доз іонізуючої радіації, розробка та оцінка ефективності раціону профілактичної та реабілітаційної спрямованості з використанням природних адаптогенів для дітей цієї категорії. Дослідження включали також експериментальне обґрунтування раціону такої спрямованості для оздоровлення школярів з районів, що постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи, в умовах літніх оздоровчих установ [17].

Дослідження з вивчення комбінованої, комплексної та сполученої дії іонізуючого випромінювання з іншими, особливо хімічними чинниками навколишнього середовища на стан здоров'я дитячого населення проводились кафедрою гігієни дітей та підлітків Національного медичного університету [5]. Вивчення впливу несприятливих чинників навколишнього середовища, умов виховання на стан здоров'я дітей дошкільного віку, які відвідували дитячі дошкільні заклади м. Києва та Київської області, дозволило виявити основні закономірності його формування та встановити провідні чинники, які приводили до несприятливих змін. Була запропонована методика виявлення ранніх зрушень у стані здоров'я дітей дошкільного віку і профілактичні засоби, спрямовані на зміцнення здоров'я та розроблені методичні рекомендації "Методика гігієнічної оцінки впливу комплексу шкідливих факторів оточуючого середовища на організм дітей дошкільного віку" (1995).

Продовжуючи дослідження з вивчення впливу несприятливих чинників навколишнього середовища на стан здоров'я та фізичний розвиток дітей, на кафедрі велись пошуки шляхів зміцнення здоров'я дітей дошкільного віку (за рахунок організації прогулянок на відкритому повітрі, фізичного виховання та ін.). Результати багаторічних досліджень кафедри з оцінки фізичного розвитку дітей, оцінки їх фізичних якостей, загартування, фізичного виховання були використані при розробці методичних рекомендацій з оздоровлення дітей шляхом удосконалення фізичного виховання у дитячих дошкільних закладах.

Проводились також дослідження із вивчення впливу забруднення навколишнього середовища (грунту, повітря, харчових продуктів) солями важких металів на дитячий організм, який може приводити до змін у мікроелементному статусі, імунній системі, розвитку дітей.

Так, на кафедрі гігієни дітей та підлітків Національного медичного університету (Берзін В.І., Закотюк Л.Н.) було проведено дослідження впливу важких металів техногенного походження на мікроелементний та імунний статус дітей дошкільного віку. Отримані результати дозволили встановити закономірності екзогенного впливу важких металів на показники мікроелементного гомеостазу, імунологічну реактивність організму, в тому числі дітей, які страждають на захворювання органів травлення, алергічні хвороби та

при їх поєднанні, розробити методику формування груп ризику [4].

Враховуючи залежність накопичення важких металів в організмі від геохімічних особливостей території та специфіки техногенного забруднення окремих регіонів, Білецька Е.М. та ін. дали гігієнічну оцінку регіональних особливостей накопичення в організмі, що росте та розвивається, важких металів та показали необхідність врахування регіональних особливостей мікроелементного статусу організму при розробці нормативних показників. Встановлено, що в організмі дітей на територіях, забруднених важкими металами зменшується вміст есенціальних важких металів (цинку, міді) і підвищується вміст їх біологічних антагоністів - токсичних важких металів (свинцю, кадмію), що пояснюється як дефіцитом цих елементів у харчуванні, так і накопиченням Pb та Cd в організмі дітей промислово забруднених регіонів [6].

Важливе значення для збереження здоров'я дітей у сільській місцевості мають роботи з вивчення впливу на організм, що росте, несприятливих чинників довкілля, зокрема, пестицидів та ін. [8, 9].

Значна частина досліджень пов'язана із впливом забруднення атмосферного повітря на стан здоров'я дітей та підлітків у регіонах з розвинутою промисловістю.

Так, Харковенко Н.М. та ін. вивчали вплив забруднення атмосферного повітря промислових міст Донецької області на організм підлітків-школярів [23]. Проведені дослідження стали основою для розробки методичних рекомендацій "Заходи зі збереження здоров'я підлітків-школярів промислових міст в умовах забруднення навколишнього середовища" (1995).

Пазиніч В.М., Кірсанова О.В. при дослідженнях з гігієнічної оцінки впливу забруднення атмосферного повітря на стан здоров'я молодших школярів в умовах промислового міста вивчали адаптаційні можливості організму дітей і показали, що у більшості дітей (80,17%) дослідних районів відбувалося їх порушення [11].

Важливою особливістю досліджень з проблеми впливу несприятливих екологічних чинників на стан здоров'я дітей та підлітків в останні роки є проведення їх з точки зору оцінки ризику, прогнозування можливих змін у стані здоров'я дітей та довготривалих наслідків такого впливу, управління процесом формування здоров'я. При розробці профілактичних заходів, крім направлених на оздоровлення природного середовища, розробляються і заходи, спрямовані на підвищення потенціалу здоров'я дітей та підлітків.

Зокрема, Бердник О.В. наприкінці 90-х років була виконана робота з вивчення основних закономірностей формування здоров'я дитячого населення, що проживає в регіонах з несприятливою екологічною ситуацією. Проведений аналіз впливу антропогенних чинників навколишнього середовища, соціальних та медико-біологічних факторів ризику показав, що в різних регіонах України вклад екологічних чинників в зміни показників захворюваності дітей та підлітків складає від 15 % до 57,4 %. Виконані дослідження дозволили розробити концептуальну модель управління здоров'ям дитячого населення, що проживає у несприятливих екологічних умовах. Було також науково обгрунтовано концептуальні принципи організації

медико-екологічного моніторингу здоров'я дитячого населення [3].

Формування здоров'я дітей та підлітків відбувається під впливом комплексу чинників. Тому дуже важливою особливістю цих досліджень є те, що поряд із впливом екологічних чинників враховується в тій чи іншій мірі вплив і інших: соціальних, умов та організації діяльності в закладах для дітей та підлітків.

Висновок

Збереження та зміцнення здоров'я дітей та підлітків, забезпечення їх сприятливого росту і розвитку неможливе без врахування та попередження несприятливого впливу чинників навколишнього середовища на організм, що росте.

Враховуючи несприятливу екологічну ситуацію в різних регіонах країни, негативні зміни в стані здоров'я дітей та підлітків, зростаюче навантаження на організм, що знаходиться в процесі росту і розвитку, пов'язане із реформуванням системи освіти, проблема впливу антропогенних чинників навколишнього середовища залишається актуальною і на сьогодні та вимагає як нових теоретичних, так і науково-практичних розробок. Актуальним в плані вирішення цієї проблеми є розробка критеріїв оцінки стану здоров'я, вивчення адаптаційно-приспосувальних реакцій дітей різного віку в умовах впливу несприятливих чинників довкілля та діяльності дітей і підлітків.

Важливим напрямком цієї роботи є також розробка заходів із підвищення потенціалу здоров'я дітей та підлітків, в тому числі, засобами фізичного виховання та загартування, раціонального харчування, оздоровлення дітей та підлітків в освітніх та інших закладах.

Для вирішення проблеми забезпечення середовища, сприятливого для росту і розвитку, формування здоров'я дітей необхідна взаємодія науковців, які вивчають різні її напрямки.

Література

1. Бердник О.В. Роль антропогенных факторов окружающей среды в процессе хронизации патологии у детей // Гигиена детей и подростков – важнейшее звено профилактической медицины: Тез. докл. Всесоюз. науч.-практ. конф.- М., 1989.- Ч. 2.- С. 126-128.
2. Бердник О.В., Зайковская В.Ю., Серых Л.В. Профилактика неблагоприятного влияния факторов окружающей среды как один из путей управления здоровьем детей // XII съезд гигиенистов Украины: тез.докл.- К., 1991.- С.248-249.
3. Бердник О.В., Зайковська В.Ю., Серых Л.В. Принципи організації медико-екологічного моніторингу стану здоров'я дитячого населення // Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України: 36. тез доп. наук.-практ.конф.- К.,2003.- Вип.5.- С. 170-172.
4. Берзінь В.І., Закотюк Л.А. К вопросу об особенностях накопления некоторых металлов в волосах детей// Врачебное дело. – 1994.- №5-6. – С.71-73.
5. Берзінь В.І., Литвинова Ю.О., Івахно О.П. та ін. Особливості формування стану здоров'я дітей дошкільного віку в сучасних екологічних умовах // І Всеукраїнська науково-практична конференція "Здоров'я і освіта".- Львів,1993.- Ч.І.- С.26-31.
6. Білецька Е.М., Главацька В.І., Землякова Т.Д. та ін. Вміст важких металів у волосі дитячого населення інтенсивної промислової території як індикатор внутрішнього забруднення організму // Гігієнічна наука та практика на рубежі століть: Матер. XIV з'їзду гігієністів України.- Дніпропетровськ.- 2004.- С.196-198.
7. Гайдай В.Я., Булага Л.П., Сычев А.А. и др. Здоровье организованных дошкольников и младших школьников в крупном промышленном центре// X Украинский съезд гигиенистов: Тез.докл.- К., 1981. – С.240-242.

8. Геец В.И., Серых Л.В., Васькулат И.П. и др. Влияние радиоактивного и химического загрязнения на здоровье детского сельского населения // Актуальные вопросы гигиены окружающей среды : Сб.науч.тр. НИИОиКГ- К., 1995.- Вып.1-С.208-212.
9. Гончарук Е.И., Голубчиков М.В., Гайдук В.Ф. и др. Влияние пестицидов на общую заболеваемость и смертность детей различных возрастных групп// Гигиена населенных мест.- 1983.- Вып.22.- С.7-9.
10. Калюжный Д.Н. Сравнительная оценка физического развития школьников в зависимости от загрязнения городского воздуха производственными выбросами. – Врач. Дело.- 1958.- №9.- С.949- 952.
11. Кірсанова О.В., Пазиніч В.М. Вплив забруднення атмосфери повітря металургійного центру на стан адаптаційно-регуляторних процесів організму дітей молодшого шкільного віку // Гігієна населених місць.- Київ, 2003.- Вип.42.- С.35-39.
12. Коренев Н.М., Бориско Г.А., Сарана В.А. и др. Состояние здоровья детей и подростков, пострадавших от аварии на ЧАЭС с учетом длительности пребывания в радиоактивно зараженной местности (в отдаленном периоде)// Актуальні проблеми охорони здоров'я дітей шкільного віку і підлітків : Матер. наук.-практ. конф.- Харків, 1997.- С.30 -31.
13. Кульчицкая В.П., Сливинская И.А., Карповец П.М. и др. Фактическое питание детей и подростков и пути его улучшения в условиях радиационного загрязнения // Итоги оценки медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Тез.докл.респ. научн.-практ.конф.- К., 1991.- С.120-121.
14. Кучма В.Р. Оценка риска влияния факторов окружающей среды на здоровье детей и подростков .- Гигиена и санитария.- 2002.- №6. – С. 51-53.
15. Организация оздоровления школьников, подвергшихся радиационному воздействию, в летних лагерях санаторного типа: Метод. реком./ Коренев Н.М., Беседина А.А., Даниленко Г.Н. и др.- Харьков, 1993.- 17 с.
16. Москаленко В.Ф., Грузева О.В. Пріоритетні напрями поліпшення здоров'я і довілля населення, визначені Європейськими конференціями// Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О.Богомольця.- 2007.- № 1 (11) 2007.- С. 73.
17. Подрыгалю Л. В. Роль антиокислительных свойств питания в оздоровлении детей, подвергшихся радиации // Вестник пробл. совр.мед. – Харьков, 1994.- Вып.2. – С.9-11.
18. Польша Н.С. Состояние здоровья детей дошкольного и школьного возраста – критерий гигиенической оценки воздействия физических факторов окружающей среды// Гигиена детей и подростков – важнейшее звено профилактической медицины: Тез. докл.Всесоюзн. научно-практ. конф.- М., 1989.- Ч.2.- С.93 -95.
19. Польша Н.С., Карачев И.И., Семенюк Н.Д. и др. Здоровье детей организованных коллективов в районах радиоактивного загрязнения // Радиационно-эпидемиологические и медицинские аспекты последствий аварии на ЧАЭС: Тез. докл. межд. научн.-практ. конф. (26-28 окт. 1993 г., Киев). - К., 1993. - С. 32.
20. Сердюк А.М. Чернобыль и здоровье населения Украины // Довілля та здоров'я.- 1998.- №2.- С.30-35.
21. Сердюк А.М., Винарська О.І., Черниченко І.О. та ін. Вплив чинників навколишнього середовища міст України на формування імунного статусу дитячого населення// Довілля та здоров'я.- 2000.- №3.- С.2-5.
22. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы)/ Под ред. А.А.Баранова, Л.А.Щеплягиной.- М., 2000.- 364 с.
23. Харковенко Н.М., Підгайська А.П., Борисова Є.В. та ін. Питання охорони здоров'я підлітків промислової зони Донбасу в умовах забруднення навколишнього середовища // Пріоритетні проблеми гігієнічної науки, медичної екології, санітарної практики та охорони здоров'я: Тез. допов.ХШ з їзду гігієністів України.- К., 1995.- ч.1.- С. 141.
24. Шандала М.Г., Я.И.Звиняцковский, Е.М.Вайнруб и др. Комплексное влияние факторов городской среды на здоровье детей и подростков// Проблемы охраны здоровья детей дошкольного и школьного возраста: Тез. докл. конф.- М.,1981.- С.60- 61.

Summary

THE CHILDREN HEALTH STATE AND ENVIRONMENT

Stelmakhivska V. P., Berzin V. I.

Keywords: children and adolescents, physical development, functional state, health state ,environment, risk factors, adaptation, prevention

In the article hygienic studies are analysed on problem of the prevention the disadvantage effect of the environmental factors at the children health state in different region of the Ukraine.

National Pedagogical University, Kiev

National Medical University, Kiev

Матеріал надійшов до редакції 23.05.08.

© Кузнєцов О.В., Гоженко А.І., Пономаренко А.М.
УДК 35177.773.341.222 (477)

ДО ПИТАННЯ САНІТАРНО-ЕПІДЕМІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПАСАЖИРОВАНТАЖНИХ ПЕРЕВЕЗЕНЬ ПРИКОРДОННИХ ТЕРИТОРІЙ УКРАЇНИ

Кузнєцов О.В., Гоженко А.І., Пономаренко А.М.

Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, м. Одеси

В связи с напряженной санитарно-эпидемиологической ситуацией в отношении вирусно-бактериальных и паразитарных инфекций на приграничных территориях и международных транспортных коридорах Украины сохраняется опасность трансграничного их заноса и распространения. В связи с чем заслуживает внимания дальнейшее изучение флоры-фаунистических особенностей отдельных биотопов Причерноморья, которые лежат на трассах миграционных перелетов птиц, вирусных комариных лихорадок для разработки системы комплексной оценки санитарно-эпидемического состояния этих территорий и противоэпидемических санитарно-карантинных мероприятий.

Ключевые слова: санитарно-эпидемического состояние, противоэпидемические санитарно-карантинные мероприятия.

У місцях перетину різними видами транспорту меж України, у зв'язку з посиленням потоку пасажирів і вантажів, зберігається небезпека транскордонного занесення і розповсюдження вірусно-бактерійних інфекцій і паразитозів, разом із забрудненням навколишнього середовища. Про це свідчать численні дані літератури про захворювання, пов'язані з перенесенням збудників на великі відстані різними транспортними засобами [1-6].

У зв'язку з цим завданнями санітарної охорони є поглиблене вивчення міжнародних торгових, економічних і культурних зв'язків, а також епідеміологічної обстановки з карантинних і інших природновогневищевих хвороб за кордоном, і можливих шляхів завезення цих хвороб в суміжні країни, пов'язані з міжнародними морськими, повітряними і сухопутними комунікаціями [7-9].

В даний час санітарно-епідеміологічна ситуація відносно інфекційних і паразитарних хвороб, як в масштабах країни так і на прикордонних територіях України, залишається вельми напруженою. Інтенсивні перевезення, зокрема, через станції, що пов'язують Україну з країнами Європи, Азії, зростають. На території останніх, як відомо, циркулюють активні природні вогнища небезпечних інфекцій. Крім того, через станції, розташовані на західній межі, транзитом через Польщу, Словенію, Румунію, нерідко слідують пасажирів з багатьох країн Азії, Африки, Америки. Як джерела завезення засобами транспорту збудників інфекцій, що представляють загрозу, є епідемічно небезпечні вантажі, гризуни і їх ектопаразити, а також худоба, шерсть, шкури, пух [10].

Разом з потенційною небезпекою транскордонного занесення ззовні інфекцій, на довколишніх територіях дислокації контрольно-пропускних пунктів існують, за даними літератури, природновогневищеві хвороби, що також представляють певну загрозу в умовах концентрації людей, що знаходяться в прикордонних місцях діяльності різних видів транспорту.

Особливої уваги заслуговує вивчення прикордонних районів, які лежать на трасах міграційних перельотів, де існує реальна можливість занесення вірусів і їх переносників з різних місць зимівель птахів. Разом

з цим, раніше були ізолювані штами вірусу Західного Нілу від комарів Кулекс на території України. Отже, формуванню ензоотичних природних вогнищ інфекцій, мабуть, сприяють клімато-флоро-фауністичні особливості окремих біотопів Причорномор'я.

Останнім часом, поза сумнівом, набуває актуальності проблема так званих «нових» хвороб (лихоманка Ласа, Ебола), а також необгрунтовано «забутих» (маловивчених) інфекцій, таких як Ку-лихоманка, вірусні комарині лихоманки, відкриті і описані на території України ще в 80-х роках [11-13].

У роботах ряду авторів останніх років вказано на необхідність організації цілеспрямованих мір з попередження занесення і епідемічного розповсюдження на територіях, зокрема, пунктах перетину кордону, як карантинних так і небезпечних вірусних геморагічних лихоманок транспортними засобами, а також розглядаються конкретні питання, направлені на посилення санітарної охорони територій і здійснення в повному об'ємі всього комплексу протиепідемічних заходів шляхом створення додаткових спеціалізованих лабораторій з діагностики, раннього розпізнавання і профілактики природновогневищевих захворювань на транспорті [7, 14, 15].

Метою роботи була організація комплексної системи диференційованого санітарно-протиепідемічного забезпечення безпеки пасажирів, обслуговуючого персоналу і екологічного захисту територій контрольно-пропускних пунктів дорожнього перетину транспортом межі нашої країни. Для виконання наміченої мети в роботі вирішувалися наступні завдання:

- складання банку даних за основними лімітуючими показниками, що стосуються існуючого облаштування пунктів;
- аналіз інформаційно-аналітичних матеріалів згідно категорійності, що діє;
- проведення санітарно-епідеміологічного картрування прикордонних територій;
- розробка системи комплексної оцінки санітарного стану за даними паспортизації.

Матеріали і методи досліджень

Для вирішення поставлених завдань розроблена система паспортизації контрольно-пропускних пунктів санепідстанцій (КПП) з нижченаведеного переліку позицій:

- особливості дислокації КПП (морський і річковий транспорт, повітря, залізничний, автомобільний), топографічна характеристика довколишніх підтоплованих ентомогенних ділянок, сезонні погодні особливості;
- спеціалізація КПП (морський, річковий, залізничний, авіаційний, автомобільний транспорт, пасажирські операції, міжнародні зв'язки, об'єми вантажів);
- стан і характер житлових, суспільних і складських приміщень для особового складу КПП з лінії митниці і прикордонних військ, принцип районування місць дислокації;
- характер водопостачання і каналізації КПП на всіх видах транспорту; особливості водопостачання їх питною водою;
- санітарно-побутове обслуговування працюючого персоналу і пасажирів; організація забезпечення тих, що працюють в спецодязі, а також організація їх харчування (що працюють і пасажирів);
- організація очищення територій, утилізація відходів на КПП різних видів транспорту;
- заселеність території КПП і прилеглих об'єктів гризунами, характер дератизаційних заходів, що проводяться;
- план оперативних заходів, в т.ч. санітарно-протиепідемічних;
- категорійність і штати санітарно-контрольних відділень СЕС, обслуговуючих КПП, їх функції;
- об'єм виконуваної роботи з усіх напрямків діяльності КПП і СКО, в т.ч. зі здійснення поточного санітарного нагляду за всіма видами транспорту, що перевозиться з імпорту продовольчої сировини і харчових продуктів.

Вибірково, крім інформаційно-аналітичної обробки даних КПП, обстежені контрольно-пропускні пункти морських портів, аеропортів, автодорожніх і залізничних станцій Одеси, Іллічівська, Южного, Кучурган, Львова.

В результаті проведених спостережень обстежено 204 КПП (80% обхвату) з 255 пунктів пропуску, що діють. За основними лімітуючими критеріями оцінки виконано понад 6000 досліджень. Для визначення значущості отриманих результатів використовували методи статистичної обробки матеріалів [16-19].

Результати та їх обговорення

В процесі комплексного аналізу діяльності контрольно-пропускних пунктів (КПП) в місцях перетину різними видами транспорту межі України визначені і класифіковані пункти пропуску через державний кордон України з урахуванням добової інтенсивності пасажиро-вантажопотоку і особливостей їх діяльності на території 20 областей України. За наслідками оцінки вивчених 204 КПП добовий пасажиропотік складав 187847 чоловік, перевезених 45347 транспортними одиницями з усього периметру держкордону. У щодобовій діяльності контрольно-пропускних пунктів опинилися задіяні понад 29 тис. фахівців. При цьому опе-

рації з фактичного контролю особистих речей пасажирів, багажу за допомогою технічних засобів складало менше 30%.

В процесі проведеного аналізу добових навантажень пасажиро-вантажопотоку на чисельність працюючих співробітників, останні виявилися неадекватними за відношенням категорійності КПП. Так, тільки у Вінницькій області на 16 пунктах, що діють, - міжнародні - 6 авто, 1 - залізничний, місцеві - 9, при добовому пасажиропотоку - 12002 і 4165 - відповідно, число тих, що працюють складало 93 людини. У той же час у АР Крим на обстежених 12 пунктах (міжнародні - 11 водних і 1 авіаційний) при добовому пасажиропотоку 4270 і 73 відповідно - число тих, що працюють складало 231 людину.

З приведених даних виходить, що добове навантаження на КПП по пасажироперевезеннях автомобільного і залізничного транспорту складає від 80% до 20% відповідно, на останніх - водний і місцевий - до 3,5%. При вантажоперевезеннях переважає водний транспорт - до 12% і від 8 до 1% -автомобільний і місцевий. В цілому, на формування митного і прикордонного контролю громадян, їх особистих речей, багажу, вантажів зі всією їх інфраструктурою навантаження неадекватні. Як виявилось, в системі організації праці на місцях відсутність належного диференційованого підходу пов'язана з невиконанням вимог про атестацію робочих місць в повному об'ємі всіма підрозділами контрольно-пропускних пунктів з боку відповідних відомств і міністерств. Звідси неможливість у ряді випадків створення комфортних умов в сервісному обслуговуванні пасажирів, а також забезпечення нормальними умовами роботи обслуговуючого персоналу прикордонних пунктів, незалежно від тієї, що існує їх категорійності.

Добове навантаження пасажиро-вантажопотоку різного виду транспорту також виявилось неадекватним відносно суміжних країн на межі України. Максимальний відсоток навантаження за пасажиром - 29,2% і вантажами -5,2% відмічений на межі з Молдовою, мінімальний - 1,2% і 1,3% відповідно -на межі з Румунією. За усередненими даними до 78% вантажопотоку доводиться на водний транспорт. Крім відмічених країн пріоритетними в даному відношенні виявилися Росія, Польща, Білорусь і Угорщина. Останнє, мабуть, свідчить про різні економічні і культурні зв'язки України з цими країнами.

Специфікація вантажів в місцях перетину транспортом межі України з суміжними країнами свідчить про те, що хімічні потенційно небезпечні вантажі (паливно-мастильні матеріали, хімічні добрива і речовини, миючі засоби) так само як і продукти харчування, с/г продукція, спирти, вино, лікерогорілчані вироби перевозяться залізничним і автодорожнім транспортом всим периметром межі. Що стосується умовної епідеміологічно небезпечної продукції (шкура, пух, живність), то превалюючими пунктами перетину вантажів виявилися транспортні напрями Росії і Польщі. На авіалініях переважають швидкопсувні продукти, медикаменти, зброя. Водною, в основному перевозяться хімічно небезпечні вантажі: аміак, сіра, руда, а також метал, папір, продукти харчування і с/г продукти.

В процесі санітарно-епідеміологічного вивчення КПП, територіально дислокованих на різномірних біоценотичних ділянках, як передумови хвороб нами

були використані дані клімато-ландшафтних і фауністичних характеристик. В результаті розроблена концепція функціональної структури вогнища і круговороту потенційного збудника, що діє, за прямими і непрямими зв'язками із співчленами і чинниками природи (умовно). Відмічені за своїм характером досить складні біоценотичні взаємини, згідно представлених даних, знаходяться під постійною дією ландшафту, рельєфу і

фізичних умов зовнішнього середовища; людський же чинник при зіткненні з вказаною структурою може безпосередньо сприяти формуванню інфекційної основи.

Узагальнені матеріали паспортизації КПП і їх суміжних територій за санітарно-епідеміологічними критеріями приведені нижче (рис 1).



Рис. 1. Санітарно-епідемічна паспортизація для диференційованих заходів на КПП в місцях перетину пасажиро-вантажопотоків держкордону

Домінуючими показниками при цьому були: наявність або відсутність мишоподібних гризунів, кровосасальних комах, а також характер небезпечних вантажів, що перевозяться, з ознаками хімічного забруднення навколишнього середовища речовинами, що порождають, газоподібними, або нафтопродуктами. Згідно даним зонування 111 КПП ($54,4 \pm 1,2\%$) за вищезазначеними показниками - ступені гаданої епідеміо-

логічної небезпеки для людини регламентовані п'ятьма зонами: I - «ентомогенна» зона (ЕЗ), II - «зоогенна» зона (ЗЗ), III - «токсикогенна» зона (ТЗ), IV - «змішана» зона (СЗ), V - «безпечна» зона (БЗ). З них встановлені КПП, що працюють на територіях: СЗ - 99 ($88,1 \pm 3,1\%$), ТЗ - 3 ($0,8 \pm 0,1\%$), ЗЗ - 2 ($0,7 \pm 0,05\%$), ЕЗ - 2 ($0,7 \pm 0,05\%$), БЗ - 6 ($5,2 \pm 0,7\%$) (рис.2).



Рис. 2. Карта-схема потенційних резервуарів і переносників природно-осередкових хвороб на тлі забруднення навколишнього середовища територій КПП України (○ - ентомогенна зона (ЕЗ); ③ - зоогенна зона (ЗЗ); ● - токсикогенна зона (ТЗ); ● - змішана зона (СЗ); ⑤ - безпечна зона (БЗ))

Найбільш неблагоприємна ситуація в процесі проведеного зонування виявлена на межі України з Росією, Молдовою і Польщею. Розроблені санітарно-епідеміологічні критерії територіальної оцінки КПП в основному корелювали з показниками забруднення природного середовища України. Представлені дані паспортизації КПП надалі дозволять здійснювати в прикордонних районах додатковий комплекс заходів, направлених на збереження здоров'я людей і захист навколишнього середовища в місцях пасажиропотоку і перетину різними видами транспорту держкордону України.

Нами розглянуті аспекти найбільш важливих в патології людини природноогніщевих інфекцій і малярії. Проаналізована в динаміці (1986-2000 рр.) захворюваність (інтенсивні показники) окремими нозоформами населення України. Домінуючими виявилися: лептоспіроз - 88,25 (Вінницька, Запорізька, Івано-Франківська, Кіровоградська, Львівська, Миколаївська, Одеська області); туляремія - 8,12 (Миколаївська, Одеська, Донецька, Черкаська області); сибірська виразка - 3,05 (Донецька, Херсонська, Луганська, Черкаська, АР Крим) з тенденцією їх зростання останніми роками; спорадичні випадки сказу, орнітозу, Курикетсіозу - відповідно 1,53; 1,19; 2,29 - відмічені лише в окремих областях країни. Захворюваність малярією - 87,93 - носить повсюдний характер.

Відповідно до доктрини, що діє в Україні, захист населення від небезпечних, в т.ч. екзотичних захо-

рювань, весь комплекс заходів регламентується двома основоположними напрямками:

- заходи, що проводяться в пунктах перетину транспортними засобами державного кордону України;
- заходи, здійснювані на всій території країни.

На територіях, в місцях перетину різними видами транспорту державного кордону України, у зв'язку з посиленням потоку пасажирів і вантажів, зберігається небезпека транскордонного занесення і розповсюдження вірусно-бактеріальних і паразитарних інфекцій разом із забрудненням навколишнього середовища, що продовжується. Пункти пропуску транспорту і пасажирів нерідко не відповідають санітарно-гігієнічним нормам і потребують відповідного облаштування.

Вважаємо за необхідне посилювання заходів, направлених на вдосконалення санітарно-карантинного, митного і прикордонного контролю, для чого:

- заходи на транспортних засобах повинні здійснюватися відповідно до вимог Міжнародних санітарних правил;
- не допускати відкриття пунктів пропуску через державний кордон України, не відповідних вимогам санітарних правил охорони меж, що діють, а також матеріально-технічного забезпечення діяльності митних, прикордонних служб і санітарно-карантинних пунктів СЕС;

- приймати необхідні і невідкладні заходи, направлені на виконання всіма зацікавленими відомствами своїх обов'язків в частині створення умов і оснащення на сучасному рівні пунктів пропуску через державний кордон України, що вже діють, провівши заздалегідь ретельну і об'єктивну перевірку відповідності вказаних пунктів пропуску вимогам, що пред'являються;
- оформляти пасажирські перевезення через поромний комплекс Іллічівського морського торгового порту і зобов'язати зацікавлені організації створити на поромному комплексі відповідну інфраструктуру, або заборонити перевезення пасажирів на поромному комплексі ІМТП;
- приймати необхідні заходи до поліпшення матеріального забезпечення співробітників митниці і прикордонних військ, їх соціальної захищеності, залучення до роботи у вказаних органах висококваліфікованих кадрів.

Організація санітарно-карантинних заходів повинна бути пов'язана з планами заходів кожного окремого району (регіону) за місцем розташування КПП, також як такого роду план повинен бути складовою частиною плану заходів щодо запобігання завезенню карантинних і інших інфекційних захворювань відповідного району (області, регіону).

Медичне обслуговування пасажирів (туристів) під час їх знаходження на території держкордонів повинне бути визначене окремим розпорядженням Міністерства охорони здоров'я, відповідно до вирішення Кабінету Міністрів України.

В цілях попередження захворюваності населення природновогнищевими інфекціями необхідно підвищувати епіднасторогу медичних працівників з лептоспірозу, туляремії, сибірської виразки, сказу і ін. небезпечних інфекцій, зокрема екзотичних хвороб; регулярно здійснювати санітарно-епідеміологічну розвідку, спільно з органами охорони здоров'я, зі своєчасною огорожею і доставкою проб на індикацію і експертизу; категорично забороняти розміщення людей на територіях з високою чисельністю гризунів і кровосасальних членистоногих (комарів, кліщів, москітів і ін.); підсилити контроль за якістю дератизаційних заходів на епідемічно важливих об'єктах в т.ч. транспорту; приділяти особливу увагу на ветеринарне обслуговування тваринних кооперативних, підсобних господарств і тварин, що належать індивідуальним господарствам; забезпечувати чітку взаємодію в роботі з профілактики сказу, підсилити контроль за проведенням робіт з винищення всіх бродячих тварин, повного обхвату щепленнями кішок і собак; категорично заборонити забій тварин на необладнаних майданчиках і безпосередньо в тваринницьких приміщеннях; підвищувати рівень епідеміологічного обстеження у вогнищах захворювань; добиватися максимального і своєчасного дослідження на природновогнищеві інфекції хворих, що лихоманяють, в районах концентрації населення і місцях перетину різними видами транспорту територій суміжних держав; оперативно використовувати дані епідеміолого-епізоотологічних досліджень для організації і проведення додаткових заходів щодо профілактики природновогнищевих інфекцій і малярії; обличчям, потерпілим від укушення тварин, необхідно негайно звертатися до лікаря-травматолога, а тварину,

що нанесла укус, - ізолювати, встановивши відповідне спостереження; забезпечити своєчасну організацію проведення комплексу ізоляційних, режимно-обмежувальних, санітарно-ветеринарних і протиепідемічних заходів, що включають дезінфекцію, дезінсекцію і санітарну обробку із застосуванням імунізаційної профілактики осіб, що знаходяться в епідвогнищі; виконувати рекомендації із захисту населення від укусів комарів і інших кровосасальних членистоногих із застосуванням репелентів проти комах, ці засоби необхідно використовувати для відкритих поверхонь тіла, в період максимальної активності переносників (диетилметатуламід, диметилфталат і ін.).

Заходи щодо охорони від біологічного забруднення зон рекреації поверхневих вод Чорноморського **побережжя** повинні включати: попередження скидання неочищених міських і суднових стічних вод; регулювання стоку; санітарне очищення населених місць; боротьбу з бездоглядними тваринами; устаткування упорядкованих туалетів і контроль за їх санітарним станом; а також транспортних засобів накопичувальними системами і ефективними установками зі знешкодження вод багатокomпонентного складу і опадів, що утворюються.

Висновки

1. Розроблені (вперше) науково обгрунтовані критерії оцінки пасажиро-вантажопотоку, добової інтенсивності руху транспорту, а також рекомендації з подальшого облаштування контрольно-пропускних пунктів держкордону України. На підставі поглибленого аналізу 204 (80% \pm 0,9%) КПП, що діють, і виконаних досліджень і спостережень (понад 6000) визначено реальне навантаження з пасажирських перевезень автомобільним і залізничним транспортом, що склало 80% і 20% відповідно, водним - 3,5% від загального об'єму перевезень. При вантажоперевезеннях переважаючим виявився водний транспорт - 12% і 8% - автомобільний.

2. Встановлено добове навантаження пасажиро-вантажопотоку різних видів транспорту відносно суміжних країн за периметром межі України. Максимальний відсоток навантаження за пасажирями - 29,2% і вантажами -5,2% відмічений на межі з Молдовою і мінімальний - 1,2 і 1,3% - з Румунією. За усередненими даними до 78% вантажопотоку складає водний транспорт. Менш напруженими за напрямками виявилися Росія, Білорусь і Угорщина. За лінією специфікації вантажів: хімічні потенційно небезпечні вантажі (паливно-мастильні матеріали, хімічні добрива, миючі засоби і ін.) так само як і продукти харчування, перевозяться залізничним і автомобільним транспортом через всі межі країни; епідемічно небезпечна (умовно) продукція (шкура, пух, живність) транспортуються, в основному, до Росії і Польщі; на авіалініях превалюють перевезення швидкопсувних продуктів, медикаментів, зброї; водою перевозяться хімічні, небезпечні вантажі (аміак, сіра, руда), а також метал, папір, продукти харчування і сільськогосподарського виробництва.

3. Обгрунтована концепція т.з. функціональної структури вогнища і круговороту потенційних джерел і переносників інфекційної основи, що діє, за прямими і непрямими зв'язками із співчленами і чинниками природи (умовно) за наслідками санітарно-

епідеміологічного зонування прикордонних територій України. Згідно даних зонування контрольно-пропускних пунктів ($54,4\% \pm 1,2\%$) ступінь вважаної епідеміологічної небезпеки, за показниками наявності або відсутності мишоподібних гризунів, кровососальних комах, а також характером небезпечних вантажів, що перевозяться, ранжировані п'ять зон: з них КПП, що функціонують на території змішаної зони (СЗ), - 99 КПП ($88,1 \pm 3,1\%$), токсикогенної зони (ТЗ) - 3 КПП ($0,8 \pm 0,1\%$), зоогенної зони (ЗЗ) - 2 КПП ($0,7 \pm 0,05\%$), ентомогенної зони (ЕЗ) - 2 КПП ($0,7 \pm 0,05\%$), безпечної зони (БЗ) - 6 КПП ($5,2 \pm 0,7\%$).

4. Здійснене медико-географічне картирування за ступенем потенційної епідемічної небезпеки циркуляції в природі джерел, переносників і резервуарів інфекції на прикордонних територіях. Оцінні критерії, в основному, корелювались з показниками забруднення навколишнього середовища і несприятливою екологічною ситуацією, що склалася на Україні.

5. Опублікований новий нормативний документ «Санітарні правила для контрольно-пропускних пунктів в місцях перетину різними видами транспорту державного кордону України», що регламентує діяльність КПП, розроблений з метою посилення контролю і впорядкування вимог з організації комплексної системи диференційованого санітарно-протиепідемічного забезпечення безпеки пасажирів, обслуговуючого персоналу і екологічного захисту прикордонних територій - пунктів дорожнього перетину транспортом держкордону України.

Література

1. Кассирский И.А., Плотноков Н.И. Болезни жарких стран. - М.: Медгиз, 1959. 112 с.
2. Боярин О.В. Очерки по мировому распространению важнейших заразных болезней. - М., 1962. - 206 с.
3. Чумаков М.П. Вирусные геморрагические лихорадки. - М., 1979. - 189 с.
4. Васильев К.Г., Вольт Э.Ю., Марчук Л.М. От санитарной охраны границ к санитарной охране территорий. - М.: Медицина, 1974. - 207 с.
5. Сиденко В.П. Некоторые серологические и паразитологические данные по разведке арбовирусных инфекций на юге Украинского Причерноморья// Вопросы медицинской вирусологии. Тез. докл. Института вирусологии им.Д.В.Ивановского АМН СССР. - М., 1971. - С. 124-125.
6. Климчик М.Д., Курганов І.І., Любинський С.Ю., Кицара М.С. Значення міграційних процесів в розповсюдженні антропогенних рикетсіозів//Мат. першої між. науко-практ. конф. «Проблеми гігієни і епідеміології на залізничному транспорті». - Львів, 23-25 вересня 1998.-С. 137-138.
7. Андрищенко Н.С. К вопросу совершенствования работы по санитарной охране территории Украины от завоза и распространения карантинных и особо опасных заболеваний в пунктах пересечения границы железнодорожным транспортом// Мат. першої між. науко-практ. конф. «Проблеми гігієни і епідеміології на залізничному транспорті». - Львів, 23-25 вересня 1998. - С. 169-171.
8. Бощенко Ю.А. Организация мероприятий по предупреждению заноса и эпидемического распространения особоопасных вирусных геморрагических лихорадок//Мат. першої між. науко-практ. конф. «Проблеми гігієни і епідеміології на залізничному транспорті». - Львів, 23-25 вересня 1998.-С. 134-135.
9. Голубятников Н.И., Гринчук И.И., Болдескун И.П., Зуб С.А., Кучеренко Н.Л. Особенности санитарной охраны территорий Украины, влияющие на общественное здравоохранение в современных условиях//Труды наук-практ. конф. «Пошук та розробка нових профілактичних і лікувальних протимікробних засобів, антисептиків, дезінфектантів та пробіотиків». -Харків, 2006.-С 81-93.
10. Сиденко В.П., Ковалишин В.Н. Комплексная гигиеническая оценка приоритетных показателей загрязнения окружающей среды на железнодорожном транспорте Украины// Мат. першої між. науко-практ. конф. «Проблеми гігієни і епідеміології на залізничному транспорті». - Львів, 23-25 вересня 1998.
11. Гайдамович С.Я. Арбовирусы//Сб. трудов Института вирусологии им.Д.В.Ивановского АМН СССР. - М., 1976. - С. 173.
12. Петрищева П. А. Итоги и ближайшие задачи изучения географического распространения природноочаговых болезней человека//Труды третьего научного совещания по проблемам медицинской географии. - Ленинград, 1968. - С. 97-100.
13. Сиденко В.П., Степанковская Л.Д., Соломко Р.М., Стокальская В.П., Федоров Г.М., Греков В.С. О роли арбовирусов, экологически связанных с птицами, в инфекционной патологии// Тез. научно-практ. конф. врачей-инфекционистов «Лабораторно-инструментальные методы диагностики отдельных инфекционных заболеваний». - Одесса: Мединститут, 1977. - С. 60-63.
14. Сиденко В.П., Войтенко А.М., Сазонова А.М., Шабанова Т.Л., Пудич О.Е., Соболев З., Шумилас Т., Ковалишин В.Н., Бочкарев Э.Х., Черновалов И.Н. К вопросу совершенствования санитарно-эпидемиологической и экологической обстановки в местах пересечения различными видами транспорта границы Украины//Мат. першої між. науко-практ. конф. «Проблеми гігієни і епідеміології на залізничному транспорті». - Львів, 23-25 вересня 1998.-С. 111-112.
15. Збірка важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. - Міністерство охорони здоров'я України. - Київ, 1998.-263 с.
16. Гублер А.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. - М.: Медицина, 1978. - 294 с.
17. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. - К.: Вища школа, 1982. - 160 с.
18. Ферстер Э., Рейс Б. Методы корреляционного и регрессионного анализа. - М.: Финансы и статистика, 1983. - 307 с.
19. Лосев О.Л., Лысенко А.Я., Кондрашин А.В., Мартынова З.И. Методы выявления и количественной оценки предпосылок распространения инфекционных болезней// Третье научное совещание по медицинской географии. - М., 1978. С. 29-31.
20. Международные медико-санитарные правила. - ВОЗ, 2005. - 69 с.

Summary

TO QUESTION OF SANITARY-EPIDEMIC PROVIDING OF THE PASSENGER-LOAD TRANSPORT ON THE BONDER-LINE TERRITORIES OF UKRAINE

A. V.Kuznecov, A.J.Gozhenko, Ponomarenko A.M.

In connection with a tense sanitary-epidemic situation in отношении of viral-bacterial and parasitogenic infections on the border-line territories and international transport corridors of Ukraine the danger of their transfrontal skidding and distribution is saved. In this connection deserves attention of further study of florally-faunally features of separate биотопов of Prichernomor'ya, which lie on the routes of migratory flights of birds, viral mosquito fevers, for development of the system of complex estimation of the sanitary-epidemic state of these territories and the disease sanitary measures.

The Ukrainian scientific research institute of medicine of transport, Odessa

Матеріал надійшов до редакції 23.04.08.

© Пельо І.М.

УДК:613.155.3:632.951

ОБГРУНТУВАННЯ ГІГІЄНИЧНИХ НОРМАТИВІВ ІНСЕКТИЦИДУ ТІАМЕТОКСАМУ В ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ ДЛЯ УМОВ ВИРОБНИЦТВА ТА ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ НА ЙОГО ОСНОВІ

Пельо І.М.

Інститут гігієни та екології

Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, м.Київ, Україна

Інсектицид Тіаметоксам по параметрам токсичності, в соответствии с Гигиенической классификацией пестицидов, 1998, относится к III классу опасности (умеренно опасен). Тіаметоксам малолетучий, умеренно стабилен в окружающей среде. Обоснованы гигиенические нормативы тиаметоксама в воздухе рабочей зоны: для условий применения в сельском хозяйстве - 0,5 мг/м³ (ОБУВ), для условий производства - 1,2 мг/м³ (ПДК). Нормативы утверждены в законодательном порядке.

Ключевые слова: инсектициды, тиаметоксам, токсикология, гигиенические нормативы.

Вступ

Інтенсивне застосування у сільському господарстві хімічних засобів захисту рослин потребує розробки профілактичних заходів, спрямованих на зменшення їх шкідливого впливу на здоров'я людей.

У комплексі заходів захисту одне з провідних місць належить встановленню гігієнічних нормативів пестицидів, як державних стандартів.

Насьогодні в Україні широко використовуються сполуки нового покоління – неонікотиніоїди [1,2,3], серед них синтезований фірмою “Сингента” (Швейцарія) інсектицид тіаметоксам. Препарати на його основі: Круізер, 35% т.к.с. (текучий концентрат суспензії), Актара, 240 SC, к.с. (концентрат суспензії), Актара, 25 WG, в.г. (водорозчинні гранули) застосовуються для захисту широкого спектра культур: овочевих, бобових, зернових, олійних, плодових, ягідних, у тому числі картоплі, буряку цукрового, хмелю, тютюну.

Таке широке використання препаратів на основі тіаметоксама і різноманітність методів застосування (протруєння насіннєвого матеріалу; авіаційне, штангове, вентиляторне, ранцеве обприскування культур в період вегетації; ґрунтове крапельне зрошення насаджень розсади овочевих культур; полив саджанців лісових насаджень, плодових культур; замочування коренів розсади перед висаджуванням) створює потенційну небезпеку забруднення тіаметоксамом повітря робочої зони [4,5,6], а отже потребує здійснення відповідного санітарного контролю [7,8].

Тіаметоксам в Україні не виробляють. Контакт людей з тіаметоксамом можливий при фасуванні препаратів на його основі, що здійснюється в Україні з використанням герметично закритої лінії. Цю лінію обслуговують не більше 30 робітників. При виконанні таких робіт також необхідний санітарний контроль за вмістом тіаметоксама в зоні дихання працюючих.

Викладене вище визначило мету роботи: гігієнічне нормування вмісту тіаметоксама в повітрі робочої зони за умови фасування та застосування у сільському господарстві препаратів на його основі.

Встановлення диференційованих нормативів обумовлено деякими особливостями умов праці.

При фасуванні препаратів люди працюють у закритому приміщенні протягом всього робочого дня, але при меншій потенційній можливості попадання речовини в зону дихання, оскільки фасування препа-

ратів здійснюється з використанням герметично закритої лінії.

При застосуванні препаратів у сільському господарстві персонал зазнає інтермітуючої дії пестицидів, що може супроводжуватися підсиленням деяких реакцій організму, в першу чергу виникненням захворювань, пов'язаних з його сенсibiliзацією. Робота проводиться на відкритому повітрі при мінливих погодних умовах (швидкість вітру, температура і вологість повітря) [9,10].

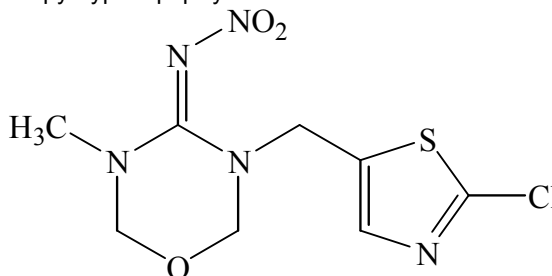
Матеріали та методи

Досліджувана речовина: тіаметоксам, синтезований фірмою “Сингента”(Швейцарія).

Хімічна назва: 3-(2-хлортіазон-5-ілметил)-5-метил-[1, 3, 5]-оксидіазинон-4-ілден-N-нітроамін..

CAS N: 153719-23-4

Структурна формула:



Емпірична формула: C₈ H₅ Cl N₅ O₃ S

Молекулярна маса: 291,7

Речовина являє собою мілкокристалічний порошок біжового кольору без запаху. Температура плавлення: 139,1⁰С. Щільність: 1,57 г/см³ (при 20⁰С). Розчинність (при 25⁰С): у воді – 4,1 г/дм³, в ацетоні – 42,5 г/дм³, у метанолі – 10,2 г/дм³, в етилацетаті – 5,7 г/дм³. Коефіцієнт розподілу октанол/вода - Log Pow = 0,13 (при 25⁰С). Тиск пари: 6,6-10 Па (при 25⁰С).

Тіаметоксам стабільний при рН 5 і температурі 25⁰С. В лужному середовищі (рН 9) швидко розкладається – t₅₀ становить 0,12 дня; при рН 7 – t₅₀ – 8,43 дня. Не спалахує, не вибухає.

Вміст діючої речовини не менше 95%. Решта: хлористий натрій (1,5%), вода (1%), хлорбензол (0,5%), бензолсульфонова кислота (0,5%).

Агрегатний стан у повітрі – аерозоль (а).

Обґрунтування орієнтовного безпечного рівня впливу (ОБРВ) тіаметоксаму в повітрі робочої зони за умов застосування препаратів на його основі здійснювали у відповідності до методичних вказівок [11], гранично допустимої концентрації (ГДК) за умов фасування препаратів - [7, 12, 13].

Для здійснення контролю за вмістом тіаметоксаму в повітрі робочої зони розроблений метод газорідинної хроматографії (ГРХ) [14].

Метод ґрунтується на концентруванні тіаметоксаму з повітря на паперові фільтри "Синя стрічка" з наступною екстракцією речовини хлороформом і визначенням методом ГРХ з використанням електронно-захватного детектора. Межа визначення методу – 0,25 мг/м³.

Результати та їх обговорення

В доступній літературі тіаметоксам досить вичерпно охарактеризований з токсикологічних позицій. Проведені гострі, субхронічні та хронічні експерименти, для яких використані лабораторні тварини різних видів: миші, щурі, Гвінейські свинки, кролі, собаки [15, 16, 17].

Встановлено, що DL₅₀ (доза, що викликає загибель 50% піддослідних тварин) тіаметоксаму при надходженні в шлунок мишам лінії MAJF (SPF) – 871 мг/кг, щурам лінії Sprague-Dawley – 1564 мг/кг. Коефіцієнт видової чутливості (КВЧ) становить 1,8.

У токсичних дозах тіаметоксам призводив до отруєння, яке супроводжувалось зниженням локомоторної активності, клоніко-тонічними судомою, птозом.

При аплікації на шкіру кролям породи Chbb: NM, російські DL₅₀ тіаметоксаму перевищує 2000 мг/кг. Речовина у цій дозі не призводила до загибелі тварин, симптомів системної токсичності та подразнюючої дії у них також не спостерігали.

Після внесення тіаметоксаму в кон'юнктивальний мішечок ока у двох із 6 піддослідних кролів протягом перших двох годин відзначена слабка гіперемія кон'юнктиви. Ознак подразнення райдужної та рогової оболонки не спостерігали.

У дослідях на Гвінейських свинках (метод максимізації Magnusson-Kligman) сенсibiliзуюча дія не виявлена [19].

При одноразовій (експозиція 4 години) інгаляційній дії тіаметоксаму у концентрації в середньому 3720 мг/м³ всі піддослідні щури залишилися живими. Явних ознак отруєння у них не було. CL₅₀ перевищує 3720 мг/м³.

Таким чином, за результатами досліджень у відповідності до "Гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності" [18] і ГОСТ 12.1.007-76 [19] тіаметоксам відноситься до III класу небезпечності. Лімітуючий критерій – загальнотоксична дія. Шкіру та слизові оболонки не подразнює. Не алерген.

У відповідності до класифікації ВООЗ, тіаметоксам також відноситься до III класу небезпечності.

У субхронічному досліді щурам, мишам та собакам згодовували тіаметоксам в широкому діапазоні доз протягом 90 днів. При надходженні речовини в організм у токсичних дозах органами-мішенями у мишей і щурів були печінка та нирки, у собак – гонади. Про це свідчать виявлені у мишей та щурів: централобулярна гіпертрофія гепатоцитів, холангіофіброз внутрішньопечінкових ходів, накопичення пігменту в клітинах Купфера, гіалінізація епітелію ниркових канальців, розширення ниркових лоханок, у собак – зменшення середньої маси яєчок, яєчників, зниження сперматогенезу, недорозвиненість яєчників і матки.

У хронічному експерименті (щурі – 24 місяці, миші – 18, собаки – 12 місяців) характер дії тіаметоксаму був подібний до субхронічного. У досліді на щурах і мишах встановлено, що найбільш виражений шкідливий вплив тіаметоксам чинив на нирки, печінку, селезінку. В нирках (переважно у самців) спостерігались ознаки нефриту, лімфоцитарна інфільтрація, базофільна проліферація в канальцях нирок. Виявлені випадки тяжкої нефропатії та лімфогістіоцитарної інфільтрації в нирках; у самок відмічаються паренхіматозні гепатопатії, некроз окремих гепатоцитів. Таким чином, основним органом-мішенню для самців є нирки, а для самок – печінка. У собак зареєстровані зміни показників, що характеризують функції печінки і гонад.

За зміною найбільш чутливих показників встановлені порогові (NOAEL) та недіючі (NOEL) дози тіаметоксаму (табл.).

Таблиця

Величини NOAEL і NOEL (мг/кг) тіаметоксаму за загальнотоксичними показниками в умовах субхронічного та хронічного експериментів.

Вид тварин	Субхронічний експеримент (3 міс.)	Хронічний експеримент (12-24 міс.)
Щурі лінії Wistar	Самці – 17,6 (NOAEL) Самки – 92,5 (NOAEL)	Самці – 21,0 (NOAEL) Самки – 50,3 (NOAEL)
Миші лінії MajF(SPF)	Самці – 19,2 (NOAEL) Самки – 14,3 (NOAEL)	Самці – 21,0 (NOEL) Самки – 3,7 (NOEL)
Собаки породи Beagle	Самці – 8,2 (NOEL) Самки – 9,3 (NOEL)	Самці – 4,0 (NOEL) Самки – 4,5 (NOEL)

Віддалені ефекти дії тіаметоксаму не є лімітуючим критерієм при оцінці його небезпечності. Про це свідчать нижче викладені результати досліджень.

Мутагенна активність тіаметоксаму вивчена в досить повному обсязі з використанням адекватного набору тест – систем: тест Еймса; тест на індукцію генних мутацій в культурі клітин Китайського хом'ячка V79 in vitro; тест на індукцію аберацій хромосом в культурі оваріальних клітин Китайського хом'ячка in vivo; тест на індукцію незапланованого синтезу ДНК в гепатоцитах щурів in vitro.

Мутагенна активність у тіаметоксаму в усіх тестах не встановлена.

Канцерогенна активність тіаметоксаму вивчена в хронічному (24міс.) досліді на двох видах тварин у відповідності до міжнародних вимог та принципів: на мишах лінії MajF (SPF) і щурах лінії RAI(F)(SPF).

Встановлено, що тіаметоксам в дозах, близьких до максимальної переносимої, у тварин одного виду (мишей) викликає збільшення частоти злоякісних пухлин печінки.

NOEL за онкогенним ефектом для мишей – 2,6 мг/кг. У щурів онкогенна дія тіаметоксаму не встановлена.

В експериментах по вивченню механізму канцерогенної дії доведена відсутність генотоксичності, підтверджена видоспецифічність механізму та пороговість цього ефекту. На основі викладеного вище тіаметоксам по онкогенності належить до III класу небезпечності за чинною в Україні класифікацією пестицидів, а також за класифікацією МАІР.

Репродуктивна токсичність тіаметоксаму у дозах від 5,0 до 12,5 мг/кг досліджена в тест-системі двох поколінь на щурах лінії Sprague Dawley. У максимальній дозі препарат проявляв загальнотоксичну дію на батьківське покоління і щурят, про що свідчило зниження приросту маси тіла, зменшення розміру нащадків при народженні. Репродуктивні параметри не страждали.

Тератогенна активність вивчена на щурах лінії RAIF(SPF) та кролях породи Chbb: HM, російські. Максимально досліджувані дози: для щурів 750 мг/кг, для кролів – 150 мг/кг. В обох серіях досліду тератогенний ефект не виявлений.

У цьому досліді за загальнотоксичною дією NOEL для щурів 30 мг/кг, для кролів – 15 мг/кг.

Нейротоксичну дію тіаметоксаму досліджували у гострому експерименті в дозі 1500 мг/кг маси тіла та у субхронічному в дозах: від 0,7 до 95,4 мг/кг для самців і до 216,4 мг/кг для самок. В усіх серіях експерименту нейротоксична дія у тіаметоксаму не встановлена.

Дослідження метаболізму проводили на щурах, козах і курах з тіаметоксамом, міченим в двох положеннях: тіазол – 2 – C¹⁴ та оксадіазин – 4 – C¹⁴ при різних рівнях доз і шляхах надходження в організм.

Встановлено, що тіаметоксам швидко абсорбується, розподіляється і виділяється із організму переважно у незмінененому вигляді. Метаболіти, токсичніші за основну речовину, не утворюються. Тіаметоксам та його метаболіти не накопичуються в організмі. Токсикокінетика і характер метаболізму не залежить від шляхів надходження в організм, рівня доз, місця мітки та статі тварини. Через шкіру проникає слабо (через шкіру людини приблизно 3%).

Виходячи із лімітуючої величини NOEL в хронічному експерименті – 2,6 мг/кг та коефіцієнта запасу –

ОБРВ=exp(0,58·ln DL ₅₀ ^{per os} – 4,51)	0,56 мг/м ³	(I)
ОБРВ=exp(0,47·ln DL ₅₀ ^{per os} + 0,11·ln DL ₅₀ ^{per cut} – 4,66)	0,52 мг/м ³	(II)
ОБРВ=exp(0,52·ln DL ₅₀ ^{per os} + 0,1·Kcum – 4,9)	0,41 мг/м ³	(III)
ОБРВ=exp(0,46·ln DL ₅₀ ^{per os} + 0,06 ln DL ₅₀ ^{per cut} + 0,1 Kcum – 4,87)	0,45 мг/м ³	(IV)
Величини ОБРВ відповідно до рівнянь складають: 0,56 мг/м ³ , 0,52 мг/м ³ , 0,41 мг/м ³ , 0,45 мг/м ³ .		

У випадку, коли DL₅₀ не була досягнута через низьку токсичність речовини, для розрахунку використовували максимальну із досліджуваних доз.

Для малокумулятивних речовин у розрахунку як коефіцієнт кумуляції була задіяна величина 5 за умови, коли при щоденному введенні протягом 1 - 3 місяців речовини в дозах не нижче 1/20 DL₅₀ не було загибелі тварин.

Як ОБРВ була рекомендована величина 0,5 мг/м³ (а).

$$\text{ОБРВ} = \frac{\text{Lim}_{\text{ch}}(\text{розрахункова})}{\text{коефіцієнт запасу}} \quad (\text{VI})$$

$$\text{У свою чергу: } \text{Lim}_{\text{ch}} (\text{мг/м}^3) = 0,62 \cdot \lg \text{Cl}_{50} (\text{мг/м}^3) - 1,08. \quad (\text{VII})$$

Коефіцієнт запасу являє собою добуток значень :

100, обґрунтована величина допустимої добової дози (ДДД) на рівні 0,02 мг/кг маси тіла, яка була затверджена в законодавчому порядку [20].

Таким чином, з викладеного вище витікає наступне:

- тіаметоксам належить до III класу небезпечності (лімітуючий критерій – загальнотоксична дія).

- значущої різниці в токсичності тіаметоксаму, характері метаболізму та токсикодинаміки у залежності від шляхів надходження в організм і виду тварин немає;

- тіаметоксам не подразнює шкіру та слизові оболонки. Алергенної, нейротоксичної, ембріотоксичної і тератогенної дії не чинить. Канцероген III класу [18]: пухлини печінки, виявлені лише у мишей (у щурів і собак не знайдені), утворення їх ґрунтується на негнотоксичному механізмі та має пороговий рівень;

- тіаметоксам малотоксичний і малотоксичний при інгаляційному надходженні в організм. Насичуючі концентрації у повітрі незначні.

- тіаметоксам малостійкий у об'єктах довкілля, по стабільності в ґрунті та воді у відповідності до Дсан-ПіН 8.8.1002 – 98 належить до III класу небезпечності (помірно небезпечний).

Зважаючи на викладене, а також з огляду на те, що в Україні тіаметоксам не виробляється, а препарати на його основі лише фасуються на герметично закритій лінії, яку обслуговують не більше 30 працівників, вважаємо за можливе контроль за вмістом речовини у повітрі робочої зони здійснювати за умов застосування препаратів у сільському господарстві, використовуючи ОБРВ, визначений методом [11], а за умов їх застосування – ГДК, обґрунтованої на основі розрахункової Lim_{ch} (порогова концентрація в хронічному досліді). При цьому вводиться коефіцієнт запасу з урахуванням видової чутливості тварин, кумулятивних властивостей речовини, можливості інгаляційного отруєння [12].

При встановленні гігієнічних нормативів ми керувались принципами, опублікованими в [13].

Нижче наведені рівняння розрахунку та величини ОБРВ тіаметоксаму в повітрі робочої зони для умов застосування у сільському господарстві препаратів на його основі:

Величину нормативу тіаметоксаму у повітрі робочої зони для умов виробництва визначали, як інтегральне значення, що враховує токсичність речовини при надходженні в організм через рот, шкіру (рівняння 1 – IV, див. вище), дихальні шляхи (рівняння V: ОБРВ=0,5·CL₅₀, мг/л) [12], а також рівняння VI, в основу якого покладені: інгаляційна токсичність, вираженість кумулятивних властивостей (ІКВ), видової чутливості тварин до дії речовини (КВЧ), можливості інгаляційного отруєння (КМІО):

— КВЧ - відношення ЛД₅₀ для найбільш і найменш чутливого виду тварин;

— КМІО - відношення $\frac{\text{насичуюча концентрація, мг / м}^3}{CL_{50}, \text{мг / м}^3}$;

— ІКВ - індекс кумуляції, що являє собою відношення $\frac{CL_{50}, \text{мг / м}^3}{Lim_{ch}, \text{мг / м}^3}$.

Відповідно до використаних методів розрахунку отримані наступні величини: 0,5 мг/м³; 1,8 мг/м³ і 1,7 мг/м³. Середнє арифметичне значення – 1,33 мг/м³, середнє геометричне – 1,15 мг/м³, середнє квадратичне – 1,46 мг/м³.

Як ГДК тіаметоксаму у повітрі робочої зони для умов виробництва рекомендована величина 1,2 мг/м³.

Величини гігієнічних нормативів тіаметоксаму в повітрі робочої зони затверджені у законодавчому порядку:

— ОБРВ для умов застосування в сільському господарстві – 0,5 мг/м³ (а) [20];

— ГДК для умов виробництва – 1,2 мг/м³ (а) [21];

Межа визначення методу – 0,25 мг/м³ [14].

Література

1. Ерѣмина О.Ю., Лопатина Ю.В. Перспективы применения неоникотиноидов в сельском хозяйстве России и сопредельных стран // *Агрохимия*, -2005, -№6, -С.87-93.
2. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні. Дніпропетровськ : АРТ – ПРЕС, 2006, с.103
3. Каталог засобів захисту рослин та насіння (на 2007-2008 рр.), - К: Видавництво ТОВ «Сингента», 2007, -155с.
4. Результати вирощування культур за технологією Опти-Тех.-К.-: Видавництво ТОВ «Сингента», 2007, -312с.
5. Лапа О.М., Дрозда В.Ф., Гоголев А.І. Сучасні технології вирощування і захисту овочевих культур.-К.: Світ, 2004, 111с.
6. Лапа О.М., Дрозда В.Ф., Пшець Н.В. Екологічно-безпечні, інтенсивні технології вирощування та захисту овочевих культур. – К., 2006. – 169с.
7. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов, Киев, 1988, утв.МЗ СССР 13.03.1987, № 4263-87
8. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны. ГОСТ 12.1.005-88. – М.: Изд-во стандартов, 1991.-47с.
9. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (Токсикометрия).-М., Изд. «Медицина», 1970
10. Magnusson B. and Kligman A.M. The Identification of Contact Allergens by Animal Assay/ The Guinea Pig Maximization Test// *The Journal of Investigative Dermatology*/-1968.-Vol.52, Issue 3.-P.268-277.

Summary

SUBSTATION OF HYGIENIC REGULATION FOR THE THIAMETHOXAM INSECTICIDE IN THE WORKING ZONE AIR IN CONDITION OF THE PRODUCTION AND APPLICATION OF FORMULATION CONTAINING THIS ACTIVE INGREDIENT.

Pelo I.M.

Key words: insecticides, thiamethoxam, toxicology, hygienic standards.

Based on the toxicity parameters, insecticide thiamethoxam belong to III class of hazard (moderately toxic) according to the hygienic classification of pesticide (1998). Thiamethoxam has low-volatility properties and a moderately stable in the environment. Hygienic standards for thiamethoxam in the working zone air were substantiated: for application in the agriculture – 0,5 mg/m³, production – 1,2 mg/m³ (MAC). These standards have been approved legislatively.

Institute of hygiene and ecology of National O.O. Bohomolets medical university, Kyiv, Ukraine

Матеріал надійшов до редакції 23.05.08.

© Белікова І.В.

УДК: [616-084+616,31]:614

АНАЛІЗ ІНФОРМОВАНOSTІ НАСЕЛЕННЯ ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Белікова І.В.

ВДНЗУ «УМСА» м. Полтава

Для снижения показателей стоматологической заболеваемости необходимо внедрять программы профилактики. Многочисленные данные литературы указывают на способность таких программ повышать уровень стоматологического здоровья у детей. При составлении региональной модели организации профилактической помощи детскому населению необходимо провести комплексный анализ стоматологического здоровья детского населения, а также проанализировать знания и готовность родителей к гигиеническому воспитанию своих детей.

Ключевые слова: Модель профилактики, заболевания твердых тканей зубов, анкетирование.

Основною метою галузі охорони здоров'я є збереження здоров'я громадян. Сьогодні питанню профілактики, як одному з пріоритетних завдань галузі охорони здоров'я приділяється велика увага. Одне з провідних місць займає профілактика захворювань порожнини рота, стосовно якої проведено безліч досліджень, існує широкий спектр спеціальних методів та засобів масової та індивідуальної профілактики, що базуються на фундаментальних працях. [1,3,5,7].

Світова стоматологічна практика довела, що змінити ситуацію, що до розповсюдженості та інтенсивності стоматологічних захворювань серед дитячого населення можливо тільки при впровадженні програм профілактики [3,8,9]. За даними матеріалів ВООЗ та чисельних даних літератури в ряді країн існують та активно впроваджуються національні програми профілактики, що знижує показники стоматологічної захворюваності [2,4].

Як відомо, стан здоров'я людини на 30-50% залежить від власного його ставлення до себе, від вибору оптимального способу життя, власного бажання вчасно зустрічатися з лікарем з консультативною та профілактичною метою [5]. Тому, перш за все, необхідно приділяти увагу стоматологічному просвітництву, пропаганді здорового способу життя, навикам гігієни порожнини рота. Розробка та впровадження комплексних програм профілактики повинні проводитися тільки на основі ситуаційного аналізу епідеміологічного обстеження населення в тому чи іншому регіоні [3].

Реальна користь профілактичних програм проявляється в зменшенні об'єму лікувальних заходів та матеріальних затрат. Це підтверджується даними, які свідчать про те, що вартість профілактичних методів в середньому у 20 разів нижче вартості лікування вже існуючих стоматологічних захворювань [1,7].

Стоматологічне просвітництво щодо профілактики стоматологічних захворювань у дітей базується на сумісних зусиллях лікаря-стоматолога та батьків. Високий відсоток у формуванні гігієнічної культури належить сім'ї. В сім'ї дитина набуває основні гігієнічні навички та звички. До виховної роботи батьки повинні бути підготовлені. Для успішної профілактики захворювань твердих тканин зубів батьки повинні знати о причинах виникнення подібних захворювань [6].

Ціллю нашого дослідження було оцінити рівень інформованості населення в питаннях профілактики стоматологічних захворювань та ступень готовності батьків до гігієнічного виховання, рівня їх знань щодо запобігання виникнення захворювань твердих тканин

зубів. Для досягнення поставленої мети нами було проведено анонімне анкетування батьків 6-12 річних дітей, що проживають у м. Полтава.

Анкета містила 21 питання, які характеризували різні аспекти знань батьків та їх готовність, щодо профілактики захворювань твердих тканин зубів у їх дітей.

В дослідженні прийняли участь 500 чоловік (батьки 6-12 річних дітей)

Аналіз отриманих даних показав, що більшість респондентів мають певні навички у профілактики стоматологічних захворювань та прищеплюють своїм дітям навички гігієни порожнини рота. 92% опитаних оцінили рівень своїх гігієнічних знань як задовільний, 5% оцінили як низький, тільки 3% вважають рівень своїх знань високим. 92% завжди дотримуються правил особистої гігієни, а 8% дотримуються інколи. Вважають, що про своє стоматологічне здоров'я повинна турбуватися сама людина (чи батьки) – 28%, що повинна турбуватися Держава – 2%, що повинні турбуватися лікарі вважають 29%, що це сумісна робота лікарів та пацієнтів вважає 41%.

На питання «Хто більш всього впливає на дитину у розвитку навиків профілактики?» 42% відповіли, що лікарі; 36% - засоби масової інформації; 20% - батьки; 2% - школа. 80% батьків самостійно прищеплюють навички гігієни своїм дітям, 20% вважає, що це задача лікарів-стоматологів.

Як відомо, чистка зубів зубною пастою з вмістом фторидів та кальцію здатна впливати на процес виникнення захворювань порожнини рота. Тому нас цікавило, яку зубну пасту вибирає родина та що впливає на їх вибір. Найбільш популярною була відповідь «зубна паста з кальцієм» (52%); наступним за частотою була відповідь «зубна паста з фтором та кальцієм» (35%); для 13% немає значення яку зубну пасту використовувати. При виборі засобів гігієни 58% керуються знаннями з реклами; 32% - ціною, 10% - порадою лікаря.

На питання «Які форми профілактичної роботи Ви вважаєте найбільш ефективними?» 45 % на перше місце поставило «раннє виявлення та лікування», 10% - «профілактичні огляди»; 22% - «усунення факторів ризику»; 11% - «формування здорового образу життя»; 12% - «Санітарну просвітницьку роботу».

Для того щоб мати загальні уявлення про розвиток дитини було задано питання, щодо виду вигодовування на якому перебувала дитина до 1 року та стан її ротової порожнини. 36% дали відповідь, що дитина

Література

1. Антонечко М.Ю. Особливості організації профілактики стоматологічних хвороб в умовах ринкової економіки /М.Ю.Антоненко //Український стоматологічний альманах.-2005. - №3. – С. 18-21.
2. ВОЗ. Серия технических докладов. Фториды и гигиена полости рта //Стоматология.-1995.-№5 (том74).-С. 30-41.
3. Кузьмина Э.М. Ситуационный анализ стоматологической заболеваемости как основа планирования программ профилактики /Э.М.Кузьмина //Клиническая стоматология.-1998.-№1.-С.36-38
4. Мильчюване С. Программа первичной профилактики кариеса зубов среди детей Литвы /С.Мильчюване //Современная стоматология.-2002.-№1.-С. 60-64
5. Москаленко В.Ф. Профілактична медицина – проблема та перспективи розвитку /В.Ф.Москаленко, О.П.Яворський, І.О.Парпалей // Науковий вісник національного медичного університету імені О.О.Богомольця. – 2004. - №1-2. – С.69-73
6. Улитовский С.Б. Индивидуальные и групповые беседы и занятия с детьми различного возраста и их родителями по вопросу индивидуальной гигиены полости рта и профилактики стоматологических заболеваний /С.Б.Улитовский //Новое в стоматологии.-2002.-№1.-С. 47-48.
7. Хоменко Л.О. Теоретичні основи профілактики карієсу зубів //Л.О. Хоменко //Науковий вісник національного медичного університету імені О.О.Богомольця. – 2004. - №1-2. – С.74-80
8. Ekstrand K.R. Two and a half-year outcome of caries-preventive programs offered to groups of children in the Solntsevsky district of Moscow /Ekstrand K.R., Kuzmina I.N., Kuzmina E.M., Christiansen M.E. // J.Caries Rec.-2000.-V.34, -№1.-P.8-9.
9. Kowwash M.B. Effectiveness on oral health of a long-term health education programmer for mothers with young children / Kowwash M.B., Pinfield A., Smith J. [in ath.]/Br.Dent.J.-2000.-V.188.-№4.-P.201-205

Summary

ANALYSIS OF INFORMED OF POPULATION IN RELATION TO THE PROPHYLAXIS OF STOMATOLOGICAL DISEASES

Belikova I.V.

For the decline of indexes of stomatological morbidity it is necessary to inculcate the programs of prophylaxis. These numerous literatures specify on ability of such programs to promote a stomatological health level for children. At drafting of regional model of organization of prophylactic help it is necessary to conduct the complex analysis of stomatological health of child's population child's population, and also analyse knowledge and readiness of parents to hygienical education of the children.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service,
Ukrainian Medical Stomatological Academia,
Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

Матеріал надійшов до редакції 12.07.08.

ЮВІЛЕЇ

Глибокошановний професоре, дорогий і любий учитель,

**НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА,
З ДНЕМ НАРОДЖЕННЯ!**



Професор **Наталія Миколаївна Грицай** – вагоме ім'я не тільки в українській медицині. Наталю Миколаївну знають і поважають далеко за межами нашої держави, у неї вчать і їй наслідують на високих медичних рівнях, із нею зростають цілі покоління досвідчених спеціалістів. Бог дарував їй жіночу вроду, розум, хист, талант, силу духу й визначив життєву дорогу, що стала долею – бути Лікарем.

Відмінник охорони здоров'я, відмінник освіти України, член експертної комісії ВАК України, голова това-

риства неврологів Полтавщини, член правління товариства неврологів, психіатрів та наркологів України, член редколегії 5 медичних журналів, лікар-невролог вищої категорії, Заслужений діяч науки і техніки України. Високі визнання, але тільки з огляду на пройдений час, усвідомлюєш як нелегко вони даються.

Питання "ким бути" перед Наталією Миколаївною не поставало. Вона впродовж п'яти років наполегливо здає вступні іспити до ПМСІ і лише в 1974 році стає студенткою першого курсу лікувального факультету. Відразу ж присвячує себе активній участі в науковій роботі під керівництвом професора Міщенко Віталія Петровича, який згодом стає в когорті її головних вчителів і наставників. Його портрет, а ще педагога з неврології Калерії Іллівни Гуркіної та вчителя і наставника Миколи Сергійовича Скрипнікова нині на чільному місці в кабінеті Наталії Миколаївни. Розпочавши трудовий шлях в академії зі старшого лаборанта кафедри нервових хвороб та нормальної фізіології, у 1985 р. Наталія Грицай стає асистентом кафедри нервових хвороб і в 1986 році блискуче здійснює захист кандидатської дисертації; з 1989 р. по 1991 р. вона очолює ЦНДП інституту; 1989 р. – доцент кафедри нервових хвороб; 1991 р. – проректор із навчальної роботи; з 1992 р. – проректор із наукової роботи.

У 1993 році знаменним подарунком до ювілею стало завершення роботи над докторською дисертацією: "Індивідуалізація лікування хворих із початковими проявами недостатності кровопостачання головного мозку на основі вивчення патогенетичних механізмів", яка була захищена в 1994 р. І вже наступного року Наталія Миколаївна – професор, завідувач кафедри нервових хвороб з нейрохірургією УМСА.

За цей час сформувалася власна наукова школа професора Н.М.Грицай, якою підготовлено 1 доктор та 8 кандидатів медичних наук, 12 магістрів, 16 клінічних ординаторів, десятки лікарів-неврологів, які пройшли інтернатуру та підвищили фаховий рівень на кафедрі нервових хвороб. У медицині немає таких тем, які б не цікавили Наталію Миколаївну, але основними науковими напрямками школи є: діагностика, лікування, профілактика судинної патології головного

мозку; проблема болю в нейростоматології; ураження нервової системи під впливом іонізуючої радіації, вивчення проблеми розсіяного склерозу та хвороби Паркінсона. Підготовлено й видано за редакцією професора Н.М.Грицай більше 30 тематичних збірників наукових робіт, монографія "Проблеми гемостазу в неврології", 4 навчальних посібники. Вона є співавтором 2 підручників з неврології для студентів медичного та стоматологічного факультетів, численні методичні рекомендації; отримані авторські свідоцтва та патенти на винахід; опубліковано понад 180 наукових праць. Під керівництвом Наталії Миколаївни активно проводиться дослідницька робота. Кафедра нервових хвороб є науково-дослідною базою Фармкомітету України. Зусиллями Наталії Миколаївни в Полтаві створений Центр по лікуванню хворих на розсіяний склероз і паркінсонізм.

Як член Вищої атестаційної комісії, професор Н.М.Грицай є експертом багатьох кандидатських і докторських дисертацій. Під її керівництвом регулярно відбуваються засідання товариства неврологів області, до участі в яких запрошуються відомі вчені України та Росії з новітніми повідомленнями в сучасній медицині. Наталя Миколаївна проявляє особисту зацікавленість у підвищенні освітнього рівня регіональних колег, їх поінформованості.

Помітними подіями в науковому житті стали організовані та проведені професором Н.М. Грицай двох Пленумів неврологів і наркологів України саме на Полтавщині у місті Миргороді, куди прибули провідні наукові фахівці України й ближнього зарубіжжя, чим яскраво підкреслюється вагомий роль Наталії Миколаївни серед вчених-колег.

Здійсненням давньої мрії є нині завершене будівництво неврологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні. Ідея створити неврологічним хворим у Полтаві комфортні умови, побудувати клініку європейського рівня належить професору Н.М.Грицай. Воістину будівничий не тільки свого життя, до цієї мети вона йшла вісім років і, не зважаючи ні на які перешкоди, вона досягла її. Це визнали всі, у тому числі колеги з усієї України, які приїхали на відкриття клініки, щоб привітати Наталю Миколаївну і підтримати.

Наталя Миколаївна Грицай у своїй діяльності поєднує унікальний досвід клініциста, вченого, педагога, адміністратора. Мудра й добра людина, вимогливий, але справедливий керівник, спеціаліст найвищого ґатунку вона щедро ділиться своїм досвідом, знаннями, вмінням дбайливого й уважного ставлення до кожної людини. А досягла вона всього в житті лише завдяки власній величезній працездатності, організованості, високій ерудиції і вимогливості до самої себе. Будь-яку дію вона продумує до дрібниць, для неї не існує поняття «формально». Своєю яскравою особистістю, неординарністю Наталя Миколаївна викликає захоплення і повагу, любов і вдячність. При всій специфіці роботи, їй вдається створити на кафедрі домашню атмосферу, бачити всіх і кожного з його радощами і проблемами, налаштувати на діалог і відвертість. Наталя Миколаївна випромінює іскристу енергію, створюючи навколо себе позитивну ауру, що дозволяє всім, хто з нею працює, натхненно втілювати задуми й досягати вагомих досягнень у науковій діяльності та лікуванні хворих.

І ще один яскравий штрих до звучання і значення імені професора Н.М. Грицай. Не зважаючи на величезну зайнятість на роботі, вона багато приділяє уваги своїй сім'ї, особливо маленькому, такому бажаному онуку Дмитрику.

З нагоди симпатичної дати в житті Наталії Миколаївни, всі її колеги та учні висловлюють щирі вітання, засвідчують почуття незмінної поваги й глибокої вдячності за підтримку, просвітництво, високий професіоналізм. Щиро бажають аби кожен день, дарований Богом, повнився достатком і злагодою, а всі старання і прагнення увінчувалися новими здобутками й перемогами.

Творчих злетів Вам, шановна Наталіє Миколаївно, здорового довголіття, родинного благополуччя, здійснення усіх бажань і задумів. Нехай невичерпна енергія, оптимізм і доброзичливість, мудрість і наполегливість будуть надійними супутниками на Вашому життєвому й професійному шляху.

**З величезною повагою,
колектив кафедри нервових хвороб УМСА.**

