

# Проблеми екології та медицини

Том 12 №5-6 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

ИНДУКТОР АПОПТОЗА ИММУНОСТИМУЛЯТОР ГА-40 В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ

**Баштан В.П., Айкян А.З. Куценко Н.Л.** .....3

ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ ВАРІАНТІВ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНИХ ХОЛЕЦИСТИТІВ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ  
ХВОРОБОЮ

**Боброннікова Л. Р.** .....7

САНАТОРНО-КУРОРТНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ НА КУРОРТІ МИРГОРОД

**Гавловський О.Д.** .....10

ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННОЙ ФОРМОЙ ПСОРИАЗА И  
ОПТИМИЗАЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

**Жукова Н.В., Зайцева О.В., Татузян Е.Г.** .....13

ІМУНОМОДУЛЮЮЧИЙ ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ДИТЯЧУ ЕКЗЕМУ

**Іщайкін К.Є.** .....18

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ЕФЕКТИ ПРОТЕФЛАЗИДУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ІНФЕКЦІЇ  
СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ

**Колесник М.О., Сидоренко Є.В., Дріянська В.Є., Драннік Г.М., Степанова Н.М.,  
Руденко А.В., Калініна Н.А., Мігаль Л.Я., Король Л.В., Нікуліна Г.Г.** .....21

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ХРОНІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У КУРЦІВ, ХВОРИХ  
НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

**Конопкіна Л.І.** .....27

БАЗАЛЬНОКЛІТИННИЙ РАК ШКІРИ – НОВИЙ МЕТОД ПОКРАЩЕННЯ РАНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ

**Литвиненко Б.В.** .....32

## ПРОБЛЕМИ СТОМАТОЛОГІЇ

РЕЗУЛЬТАТИ ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ТА ХАРАКТЕР АДАПТАЦІЇ ДО ПРОТЕЗІВ ПРИ ЧАСТКОВІЙ АДЕНТІЇ ЗІ ЗНИЖЕННЯМ ВИСОТИ ПРИКУСУ

**Дворник В. М. ....34**

ЕФЕКТИВНІСТЬ ОЧИЩЕННЯ І ДЕЗИНФЕКЦІЯ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ В КЛІНІЧНИХ УМОВАХ

**Девдера О.І., Нідзельський М.Я., Цебржинський О.І. ....37**

МЕТАЛЛОТОКСИКАЦІЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ОРТОПЕДИЧЕСКИМИ КОНСТРУКЦИЯМИ:  
ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТИОТРИАЗОЛИНА

**Никонов А.Ю. ....40**

ЕФЕКТИВНІСТЬ ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЗНІМНИМИ ПЛАСТИНКОВИМИ ПРОТЕЗАМИ,  
ВИГОТОВЛЕНИМИ ЗА ТЕХНОЛОГІЄЮ ОБРОБКИ БАЗИСНОГО ПОЛІМЕРУ УЛЬТРАЗВУКОМ ТА МЕТОДИ  
ОЦІНКИ ЇХ ЯКОСТІ

**Соколовська В.М. ....45**

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ПОДАВЛЕНИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В МИТОХОНДРИЯХ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ  
СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ С ПОМОЩЬЮ ЭКСТРАКТА ИЗ МИДИЙ\*

**Шумейко А.Г., Полторак В.В., Овсянникова Т.Н., Забелина И.А., Гладких А.И. ....48**

## КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

КЛАРИТРОМИЦИН: ОДНА ИЗ ПЕРВЫХ ПОЗИЦИЙ В РЯДУ МАКРОЛИДОВ (ОБЗОР)

**Хомяк Н.В., Опрышко В.И., Коваленко Е.Ю. ....52**

## - С Т А Т Т І -

### КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Баштан В.П., Айкян А.З. Куценко Н.Л.

УДК: 618.19-006-08:615.37

#### **ИНДУКТОР АПОПТОЗА ИММУНОСТИМУЛЯТОР ГА-40 В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Баштан В.П., Айкян А.З. Куценко Н.Л.**

Высшее государственное учебное заведение Украины

«Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

*Рак молочної залози займає ведуче місце серед злоякісних новоутворень у жінок. Метою дослідження було з'ясування протекторної дії імунорегуючого комплексу ГА-40 під час проведення хіміо-променевої терапії. Встановлено, що після застосування ГА-40 під час проведення хіміо-променевої терапії у жінок достовірно збільшилась відносна кількість CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> клітин з одночасною тенденцією до збільшення вмісту імунoglobulinів А, М, G. Отриманні результати дослідження дають змогу вважати включення комплексу ГА-40 в схему лікування онкологічних хворих при проведенні хіміо-променевої терапії.*

**Ключові слова:** рак молочної залози, імунорегуючий комплекс ГА-40, хіміо-променева терапія.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре онкологических заболеваний среди женского населения, что обуславливает актуальность поисков и разработок новых методов противоопухолевого лечения, направленных на повышение его эффективности. В последнее время во всем мире наблюдается повышение заболеваемости и смертности от РМЖ. Особые высокие показатели отмечены в США, Канаде, Франции, Швейцарии, прибалтийских странах [18].

РМЖ в Украине занимает первое место среди онкологических заболеваний у женщин как трудоспособного, так и пенсионного возраста. Результаты анализа динамики заболеваемости населения Украины РМЖ за последние 40 лет свидетельствуют про ее рост от 17,6 до 60,9 на 100 тыс. населения [14].

Смертность от РМЖ за последние 10 лет постепенно растет, что делает актуальными проблемы разработки новых методов противоопухолевой терапии, направленных на повышение эффективности лечения [1,2].

РМЖ возникает в результате совместного действия многих факторов: генетических, конституционных, социально-экономических, экологических, психо-эмоциональных и т.д. Факторы, которые повышают риск развития РМЖ разделяют на эндогенные и экзогенные [17,20].

К эндогенным относятся:

1. Факторы, которые характеризуют репродуктивную систему организма (менструальная, половая, детородная, лактационная функции, гиперпластические и воспалительные заболевания яичников и матки).

2. Эндокринно-метаболические факторы (ожирение, заболевание печени, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, заболевания щитовидной железы, дисгормональные гиперплазии молочных желез).

3. Генетическая предрасположенность (носители BRCA-1, BRCA-2, TP53, PTEN, CHEK2 генов) и наследственные факторы.

К экзогенным факторам относятся: ионизирующее облучение, курение, химические канцерогены, чрезмерное употребление животных жиров, высококалорийная диета и т.д.

Существуют убедительные доказательства взаимосвязи продолжительности эстрогенной активности яичников и частотой РМЖ [19]. У данной группы больных чаще отмечается ранее начало менструаций, поздние первые роды, отсутствие лактации и поздняя менопауза [7]. В результате гормональных сдвигов нарушаются процессы физиологической эволюции и инволюции в молочных железах, развиваются очаги патологической пролиферации эпителия [3]. Существует представление о взаимосвязи между функцией щитовидной железы и тиреотропной функцией гипофиза, а также воздействие последней на лютеиновую

фазу цикла. Особое значение имеет нарушение функции печени, в результате чего нарушается метаболизм гормонов, снижается инактивация эстрогенов и снижается синтез глобулинов, которые связывают половые гормоны. Гипотеза про вирусный генез РМЖ основывается только на экспериментальных данных [16].

Уже не вызывает сомнений роль генетической и наследственной предрасположенности в развитии РМЖ. При наличии РМЖ в анамнезе риск заболевания возрастает в 2-5 раз. В настоящее время выявлены гены-супрессоры, мутация которых приводит к возникновению РМЖ [8].

BRCA1 - это крупный ген на длинном плече 17-й хромосомы (локус 17q 21). В норме кодируемый им белок подавляет передачу сигнала от эстрогеновых рецепторов в эпителии молочной железы. Мутации BRCA1 (наследуются аутосомно-доминантно) объясняют около 20% случаев семейного РМЖ. Обычно эти опухоли не содержат эстрогеновые рецепторы [19].

BRCA2 лежит на длинном плече 13-й хромосомы (13q 12-13). С его мутациями также сопряжено около 20% случаев семейного РМЖ. Опухоли обычно содержат эстрогеновые рецепторы и возникают позже, чем при мутациях BRCA1.

TP53 находится на коротком плече 17-й хромосомы. При мутации TP53 характерны РМЖ (риск составляет 50%), саркомы, лейкозы, опухоли ЦНС и надпочечников.

CHEK2 играет важную роль в репарации ДНК. При мутации CHEK2 риск развития РМЖ у женщин возрастает в 2 раза, а у мужчин - в 10 раз.

Неуклонный рост запущенности РМЖ, а также увеличение заболеваемости среди женщин молодого возраста диктуют необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов хирургического, комбинированного и комплексного лечения больных РМЖ. Именно рост заболеваемости среди женщин молодого возраста остро ставит вопрос об органосохраняющем лечении [4].

К органосохраняющим операциям при РМЖ относятся квадрантэктомия или секторальная резекция молочной железы (МЖ) в пределах здоровых тканей - до 4 см - в одном блоке с лимфатическими узлами подключично-подмышечно-предлопаточной зоны [11].

Вместе с тем, органосохраняющее лечение должно быть радикальным и выполняться только при определенных условиях - узловых образованиях. T1-T2 с локализацией в наружных квадрантах, при больших размерах МЖ [9]. Однако, до сих пор имеется достаточное количество противников таких операций, опирающихся на факты мультицентричного роста (20-30% при внутрипротоковом раке *in situ* и 30-40% при дольковом), неадекватного применения этих операций без соблюдения онкологических принципов и при отсутствии четких показаний [5, 13].

Учитывая увеличение показателей запущенности, мультицентрический рост и агрессивное течение РМЖ, особенно у молодых женщин, все шире изучаются возможности внедрения в клиническую практику лекарственной терапии, и ее сочетания с лучевым и химиотерапевтическим лечением.

Проведенные исследования показали, что цитостатики усиливают лучевое повреждение опухолевых клеток за счет нарушения механизма репарации ДНК,

синхронизации вступления опухолевых клеток в фазы клеточного цикла, которые наиболее чувствительны к лучевому воздействию [10].

Неоадьювантная полихимиотерапия (ГОСТ) назначается при наличии первичного опухолевого очага и метастазов (T2-4N1-3M0) с перспективой дальнейшего проведения операции. Таким образом, она является лечебной, а не профилактической, хотя элемент профилактики раннего прогрессирования имеется. Кроме того, важно, что по реакции опухоли на неоадьювантную ГОСТ можно судить о чувствительности к использованным препаратам, а при отсутствии эффекта применить другую схему в адьювантном режиме [6].

Адьювантная химиотерапия (АХТ) осуществляется после радикального оперативного вмешательства. Показаниями к адьювантному лечению следующие: необходимость воздействия на клинически неопределяемые микрометастазы опухоли. Рациональность АХТ обусловлена тем, что в малых метастазах больший пул пролиферирующих клеток, меньшая вероятность мутаций и лучшая васкуляризация [12].

Расхождение ожидаемых теоретических и практических результатов зависит от различий в чувствительности первичной опухоли, метастатических очагов, исходного иммунного фона. Цитостатики еще более его угнетают, а потому неумелое применение АХТ может ухудшить отдаленные результаты радикального лечения. Немаловажно восстановление иммунологических показателей после очередного курса ГОСТ, происходящее через 2,5-3 мес.

Опухолевый процесс, протекающий волнообразно, дает пики рецидивирования и метастазирования в среднем каждые 3 месяца [15].

Противоопухолевый иммунитет состоит из двух частей - неспецифического и специфического. Функция неспецифического иммунитета - обнаружение и удаление мутантных клеток. Этим предупреждается развитие рака на ранних стадиях, т.к. мутации в организме происходят постоянно. Мутантные клетки ускользают от «иммунологического надзора». В опухоли выделяют различные антигенные структуры, но реакция организма на них недостаточна. Судьба трансформированных клеток во многом зависит от иммунологической реактивности организма [11].

Целью нашего исследования была оценка эффективности полипептидного комплекса ГА-40, выделенного из экстракта купены кольцевидной (*Polgonatum varticillatum*) в клинических условиях при лечении больных, получающих лучевую и химиотерапию.

Злокачественные опухоли относятся к группе заболеваний, генез которых имеет отношение к подавлению апоптоза. Интерес к этой проблеме неуклонно растет. Отмечается, что апоптоз поражает индивидуальные клетки и практически не затрагивает их окружение, не приводит к формированию вокруг поврежденных клеток очага воспаления, как при некрозе. Комплекс полипептидов препарата ГА-40 взаимодействует с мембранными структурами атипичных клеток и инициирует механизм апоптоза. ГА-40 избирательно усиливает противоопухолевый иммунитет путем увеличения количества антителообразующих клеток и достоверного повышения продукции интерферона гамма (ИФу). Препарат усиливает продукцию фактора некроза опухоли альфа (TNFα) при взаимодействии с

мембранными структурами моноклеарных клеток, а также оказывает мощное антиоксидантное действие, чем компенсирует токсические эффекты проводимой лучевой и химиотерапии.

#### Материалы и метод исследования

За период с марта по июль 2008 года мы выбрали двенадцать пациенток с диагнозом рак молочной железы II A стадии T2N0M0 и II B стадии T2N1M0, клиническая группа III, состояние после радикальной мастэктомии, находящиеся в процессе лучевой и химиотерапии. Параллельно с послеоперационным курсом лучевой терапии проводился первый цикл неoadъювантного курса ПХТ по схеме CMF при II A стадии и FAC - при II B стадии. Шести пациенткам был назначен ГА-40 в рекомендуемой дозе 2 мкг на

1кг массы тела, суммарная доза составила 160 мкг. Инъекции проводились 1 раз в сутки, в 19 часов, на протяжении 21 дня.

Состояние иммунной системы у больных оценивалось с помощью иммунограммы перед и после завершения лечения.

#### Результаты и их обсуждения

При исследовании состояния иммунной системы у пациенток с диагнозом РМЖ получены результаты, отображающие изменения состояния клеточного и гуморального звеньев иммунной системы в процессе лучевой и химиотерапии.

В таблице 1 представлены показатели иммунной системы больных до и после химио-лучевой терапии.

Таблица 1

Показатели иммунограммы пациенток, не получавших иммунокорректирующий комплекс ГА-40

Показатели	Средние значения до лечения	Средние значения после лечения
CD3, %	49,7±2,34	44,0±2,0*
CD4, %	31,0±2,97	24,67±3,33*
CD8, %	19,33±2,25	17,5±2,9*
CD16, %	20,17±7,03	22,17±8,35
CD20, %	2,17±1,47	1,17±0,41
IgA, г/л	0,85±0,43	2,05±1,12*
IgM, г/л	1,12±0,49	1,58±0,56*
IgG, г/л	9,03±0,6	16,25±3,3*

Установлено, что предшествовавшая агрессивная терапия обусловила изменение показателей иммунной реактивности. Выявлено достоверное снижение уровня ряда показателей: уменьшение относительного числа Т лимфоцитов, а так же клеток с фенотипом CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> на фоне незначительных изменений количества CD16<sup>+</sup> и CD20<sup>+</sup>. При этом отмечалось до-

стоверное увеличение уровня основных классов иммуноглобулинов (А, М, G).

В таблице 2 представлены данные иммунологического обследования пациенток до и после основного лечения с использованием иммунокорректирующего комплекса ГА-40.

Таблица 2

Показатели иммунограммы пациенток, получавших иммунокорректирующий комплекс ГА-40

Показатели	Средние значения до лечения	Средние значения после лечения
CD3, %	46,5±7,18	61,0±11,95*
CD4, %	27,33±6,15	32,0±5,44*
CD8, %	16,5±2,4	21,0±4,9*
CD16, %	9,17±3,66	15,0±6,26
CD20, %	3,0±1,5	2,5±3,2
IgA, г/л	3,47±1,25	4,05±1,31
IgM, г/л	2,43±1,19	3,05±1,86
IgG, г/л	14,08±3,2	16,05±5,98

Достоверность значений в сравнении с показателями до лечения, p<0,05 (программа "STATISTICA", тест для зависимых величин в одной группе).

Установлено, что после применения ГА-40 на фоне агрессивной терапии у пациенток достоверно увеличилось относительное количество CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> клеток с одновременной тенденцией к увеличению концентрации иммуноглобулинов А, М, G.

Таким образом, иммунокорректирующий комплекс ГА-40 обладает протекторным действием и способствует восстановлению иммунного статуса больных после лучевой и химиотерапии. Полученные результаты проведенного исследования позволяют считать целесообразным включение комплекса ГА-40 в схему лечения пациенток с онкологическими заболеваниями при проведении химио - лучевой терапии в качестве препарата, оказывающего воздействие на неко-

торые показатели, отражающие состояние иммунной системы.

#### Литература

1. Бондарь Г.В., Седаков И.Е., Шлапов В.Г. Первично неоперабельный рак молочной железы. Санкт-Петербург - 2006.
2. Довгалюк А.З. Рак молочной железы. Санкт-Петербург - 2001.
3. Захарцева Л.М., Чещук В.Е., Майструк Г.П. Рак молочной железы: как обеспечить в Украине надлежащее качество диагностики и лечения? // Здоров'я України. - № 6(163). - березень 2007.
4. Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шулика. - Київ 1999.
5. Касчиато Д. Онкология. Москва 2008.
6. Корницкая Л.Н., Ялкупт СИ., Тарутинов В.И. Опухоли молочной железы. Киев-2003.
7. Летагин В.П., Высоцкая И.В., Легкое А.А., Погодина Е.М., Хайленко В.А. Лечение доброкачественных и

- злокачественных заболеваний молочной железы. Москва 1997.
8. Мясоєдова Д.В. Лекції по онкології 2002.
9. Олейниченко П.И., Булкина З.П., Синиброва Т.И. Справочник по полихимиотерапии опухолей. – Здоровье 2000.
10. Переводчикова Н.И. Руководство химиотерапии опухолевых заболеваний. Москва 2005.
11. Петерсон В.Е. Онкология. Москва - Медицина 1980.
12. Переводчикова Н.И.: Медицина 1993. Із.Семиглазов В.Ф. Профилактика и раннее выявление опухолей молочной железы. Ленинград 1990. Н.Смоланка І.І., Скляр С.Ю. Шляхи підвищення ефективності комплексного лікування хворих на рак молочної залози. Київ - 2007.
13. Таргентная терапия в онкологии // Мистецтво лікування. -№1. - 2006.
12. Переводчикова Н.И.: Медицина 1993. Із.Семиглазов В.Ф. Профилактика и раннее выявление опухолей молочной железы. Ленинград 1990. Н.Смоланка І.І., Скляр С.Ю. Шляхи підвищення ефективності комплексного лікування хворих на рак молочної залози. Київ - 2007.
- 15.Таргентная терапия в онкологии // Мистецтво лікування. -№1. - 2006.

### Summary

#### INDUCTOR APOPTOSIS IMMUNOSTIMULATORY OF GA-40 IN COMPLEX TREATMENT OF A CANCER OF A MAMMARY GLAND

Bashtan V.P., Aykian A.Z., Kucenko N.L.

**Key word:** breast cancer, immune-corrective complex GA-40, chemo-radio therapy.

Breast cancer is first in occurrence among malignancies in women. The purpose of this study is to define the protective action of immune-corrective complex GA-40 during aggressive (chemo-radio) therapy.

It has been determined that after use of GA-40 during aggressive therapy, a relative quantity of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> cells positively increased in patients, with simultaneous increase in immunoglobuline A,M,G concentration.

The results obtained provide for rationale to include the GA-40 complex to the treatment schedule for malignancies during aggressive therapy.

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

*Матеріал надійшов до редакції 21.11.08.*

© Боброннікова Л. Р.

УДК 616.366-002-036.12+616.12-008.331.1]-07:612.357

## ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ ВАРІАНТІВ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНИХ ХОЛЕЦИСТИТІВ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Боброннікова Л. Р.

Харківський національний медичний університет, м. Харків

*Течение сочетанной патологии хронического холецистита и гипертонической болезни имеет обихий симптомокомплекс. Среди клинических особенностей течения обозначены общие клинко-синдромологические особенности, что связано с развитием моторно-эвакуаторных нарушений в желчном пузыре. Установлена корреляционная связь ( $r=+0,571$ ;  $p<0,001$ ) между показателями зоны гиперестезии и степенью активности патологического процесса в желчевыводящих путях.*

**Ключевые слова:** хронический холецистит, гипертоническая болезнь, дискинезии желчевыводящих путей, желчный пузырь

На теперішній час важливе місце посідає проблема динамічного поширення синтропічних захворювань, зокрема хронічних холециститів (ХХ) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) [1,2,3]. Синергізм патологій визначає зміни клінічної симптоматики перебігу захворювання [4,5,6,7]. Тому актуальність дослідження цієї проблеми визначається практичними труднощами клінічної діагностики поєднаних патологій, що потребує вивчення етіологічних та патогенетичних особливостей перебігу захворювання та розробки раціональних підходів до лікування [8,9].

**Мета дослідження** - визначення варіантів клінічного перебігу у хворих на ХХ в поєднанні з ГХ та визначення спільних діагностичних критеріїв захворювання.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконувалися на базі гастроентерологічного відділення ХОКЛ. Обстежено 315 хворих: на ХХ ( $n=205$ ), ХХ в поєднанні з ГХ II стадії ( $n=80$ ) та ГХ II стадії ( $n=30$ ). Всі пацієнти були розподілені на три основні групи: I група ( $n=205$ ) – хворі на ХХ з різними типами дискинезій жовчовивідних шляхів (ДЖВШ). В залежності від типу дискинезії жовчного міхура (ЖМ) пацієнти додатково розподілені на три підгрупи: I<sub>A</sub> ( $n=45$ ) - хворі на ХХ і ДЖВШ гіпертонічно-гіперкінетичного типу; I<sub>B</sub> ( $n=116$ ) - пацієнти з ХХ і ДЖВШ змішаного типу; I<sub>C</sub> ( $n=44$ ) - хворі на ХХ і ДЖВШ гіпотонічно-гіпокінетичного типу; II група ( $n=80$ ) - хворі на ХХ в поєднанні з ГХ II стадії: II<sub>A</sub> ( $n=5$ ) - хворі на ХХ і ДЖВШ гіпертонічно-гіперкінетичного типу; II<sub>B</sub> ( $n=24$ ) - пацієнти з ХХ і ДЖВШ змішаного типу; II<sub>C</sub> ( $n=51$ ) - хворі на ХХ і ДЖВШ гіпотонічно-гіпокінетичного типу; III група ( $n=30$ ) – хворі на ГХ II стадії.

Середній вік обстежених хворих становив  $(41,07 \pm 4,60)$  років. Контрольна група ( $n=20$ ) складалася з практично здорових осіб, які були максимально співставні за віком і статтю до обстежених хворих.

Діагнози дискинезій ЖМ, ХХ встановлено на підставі скарг хворого, даних об'єктивного дослідження, анамнезу та загальноприйнятого обстеження (клініко-інструментальні, ультразвукові, рентгенологічні, ендоскопічні, біохімічні та лабораторні методи досліджень) у відповідності з рекомендаціями В.А. Галкіна (1986 р.).

Категорія артеріального тиску визначалася відповідно до останніх рекомендацій ВООЗ та European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines Committee (2007) [10,11], а також на підставі скарг хворого, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження, лабораторних і інструментальних методів дослідження. Стадії артеріальної гіпертензії встановлювали у відповідності до класифікації ураження органів-мішеней, схваленої VI Конгресом кардіологів України (2000 р.) і рекомендованої до використання Українською науковою спільнотою кардіологів (2006 р.).

### Результати та їх обговорення

Проведений логарифмічно-експоненціальний розподіл вікових параметрів всіх пацієнтів склав: 87 хворих у віці від 20 до 30 років (27,62 %); 117 - від 31 до 40 років (37,14 %); 111 - від 40 років і більше (35,24 %) (рис.1.).

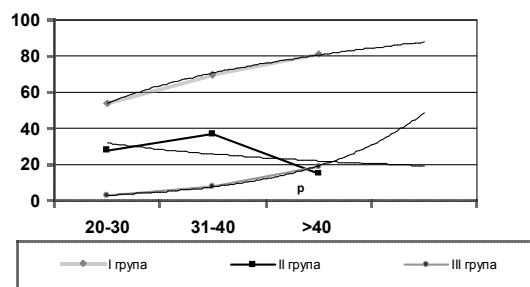


Рис. 1. Логарифмічно-експоненціальний розподіл вікових параметрів пацієнтів

В залежності від терміну тривалості ХХ серед I та II груп статистичної вибірки - 104 (36,49 %) пацієнти з терміном тривалості захворювання до 5 років; 129 (45,26 %) - від 5 до 10 років; 52 (18,25 %) - більше 10 років.

Патологічні зміни, які відбуваються при збільшенні терміну тривалості захворювання тісно пов'язані із закономірностями розвитку моторно-евакуаторних порушень ЖМ у хворих з патологією біліарної системи, а також з факторами, що супроводжують гіперплазію і гіпертрофію органів серцево-судинної системи при наявності гіпертензії. У пацієнтів різних клініч-



них груп спостерігалось вірогідне ( $p < 0,05$ ) розходження у симптоматиці захворювання.

Проведений комплексний статистичний аналіз із визначенням наявності клінічних синдромів у обстежених хворих. Найбільш характерними синдромами у обстежених хворих I та II груп були: диспепсичний ( $t=6,2$  і  $t=6,9$  відповідно;  $p < 0,001$ ), абдомінально-больовий ( $t=5,4$  і  $t=7,4$  відповідно;  $p < 0,001$ ) і нейровегетативний ( $t=5,2$ ;  $p < 0,001$ ). Нейровегетативний і астенічний синдроми були найбільш виразними у I<sub>A</sub>, I<sub>B</sub>, II<sub>A</sub>, II<sub>B</sub> підгруп та III групи пацієнтів.

Проведений кореляційний аналіз між показниками наявності різних клінічних синдромів у хворих на ХХ в поєднанні з ГХ (диспепсичний → нейровегетативний; абдомінально-больовий → диспепсичний; абдомінально-больовий → нейровегетативний) виявив тісний кореляційний зв'язок між даними показниками

( $r=+0,411$ ,  $p < 0,01$ ;  $r=+0,522$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=+0,621$ ,  $p < 0,001$  відповідно).

Отже, перебіг ХХ супроводжується характерним поєднанням декількох клінічних синдромів в різних варіаціях. Найбільш виражена клінічна симптоматика була визначена у пацієнтів з поєднаною патологією на ХХ та ГХ. Патогенетичне обґрунтування синдромології у пацієнтів на ХХ у поєднанні з ГХ та різними типами дискінезій ЖМ обумовлено дискоординацією нервових і гормональних механізмів регуляції функцій біліарної системи, а саме, моторно-тонічними порушеннями, вегетативною дистонією і вісцеро-вісцеральними рефлексими.

Визначені спільні органоспецифічні сегментарні больові точки, характерні для хворих з поєднаним перебігом ХХ та ГХ і різними типами ДЖВШ (табл. 1).

Таблиця 1  
Показники наявності сегментарних рефлексорних симптомів у хворих на ХХ у поєднанні з ГХ

Показник	n	$v_{cp.}$	$k_{cp.}$	P
Симптом Маккензі-Боаса (MacKenzie-Boas)	134	$29,76 \pm 1,08$	0,41	$P_{I-A-IC} < 0,05$ $P_{I-A-II} < 0,01$
Симптом Захар'їна-Геда (Head H.)	119	$32,01 \pm 4,23$	0,47	$P_{I-A-IC; I-B-II} < 0,05$ $P_{I-A-II} < 0,01$
Симптом Алієва	45	$11,28 \pm 0,04$	0,16	$P_{I-A-I-B; I-A-II} < 0,05$

Примітка: P - достовірність відмінностей показників при порівнянні інших груп досліджених,  $P < 0,05$ ;  $v_{cp.}$  – середньогруповою частотою наявності відповідних симптомів;  $k_{cp.}$  – середньогруповий коефіцієнт наявності відповідних симптомів

Проведений кореляційний аналіз між показниками наявності позасегментарних больових судинно-нервових точок у правій половині тіла у хворих на ХХ з ГХ та показником терміну тривалості захворювання (до 5 років; від 5 до 10 років; більше 10 років) виявив, що у хворих на ХХ в поєднанні з ГХ та терміном захворювання більше 10 років збільшується кількість

больових точок. У пацієнтів з терміном тривалості захворювання до 5 років коефіцієнт кореляції становив ( $r=+0,324$ ;  $p < 0,05$ ), від 5 до 10 років та більше 10 років - ( $r=+0,352$ ,  $p < 0,05$ ;  $r=+0,381$ ;  $p < 0,05$  відповідно).

Визначені ірітативні симптоми у пацієнтів I та II груп з різними типами ДЖВШ (табл. 2).

Таблиця 2  
Показники ірітативних симптомів у хворих на ХХ у поєднанні з ГХ

Показник	N	$v_{cp.}$	$k_{cp.}$	P
Симптом Мерфі (Murphy J.B.)	173	$43,22 \pm 2,14$	0,61	$P_{I-A-IC} < 0,05$ $P_{I-A-II} < 0,05$
Симптом Кера (Kerh H.D.)	114	$28,48 \pm 4,36$	0,40	$P_{I-B-II} < 0,05$
Симптом Гаусмана	118	$29,09 \pm 2,98$	0,41	$P_{I-A-II} < 0,05$
Симптом Лепене (Lepehne G. – Василенко)	122	$30,01 \pm 4,84$	0,43	$P_{I-A-IC} < 0,05$ $P_{I-A-II} < 0,05$
Симптом Ортнера (Ortner N.)	171	$42,92 \pm 6,44$	0,60	$P_{I-A-I-B; I-A-II} < 0,05$

Примітка: P - достовірність відмінностей показників при порівнянні інших груп досліджених,  $P < 0,05$ ;  $v_{cp.}$  – середньогруповою частотою наявності відповідних симптомів;  $k_{cp.}$  – середньогруповий коефіцієнт наявності відповідних симптомів

Встановлено, що ірітативні симптоми I<sub>c</sub>, II<sub>B</sub> та II<sub>c</sub> груп у різних комбінаціях були позитивними у більшості пацієнтів, про що свідчить відхилення середньогрупового коефіцієнту наявності відповідних симптомів у проміжку:  $0,40 \leq k_{cp.} \leq 0,65$ . Даний аналіз дає змогу скласти повне уявлення про перебіг ХХ у поєднанні з ГХ та ступінь ірітації вегетативної нервової системи в залежності від терміну тривалості захворювання та частоти рецидивів.

Виявлений кореляційний зв'язок ( $r=+0,571$ ;  $p < 0,001$ ) між показниками площини зон гіперестезії-гіпералгезії і ступенем виразності загострення ХХ при сполученні з ГХ вказує на пряму залежність площини зон гіперестезії-гіпералгезії від активності патологічного процесу. При ХХ у поєднанні з ГХ наявність позасегментарних больових судинно-нервових точок у правій половині тіла корелює з наявністю частих рецидивів та терміном тривалості захворювання ( $p < 0,05$ ).



### Висновки

Визначені спільні клініко-синдромологічні особливості перебігу хронічних холециститів у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Це пов'язано з розвитком моторно-евакуаторних порушень ЖМ та факторами, які впливають на розвиток гіперплазії та гіпертрофії органів серцево-судинної системи при ГХ.

Встановлений кореляційний зв'язок ( $r=+0,571$ ;  $p<0,001$ ) між показниками зони гіперестезії і ступенем активності патологічного процесу в ЖМ, які обумовлені моторно-тонічними порушеннями у поєднанні з вегетативною дистонією і вісцеро-вісцеральними рефlekсами.

### Література

1. Асоціація кардіологів України. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка / - К., 2007. – 128 с.
2. Всемирный конгресс гастроэнтерологов (Монреаль, 2005, 10-14 сентября) // Сучасна гастроентерологія. – 2005. - № 5. – С. 91-94.
3. Галкин В.А. Современные методы диагностики дискинезий желчного пузыря и некалькулезного холецистита // Тер. архив. – 2001. - №8. – С.37-38.
4. Григорьев П.Я. Корреляционные связи моторно-эвакуаторных расстройств желчевыводящих путей //

Гастробюллетень. - 2001.- № 2-3; Материалы 3-го Российского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2001».- С. 45.

5. Губергриц Н.Б. Сфинктер Одди – «Наполеон» желчных и панкреатических протоков и его «мундир» - фатеров сосок / Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, Ю.А. Загоренко // Сучасна гастроентерологія. – 2007. - № 1(27). – С. 56-65.
6. Зайцева Е.И. Клиническое значение дифференциации дисмоторики желчного пузыря // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2001. – Т. XI, № 5. – С.92.
7. Косинська С.В. Дискінезії жовчовивідних шляхів та дванадцятипалої кишки: взаємозв'язки та нові підходи до діагностики // Гастроентерологія. – Дніпропетровськ, 2000. – Вип. 31. – С.177-184.
8. Минущин О.Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта. – М., 2004. – 23 с.
9. Corazzari E., Shaffer E., Hogan W. Functional disorders of the biliary tract and pancreas // Gut. - 1999. - Vol.45. - P.1148-1154.
10. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines Committee // 2007 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. // Journal of Hypertension. – 2007. - N 25. – P. 1105-1187.
11. Fichtescherer S., Heesch C., Zeiher A.M. Inflammatory markers and coronary artery disease. // Curr. Opin. Pharmacol. – 2004. – Vol. 4(2). – P. 124-131.

### Summary

#### DIFFERENTIATION OF VARIANTS OF CHRONIC CHOLECYSTITIS IN COMBINATION WITH HYPERTENTION

Bobronnikova L.R.

**Key words:** chronic cholecystitis, hypertension, dyskinesia of biliary system, gallbladder.

The flow of chronic cholecystitis and hypertensive has general features. The clinical features of flow general clinico-syndromological features are marked, that is related to development of motor-evacuation violations in a gall-bladder. Correlation communication ( $r=+0,571$ ;  $p<0,001$ ) between the indexes of area of giperestezii and degree of activity of pathological process in GB is set.

Kharkov national medical university, Kharkov

*Матеріал надійшов до редакції 15.10.08.*

© Гавловський О.Д.

УДК 615.838:616.379-008.64

## САНАТОРНО-КУРОРТНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ НА КУРОРТІ МИРГОРОД

Гавловський О.Д.

ЗАТ «Миргородкурорт», м. Миргород, Український НДІ медичної реабілітації та курортології, м. Одеса

*У пациентов с сахарным диабетом исследовано состояние гемодинамики нижних конечностей методом реовазографии в начале и в конце восстанавливающего лечения. Показано, что добавление к комплексу физиотерапии КВЧ-терапии способствует улучшению функционального состояния сосудистого тонуса у больных сахарным диабетом с периодом заболевания до 10 лет.*

**Ключевые слова:** санаторно-курортное лечение, сахарный диабет

Цукровий діабет - найпоширеніша ендокринна патологія серед осіб працездатного віку. Він займає головне місце не тільки в структурі ендокринних захворювань, але й серед захворювань неендокринної природи (3-є місце після серцево-судинної та онкопатології). Кількість таких хворих постійно збільшується у всіх країнах, що дозволяє говорити про глобальну епідемію цукрового діабету у сучасному світі. Існує точка зору, що вона стане кризою охорони здоров'я ХХІ століття й може вперше за 200 років знизити продовжуваність життя у глобальному масштабі. Сама рання серед всіх захворювань інвалідизація, висока смертність серед пацієнтів визначили цукровий діабет у якості пріоритетів у національних системах охорони здоров'я всіх країн світу, що закріплені Сент-Винсентською декларацією [1]. За оцінкою експертів ВООЗ кількість хворих на ЦД у світі у 1995 році була 135 млн осіб, у 2001 році - 175,4 млн, до 2010 року вона сягне 339 млн. Очікується збільшення розповсюдженості у всіх вікових групах з 2,8 % у 2000 році до 4,4 % у 2030 році. Це відбувається в основному за рахунок приросту хворих на цукровий діабет 2-го типу, на долю котрого припадає біля 6-7% загальної популяції [2, 9].

Важливе місце у комплексному лікуванні хворих на ЦД посідають методи фізіотерапії, застосування яких сприяє підвищенню ефективності лікування, підтриманню компенсації захворювання, профілактиці розвитку його ускладнень [4, 5, 8]. Одним із методів комплексного лікування ЦД є застосування електромагнітного випромінювання крайньовисокої частоти (КВЧ), але дослідження ефективності цього методу лікування на підставі дослідження функціонального стану гемодинаміки нижніх кінцівок в літературі відсутній [3, 7].

Мета роботи полягала у дослідженні ефективності застосування КВЧ-терапії у хворих на ЦД на санаторному етапі відновного лікування на курорті Миргород.

### Матеріал та методи дослідження

При дослідженні впливу внутрішнього застосування мінеральної води, КВЧ-терапії у хворих на цукровий діабет на санаторному етапі під наглядом знаходився 31 хворий на ЦД, із яких жінки - 13 осіб (41,9 %), чоловіки 18 осіб (58,1 %). Середній вік хворих складав  $(53,3 \pm 1,9)$  років, середній термін діабету -  $(7,7 \pm 1,3)$  років.

Мінеральну воду Миргородського родовища Полтавської області хворим на ЦД призначали у загаль-

ноприйнятих дозуваннях: по 200 — 250 мл на прийом 3 рази на день (1 % від маси тіла на добу). Час прийому води назначали, виходячи зі стану кислотоутворюючої функції шлунка. Хворим з нормальною кислотоутворюючою функцією мінеральну воду призначали за 40 хвилин до їжі, а зі зниженою секреторною функцією — за 20 — 30 хвилин до їжі. Мінеральні води призначалися температурою 28 — 35 °С. У перший день лікування мінеральні води призначалися у кількості 50 мл на один прийом, на другий день лікування — по 100 мл на прийом, починаючи з третього дня та до кінця лікування — по 200 мл на прийом.

Для лікування електромагнітним випромінюванням крайньовисокої частоти (КВЧ) застосовували установу «Оронта» виробництва НДІ «Орион» (Київ), що призначена для лікування КВЧ-опромінюванням міліметрового діапазону довгих хвиль. Прилад виповнений з виносними випромінювачами у 2-х канальному варіанті:

- на робочу довжину хвилі 7,1 мм фіксована робоча частота - 42 196 МГц, щільність вихідної потужності - 17 мВт/см<sup>2</sup>, смуга частотної модуляції  $\pm 110$  МГц.
- на робочу довжину хвилі 5,6 мм фіксована робоча частота - 53 533 МГц, щільність вихідної потужності - 20 мВт/см<sup>2</sup>, смуга частотної модуляції  $\pm 55$  МГц. Площа розкриття опромінювача (у вигляді рупору) - 2,5 см<sup>2</sup>.

В наших дослідженнях при проведенні процедури рупор випромінювача встановлювали над опромінюваною точкою/зоною (Е 36, РР 6), вибирали відповідний канал, налагодження робочої частоти виконували візуально за виявленням гострого мінімуму показників стрілкового індикатора в червоній частині шкали. Тривалість сеансу - 25 - 30 хвилин, через день, 10-12 процедур на курс лікування. Загальна тривалість лікування склала 18 — 24 дні.

У хворих на ЦД окрім загальноклінічних методів обстеження було проведено дослідження стану гемодинаміки нижніх кінцівок методом реовазографії (РВГ). Із функціональних показників тонусу та кровонаповнення судин нижніх кінцівок розраховували наступні показники: периферичний тонус регіональних артерій всіх калібрів (ПТК), периферичний тонус артерій середнього та великого калібру (ПТСК), периферичний тонус артерій середнього та мілкового калібру (ПТМС), реографічний індекс (пульсове (систолічне) артеріальне кровонаповнення) (PI), швидкість на-

повнення артерій (ШНА), еластичність магістральних артерій (ЕМА), хвилинне артеріальне кровонаповнення (ХАК).

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики із застосуванням критерію "t" Ст'юдента.

### Результати та їх обговорення

Внаслідок застосованого комплексу лікування у хворих на ЦД відзначено сприятливу динаміку клінічних симптомів захворювання. У більшості хворих зменшилась спрага, сухість у роті, поліурія, загальна сла-

бкість, швидка втомлюваність, шкіряне свербіння. Помітне поліпшення відбувалося у стані нервової системи: у більшості хворих зменшилась дратівливість, у всіх хворих припинився головний біль. Суттєвою клінічною обставиною було поліпшення стану нижніх кінцівок, що відбилося у зниканні болів у кінцівках у спокої у 78 % й при ході — у 58 % пацієнтів. Внаслідок впливу зазначеного курсу санаторно-курортного лікування у хворих на ЦД відзначено сприятливу динаміку показників функціонального стану судин нижніх кінцівок (табл.).

Таблиця

*Вплив внутрішнього застосування мінеральної води, КВЧ-терапії на динаміку функціональних показників судинного тонусу та гемодинаміки судин нижніх кінцівок хворих на цукровий діабет за даними реовазографії*

Досліджувані показники	Стан тонусу судин	До лікування, % n=31		Після лікування, % n=10	
		права	ліва	права	ліва
PI, у.о.	Нормальний	42	35	40	70
	Знижений	58	65	60	30
	Підвищений	-	-	-	-
ЕМА, с	Нормальний	10	84	90	90
	Знижений	90	16	10	10
	Підвищений	-	-	-	-
ПТК, у.о.	Нормальний	10	19	20	30
	Знижений	-	-	-	-
	Підвищений	90	81	80	30
ПТСК, у.о.	Нормальний	64	75	50	50
	Знижений	30	22	-	-
	Підвищений	6	3	50	50
ПТСМ, у.о.	Нормальний	-	-	-	-
	Знижений	-	-	-	-
	Підвищений	100	100	100	100
ШНА, Ом/с	Нормальний	16	22	30	10
	Знижений	84	78	70	90
	Підвищений	-	-	-	-
ХАК, мл	Нормальний	40	40	70	70
	Знижений	53	60	30	30
	Підвищений	7	-	-	-

З нашої точки зору позитивними змінами тонусу судин можна вважати виявлену динаміку ЕМА (на 80 % праворуч та на 6 % ліворуч), ПТК (на 10 % зправа та 11 % зліва), ХАК (на 30 % на обох кінцівках), частково позитивними - динаміку PI (на 35 % зліва) та ШНА (на 14 % зліва), індивідуальними - відсутність динаміки ПТСМ. Різноманітні зсуви PI та ШНА можна пояснити вегетативною дисрегуляцією тонусу судин за рахунок дисциркуляторних розладів судинного генезу чи варіанту вегетативної (автономної) невротії, відсутність змін ПТСМ та з'явлення підвищеного тонусу судин за показником ПТСК - за рахунок мікроангіопатії. Проте, позитивна динаміка ПТК в цілому дає право на трактування отриманих результатів як сприятливих. Позитивна динаміка пульсового (сistolічного) артеріального кровонаповнення (PI) відповідає рівню підвищеного ХАК, що може відбуватись за рахунок збереженої/поліпшеної еластичності магістральних артерій, якщо взяти до уваги середній термін діабету в цієї групі хворих 7,7 років.

Отримані результати дозволяють рекомендувати КВЧ-терапію для хворих на ЦД із терміном захворювання до 7-ю років, поки не розвинулися в повному обсязі макроангіопатія на тлі прогресуючої з часом мікроангіопатії та невротії [6].

### Література

1. Бездетко П.А., Горбачева Е.В. Эпидемиология и частота сахарного диабета й диабетической ретинопатии // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2006. - №4(6). - С. 76-80.
2. Всемирное руководство по сахарному диабету 2-го типа (IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Tipe 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005) // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2006. - №2(4). - С. 23-35.
3. Грицак Л.Я. Санаторний етап реабілітації больних с диабетической микро- й макроангиопатиями // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. - 2001. - №4(26). - С. 24-26.
4. Кирилук М.Л., Гавловский А.Д., Грицак Л.Я. Санаторно-курортное лечение диабетической ангиопатии нижних конечностей. Обзор. // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. - 2007. - № 3 (51). - С. 35-42.
5. Санаторно - курортное лечение больных сахарным диабетом. А.С. Ефимов, С.Н. Ткач Н.А. Скробонская й др. - К.: Альтерпрес, 2001. - 224 с.
6. Собенин И.А. Сахарини диабет й атеросклероз // Ангiology и сосудистая хирургия. - 1999. - 5. - С. 181-188.
7. Состояние гемодинамики нижних конечностей у больных сахарным диабетом с различным стажем заболевания, поступающих на санаторный этап восстановительного лечения / М.Л. Кирилук, Е.А. Чехлова, А.Д. Гавловский, Л.Я. Грицак // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. - 2008. - 1 (53). - С. 14-17.

8. Фізіотерапевтичні та фізіопунктурні методи і їх практичне застосування / І.З. Самосюк, В.М. Парамончик, В.П. Губенко та ін. - К.: АЛТЕРПРЕС, 2001.-316 с.

9. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 / Wild S., Roglic G., Green A. Et al.// Diabetes Care.-2004.-Vol.27.-P.1047-1053.

### Summary

#### TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS IN MIRGOROD SANATORIUM

Gavlovskiy A.D.

Key words: treatment, sanatorium, diabetes mellitus

The condition of lower limbs hemodynamics has been studied in patients having diabetes mellitus employing vessel reography. It has been found that addition of super high frequency irradiation therapy to the physiotherapeutical complex leads to improvement of hemodynamic indexes in patients with term of diabetes mellitus up to 10 years.

“Mirgorodkurort”, Mirgorod

Ukrainian scientific research institute of medical rehabilitation and kurortologii

*Матеріал надійшов до редакції 8.10.08.*

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

## ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННОЙ ФОРМОЙ ПСОРИАЗА И ОПТИМИЗАЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

**Жукова Н.В., Зайцева О.В., Татузян Е.Г.**

Кожно-венерологический диспансер №15, г.Харьков

Харьковский национальный медицинский университет, г.Харьков

*Розповсюджений псоріаз у стадії загострення хвороби супроводжується порушенням білкового обміну, яке характеризується підвищенням концентрації загального білка та альбумінів у сироватці крові на фоні суттєвого зростання рівня гострофазних білків – гаптоглобіну й церулоплазміну, що відображує реакцію печінки на розвиток запального процесу в організмі та активацію її білок-синтетичної та дезинтоксикаційної функцій. Відмічається порушення балансу протеїногенних амінокислот, що свідчить про порушення процесів знешкодження продуктів азотистого обміну і функцій органів, які відіграють ведучу роль у детоксикації токсичних продуктів обміну (печінки й нирок). Етіопатогенетичне лікування хворих на розповсюджений псоріаз має бути доповнено корекцією білкового обміну, нормалізацією мікробіоценозу мікрофлори шлунково-кишкового тракту та оптимізацією метаболічно адаптованого харчування.*

**Ключові слова:** псоріаз розповсюдженої форми, білковий обмін, баланс протеїногенних амінокислот, обмін триптофану.

Несмотря на фундаментальность исследований, посвященных псориазу, многие аспекты патогенеза этого заболевания до настоящего времени остаются недостаточно изученными [7,10,11]. На сегодняшний день в научной литературе не получили должного освещения вопросы кооперативного взаимодействия интегративных систем - нервной, гормональной, иммунной в обеспечении гомеостатической функции организма в условиях развития псориаза. Современные достижения фундаментальной медицины свидетельствуют, что жизнедеятельность организма, органов и тканей в наибольшей мере зависит от степени нарушения метаболизма и гемодинамических расстройств. Следовательно, можно полагать, что в формировании патохимических механизмов развития псориаза ведущая роль принадлежит структурно-метаболическим нарушениям. В данном исследовании мы выделили среди этих процессов белковый обмен (ферменты, гормоны, нейромедиаторы, рецепторы, аминокислоты), который практически не изучен при псориазе.

Целью работы явилось изучение белкового обмена и состояния протеиногенных плазменных аминокислот, а также некоторых продуктов их метаболизма у больных распространенным псориазом.

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 46 больных женщин и мужчин с распространенным псориазом в стадии обострения болезни в возрасте от 20 до 60 лет. Группа сравнения состояла из 15 практически здоровых пациентов, соответствующих пола и возраста.

Программа исследования предусматривала определение в сыворотке крови концентраций общего белка, альбуминов; продуктов азотистого обмена – креатинина, мочевины, аммиака; острофазных белков – церулоплазмينا и гаптоглобина; аминокислот – цистеина, аспартата, треонина, серина, пролина, глицина, аланина, валина, цистина, метионина, тирозина, фенилаланина, лейцина, изолейцина, лизина,

гистидина, орнитина, глутамата; некоторых метаболитов обмена цистеиновой аминокислоты – таурина, аргинина – орнитина, триптофана – серотонина, мелатонина, 5-ОИУК, индикана; ключевого фермента кинуренинового пути обмена триптофана – триптофан-2,3-диоксигеназы (ТДО).

Для исследования аминокислот применялся метод ионообменной хроматографии на ионитах [9]. Содержание их в плазме выражалось в нмоль/мл. Определение общего белка, альбуминов, креатинина и мочевины осуществлялось с помощью набора реактивов фирмы «Cone Lab» Финляндия и «Roche» - Швеция на биохимическом автоматическом полианализаторе «Cobas miga» фирмы «Гофман Лярош» - (Австрия – Швейцария). Обострение и развитие распространенного псориаза сопровождается воспалительной реакцией и активацией продукции острофазных белков – гаптоглобина, церулоплазмينا и др. Содержание гаптоглобина в сыворотке крови определялось по методу, предложенному О.Г.Архиповой и соавт. [2]. Церулоплазмин изучался с использованием метода Н.А. Rawin [15] в модификации Г.А. Бабенко [3]. Нейромедиаторная аминокислота ГАМК исследовалась по Е. Cormana, С. Vomes, G Trolin [14], глутаминовая аминокислота – по Е. Bernt H.U. Bergmeyer.

Среди этиопатогенетических факторов развития псориаза серьезного внимания заслуживает изучение обмена незаменимой аминокислоты триптофана, которая является важным источником синтеза гормона мелатонина, нейромедиатора серотонина, коферментной формы витамина В<sub>5</sub>-(PP)-НАД<sup>+</sup>; индуктора дифференцировки и пролиферации быстро обновляющихся тканей – 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК), а также является источником образования токсичных промежуточных продуктов обмена – скатола, индола и др.

L-Триптофан и метаболиты его обмена серотонин и 5-ОИУК определялись по Atack С., Magnusson Т. [12]. Мелатонин исследовался иммуноферментным



методом с помощью моноклональных антител. Для этих целей использовался набор реактивов Melatonin ELISA (Hamburg), Kat – N<sub>2</sub> 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 и условно здоровых пациентов общепринятым методом [4]. Аминокислота L-Триптофан является стабилизатором гем-содержащего фермента триптофан-2,3-диоксигеназы, способствуя образованию устойчивого конформационного состояния и снижению скорости его деградации. Триптофан-2,3-диоксигеназную активность определяли по Bodawu A.A.- B., Evans M [13]. Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики с оценкой достоверности отличий по Стьюденту – Фишеру.

### Результаты и их обсуждение

Результаты изучения белкового обмена у больных с распространенным псориазом в стадии обострения болезни обнаружили как у мужчин, так и у женщин существенное нарушение со стороны пула свободных плазменных аминокислот, показателей общего азотистого обмена, динамики острофазных белков и метаболизма отдельных исследуемых аминокислот. Эти изменения затрагивали множественные пути их обмена, что сопряжено с дисфункцией процессов кооперативного взаимодействия окислительных реакций и восстановительных синтезов. Так, достоверно отмечалось повышение в сыворотке крови концентрации общего белка и альбуминов на фоне снижения уровней конечных продуктов азотистого обмена – мочевины и креатинина (табл.1), что указывает на ингибирование катаболических процессов, сопряженных с превращением белка в организме и нарушении мочевинообразовательной функции печени.

Таблица 1  
Показатели белкового обмена у больных с распространенной формой псориаза

Показатели	Группа больных пациентов (n=46)	Группа условно здоровых пациентов (n=15)
Общий белок (г/л)	92,3 ± 4,2*	67,8 ± 3,4
Креатинин (мкмоль/л)	46,5 ± 2,9*	69,3 ± 2,4
Мочевина (мкмоль/л)	3,2 ± 0,4*	5,5 ± 0,9
Альбумин (г/л)	58,83 ± 2,6*	46,3 ± 3,7
Гаптоглобин (г/л)	2,7 ± 0,12*	0,76 ± 0,08
Церулоплазмин (мг/л)	985,2 ± 31,4*	456,2 ± 12,7
Аммиак (нмоль/мл)	21,84 ± 1,56*	17,2 ± 1,49
Глицин (нмоль/мл)	36,8 ± 1,74*	49,6 ± 1,83
ГАМК (нмоль/мл)	23,4 ± 1,82*	43,5 ± 3,57
Таурин (нмоль/мл)	15,7 ± 0,73*	25,5 ± 1,62
Аспарат (нмоль/мл)	6,9 ± 0,76*	3,5 ± 0,25
Глутамат (нмоль/мл)	30,2 ± 2,62*	17,9 ± 1,83
Цистеин (нмоль/мл)	1,89 ± 0,234*	1,29 ± 0,16
Цистатиамин (нмоль/мл)	17,2 ± 1,67*	11,5 ± 0,94
Метионин (нмоль/мл)	15,8 ± 0,86*	8,94 ± 0,75
Изолейцин + лейцин (нмоль/мл)	12,3 ± 1,05*	5,53 ± 0,78
Тирозин (нмоль/мл)	12,98 ± 1,35*	8,28 ± 0,82
Фенилаланин (нмоль/мл)	16,1 ± 1,46*	8,7 ± 0,93
Лизин (нмоль/мл)	35,5 ± 2,33*	21,2 ± 1,44
Триптофан (нмоль/мл)	26,8 ± 1,65*	22,3 ± 1,02
Пролин (нмоль/мл)	38,4 ± 1,8*	46,5 ± 2,35
Аланин (нмоль/мл)	47,1 ± 2,27*	61,20 ± 3,74
Валин (нмоль/мл)	40,4 ± 3,46*	15,95 ± 1,70
Гистидин (нмоль/мл)	14,7 ± 1,6*	8,8 ± 0,95
Треонин (нмоль/мл)	55,3 ± 2,94*	36,7 ± 2,2
Серин (нмоль/мл)	31,4 ± 2,62*	47,5 ± 2,30
Глутамин (нмоль/мл)	200,1 ± 6,2*	289,2 ± 7,1
Аргинин (нмоль/мл)	18,8 ± 1,74*	25,4 ± 1,3
Аксипролин (нмоль/мл)	18,43 ± 2,9*	12,7 ± 1,6
Орнитин (нмоль/мл)	7,72 ± 0,36*	14,3 ± 0,45
Аспаралин (нмоль/мл)	13,4 ± 1,2*	17,8 ± 1,6

Примечание: \* – различия с контролем достоверные,  $P < 0,05$ .

Существенные сдвиги были обнаружены со стороны динамики острофазных белков – гаптоглобина и церулоплазмينا, содержание которых во всех случаях было повышенным сравнительно с группой условно здоровых пациентов и имело тесную связь со стадией развития воспалительной реакции, что указывает на участие и напряжение функции печени при псориазе, а также активацию оксидантно-антиоксидантного гомеостаза.

Анализ свободных плазменных аминокислот выявил увеличение концентрации в сыворотке крови серусодержащих аминокислот (цистеина, цистатионина, метионина), аспарагиновой и глутаминовой аминокислоты, изолейцина, лейцина, тирозина, фенилаланина, лизина, триптофана, валина, гистидина, треонина, оксипролина при снижении содержания глицина, гамма - аминокислотной кислоты, таурина, пролина, аланина, глутамин, аргинина, орнитина, аспартата на фоне увеличения в плазме крови аммиака (NH<sub>3</sub>). От-

мечалось значительное накопление кетогенных аминокислот – фенилаланина, лизина, тирозина, лейцина, изолейцина, которые подвергаются катаболическим превращениям через ацетоацетил ~ КоА. Среди глюкостероидных аминокислот наблюдалось снижение уровней глицина, серина, аланина и повышение содержания в сыворотке крови цистеина и треонина. Значительные изменения пула плазменных аминокислот обнаружены также со стороны аминокислот, участвующих в цикле мочевинообразования, – аргинина и орнитина. Эти нарушения сопровождались повышением уровня аргинина, снижением – орнитина и, как следствие, отмечалось ингибирование синтеза мочевины и накопление аммиака в сыворотке крови. Учитывая, что синтез мочевины осуществляется в гепатоцитах печени и непосредственно в митохондриях, можно судить о серьезных структурно-метаболических нарушениях функций энергетического обмена при псориазе мочевинообразования и обезвреживания аммиака. Последний является токсичным продуктом азотистого обмена аминокислот, биогенных аминов, азотистых оснований и др. Об этом позволяет судить и накопление аммиака в сыворотке крови больных распространенным псориазом. Исследования свидетельствуют о возможном нарушении всех путей обмена аминокислот при вступлении их в интегративный метаболический окислительный цикл Кребса. В плазме крови больных распространенным псориазом установлено увеличение уровня аспартата, глутамата и снижение содержания амидов аспарагиновой и глутаминовой аминокислоты, что является важным доказательством ингибирования процессов обезвреживания и утилизации аммиака.

Динамика уровней таких нейромедиаторных аминокислот, как ГАМК, глутамат, глицин, аспартат, таурин, обеспечивающих уравнивание тормозных и возбуждающих процессов в организме и осуществляющих обеспечение адаптационно-приспособительных механизмов, существенно нарушена в условиях псо-

риаза. Сопряженные тормозные (ГАМК, глицин, таурин) и возбуждаемые (глутамат, аспартат) нейромедиаторные системы играют важную роль в углеводном и аминокислотном обмене головного мозга и периферических органов и тканей. Являясь нейромедиаторами, они несут различную функциональную нагрузку в центральной нервной системе: с ГАМК – эргическими влияниями связаны эффекты торможения, с глутаматом – возбуждения, что обеспечивает уравнивание организма и его адаптацию в процессе жизнедеятельности [1,6]. Исследования выявили снижение содержания глицина, ГАМК, таурина и повышение в сыворотке крови концентраций глутамата и аспартата. Поскольку глутамат и ГАМК связаны между собой как сопряженная метаболическая система, то соотношение коэффициента ГАМК/глутамат в группе условно здоровых пациентов составляло 2,5, тогда как у больных с распространенным псориазом этот показатель был равен 0,6, что свидетельствует о преобладании процессов возбуждения над торможением у данной категории больных (табл.1). Изучение динамики метаболизма таких аминокислот как аспартат, глутамат и аспарагин, глутамин, выявило повышение уровней дикарбоновых аминокислот и снижение уровней их амидов у больных псориазом, что может быть сопряжено с нарушением процессов трансаминирования, окислительного трансдезаминирования. Обнаруженные изменения в обмене белков и аминокислот позволяют судить не только о наличии у больных псориазом эмоционального окислительного хронического стресса, но и о возможной аутоинтоксикации организма, которая может играть существенную роль в механизмах развития данной патологии.

Результаты изучения обмена L-триптофана обнаружили нарушение содержания ключевых его метаболитов в сыворотке крови больных сравнительно с группой условно здоровых пациентов. Эти изменения сопровождались существенным повышением уровней серотонина, мелатонина и 5-ОИУК (табл.2).

Таблица 2  
Показатели обмена L-триптофана у больных с распространенной формой псориаза (M±m)

Показатели	Группа наблюдения		
	Больные		Условно здоровые (n=15)
	До лечения (n=46)	После лечения(n=46)	
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: \* – различия с контролем достоверные;  $P < 0,05$ .

Известно, что главным, если не единственным механизмом, посредством которого активность ТДО влияет на синтез серотонина в организме, служит изменение уровней свободного L-триптофана и гема. Исследования показали снижение активности ТДО и повышение содержания в сыворотке крови L-триптофана. В этих метаболических условиях следует ожидать снижение синтеза коферментных форм НАД<sup>+</sup> и НАДФ<sup>+</sup>, так необходимых для усиления восстановительных синтезов и процессов пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток при псо-

риаза. Ингибирование этого фермента осуществляется по типу обратной связи конечными продуктами кинуренинового пути обмена L-триптофана НАД<sup>+</sup> и НАДФ<sup>+</sup>, тогда как активация его сопряжена с повышением содержания субстрата окисления – L-триптофана и гема. Анализ результатов исследования свидетельствовал об активации серотонинного пути обмена триптофана. Большая часть метаболита L-триптофана серотонина подвергается окислительному дезаминированию с образованием 5-ОИУК. Нами выявлено повышение концентрации в сыворотке



крови серотонина и мелатонина на фоне значительного увеличения содержания 5-ОИУК (табл.2), что, вероятно, может быть связано с повышением активности фермента моноаминоксидазы, катализирующего дезаминирование и обезвреживание биогенных моноаминов.

Содержание серотонина отличалось до и после лечения в 1,48 раза. Но даже после лечения в сравнении с контрольной группой его концентрация была выше в 1,91 раза.

Эти результаты свидетельствуют о дисфункции нейроэндокринной системы, обеспечивающей регуляцию структурно-метаболических процессов в условиях распространенной формы псориаза.

Уровень содержания индикана в сыворотке крови больных до лечения был  $4,28 \pm 0,36$  мкм/л, что значительно выше величин уровня условно здоровых пациентов  $2,2 \pm 0,16$  мкм/л. Полученные данные указывают на нарушение структурно-метаболических процессов, связанных с пищеварением, на фоне возможного изменения биохимических культурных и морфологических свойств микробиоценоза кишечника. Известно, что одним из метаболитов L-триптофана является 3-гидроксиантралиновая кислота, обладающая антиоксидантными свойствами. Она отличается способностью восстанавливать  $\alpha$ -токоферол, ассоциированный с липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) [4,8]. Принимая во внимание эти сведения, можно предположить, что ингибирование ТДО способно вносить вклад в состояние оксидантно-антиоксидантного гомеостаза организма. Последнее может быть сопряжено с усилением свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков, наблюдающихся у больных псориазом [8,11]. Это положение подтверждается повышением уровня серусодержащих аминокислот в сыворотке и отражает защитно-компенсаторную реакцию организма в условиях дисбиоза желудочно-кишечного тракта и активации воспалительной реакции со стороны дермы.

Анализ обмена L-триптофана у лиц, страдающих распространенной формой псориаза, свидетельствует о глубоких нарушениях белкового, нейромедиаторного и гормонального обмена, сопровождающихся нарушением микробиоценоза кишечника, эндоотоксикацией организма, что в целом указывает на полисистемный характер 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 (табл. 2). Исследования обнаружили, что L-триптофан и продукты его обмена – серотонин, мелатонин, 5-ОИУК, индикан, являются патогенетическим звеном структурно-метаболических нарушений в условиях развития псориаза на фоне изменения микробиоценоза кишечника. Оптимизация патогенетической терапии псориаза должна сопровождаться коррекцией микробиоценоза, белкового и

триптофанового обмена в комплексной системе лечения данного дерматоза.

Таким образом, результаты работы позволили сделать следующие выводы:

1. Распространенный псориаз в стадии обострения болезни сопровождается нарушением белкового обмена, который характеризуется повышением концентрации общего белка и альбуминов в сыворотке крови на фоне существенного увеличения уровня острофазных белков – гаптоглобина и церулоплазмينا, что отражает реакцию печени на развитие воспалительного процесса в организме и активацию ее белок-синтетической и дезинтоксикационной функций.

2. В условиях распространенного псориаза в стадии обострения болезни отмечается изменение баланса протеиногенных аминокислот, который сопровождается снижением содержания в сыворотке крови аргинина, орнитина, мочевины, креатинина и повышением уровня аммиака, что свидетельствует о нарушении процессов обезвреживания продуктов азотистого обмена и функций органов, которые играют ведущую роль в детоксикации токсичных продуктов обмена (печени и почек). Повышение содержания в сыворотке крови аспарагиновой, глутаминовой аминокислот и снижение уровня их амидов – глутамина и аспарагина, на фоне снижения концентрации мочевины и накопления аммиака подтверждает нарушение баланса процессов трансаминирования, дезаминирования аминокислот, а также механизмов обезвреживания аммиака в печени и почках.

3. Распространенный псориаз в стадии обострения характеризуется нарушением кооперативного взаимодействия сопряженных глутамат/ГАМК-эргических нейромедиаторных систем. Отмечалось существенное повышение содержания в сыворотке крови протеиногенных аминокислот аспартата, глутамата (на 68%) и снижение уровней глицина, таурина, ГАМК (на 83%), что свидетельствовало об активации нейромедиаторных процессов возбуждения и ингибировании реакций торможения в центральной нервной системе.

4. Обмен протеиногенных аминокислот у больных с распространенным псориазом характеризовался повышением в сыворотке крови концентрации серусодержащих аминокислот – (метионина, цистеина, цистатионина); кетогенных – (лейцина, изолейцина, лизина, фенилаланина, тирозина); валина, оксипролина, гистидина, триптофана и снижением концентрации серина, пролина, аланина. Динамика нарушений в содержании данных веществ может указывать на усиление окислительных процессов и мобилизацию восстановительных синтезов, сопряженных с нарушением белкового обмена в условиях формирования патохимических основ развития распространенного псориаза.

5. У больных с распространенным псориазом отмечались глубокие изменения в метаболизме незаменимой аминокислоты триптофана, которые сопровождались ингибированием кинуренинового и активацией серотонинового пути его обмена, что подтверждалось снижением активности фермента триптофан-2,3-диоксигеназы и накоплением в сыворотке крови серотонина, 5-оксииндолуксусной кислоты, индикана и гормона мелатонина. Результаты исследования свидетельствуют о нарушениях белкового обмена,

окислительно-восстановительных процессов, нейромедиаторной и гормональной регуляции обмена веществ на фоне дисбиоза желудочно-кишечного тракта, которые являются ведущими звеньями этиопатогенеза распространенного псориаза.

6. Этиопатогенетическое лечение больных распространенным псориазом должно быть дополнено коррекцией белкового обмена, нормализацией микробиоценоза микрофлоры желудочно-кишечного тракта и оптимизацией метаболически адаптированного питания.

### Литература

- Аржевецкая И. А. Основы физиологии обмена веществ и эндокринной системы. М.: Высшая школа. 1983. 271 с.
- Архипова О. Г., Шицкая Н. Н., Семенова Я. С. Определение гаптоглобина в сыворотке крови: Методы исследования в профпатологии. М.: Медицина, 1988:15-17.
- Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів у клінічних лабораторіях. Київ: Здоров'я, 1968. 136 с.
- Воронина Л. Н., Десенко В. Ф., Кравченко В. Н. и др. Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по биологической химии. Харьков: Основа. 1996. 430 с.
- Жуков В. И., Зайцева О. В., Пивень В. И. и др. Фториды: биологическая роль и механизм действия. Белгород: Белвитамины. 2006. 263 с.
- Жуков В. И., Мясоєдов В. В., Козин Ю. И. и др. Детергенты – модуляторы радиомиметических эффектов. Белгород: Белвитамины. 2000. 375 с.
- Задорожный Б. А., Яковцова А. Ф., Дашук А. М., Питько Н. Н. Дезорганизация соединительной ткани у больных псориазом. Дерматология и венерология. Ре-спубликанский межведомственный сборник. Киев, 1991: 55-56.
- Зайцева О.В., Жукова Н.В., Антюфеева О.И., Броше Е.А. Использование хемилюминесцентного анализа в обосновании мембранных структурно-метаболических нарушений при псориазе. //Проблеми екології та медицини. –2003. Т. 7, №1-2. – С. 33-36.
- Зорькин А. А., Курцер Б. М., Довганский А. П. Динамика свободных аминокислот и кортикостерона в тканях печени и миокарда крыс при комбинированной ожогово - лучевой травме. Метаболические процессы при некоторых экстремальных состояниях. Кишинев: Штиинца. 1985:38-44.
- Кутасевич Я. Ф. Современный взгляд на проблему псориаза. //Дерм. и венер.– 2002.– №2. С.3-9.
- Черкашина Л. В., Шкляр С. П., Біловол А. М. Вільнорадикальне окислення при системних дерматозах: стан та патогенетична корекція при псориазі. Харків: Харків. 2007. 183 с.
- 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 pharm. et toxicol. – 1978. – Vol. 42. – P. 35-57.
- Badawy A., A. – B., Evans M. The effects of chemical porphyrins and drugs on the activity of rat liver tryptophan pyrrolase.// Biochem J. – 1973. – Vol. 136. – P. 885-892.
- Cormana E., Vomes C., Trolin V. Purification of GABA on small column of Dowex: combination with a method for separation of biogenic amines.// Acta pharm. et toxicol. – 1980. – Vol.46. – P. 235-240.
- Ravin H. A. Effect of ceruloplasmin on plasma iron in copper deficit swine. //Amer. J. Physiol. – 1961. – Vol.217. – P. 1320-1323.

### Summary

#### RESEARCH OF PROTEIN METABOLISM IN PATIENTS WITH COMMON FORM OF PSORIASIS AND OPTIMIZATION OF PATHOGENETIC TREATMENT

Zhukova N.V., Zaytseva O.V., Tatuzian Eug.G.

**Key words:** common psoriasis, protein metabolism, proteinogenic aminoacids balance, tryptophan metabolism.

Common psoriasis in stage of flare is followed disorder of protein metabolism which is characterized by concentration rise of general protein and albumins in blood serum against a background of essential increasing of proteins acute phase level – haptoglobin and ceruloplasmin, that shows reaction of liver on development of inflammatory process in organism and activation of its protein-synthetic and desintoxicatic functions. It was noted disorder of proteinogenetic aminoacids balance, that is evidence of disorder of nitrogen metabolic products render harmless process, and organs functions, which play first fiddle in detoxication of toxic metabolites (liver and kidneys). Etiopathogenetic treatment of patients with common psoriasis has been added correction of protein metabolism, normalization of gastrointestinal tract microflora microbiocoenosis, and optimization of metabolic adaptic alimentation.

Kharkov national medical university, Kharkov

*Матеріал надійшов до редакції 18.06.08.*

© Іщейкін К.Є.

УДК: 616.516.5:612.017.1

## ІМУНОМОДУЛЮЮЧИЙ ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ ХВОРИХ НА ДИТЯЧУ ЕКЗЕМУ

Іщейкін К.Є.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»

*В данной статье показано, что комплексная терапия с включением дезлоратадина, трансфер-фактора и местного иммуносупрессора (элидел), проявила как лечебную эффективность, направленную на устранение кожных проявлений детской экземы, так и способность тонкого воздействия на показатели, отражающие состояние иммунной системы.*

**Ключевые слова:** детская экзема, иммуномодуляторы, терапия, трансфер-фактор.

Екзема дитяча – захворювання шкіри, яке формується у результаті складної комплексної дії різних патогенетичних факторів на генетично-спровокованому фоні. Алергічна реактивність має найбільше значення у розвитку екземи та представляє собою моновалентну та полівалентну сенсibiлізацію. Зазвичай алергічна реакція розвивається по уповільненому типу, рідше – як миттєва [1]. Для розвитку реакції антиген – антитіло необхідна наявність змін гомеостазу, імунних здвигів, порушення функцій простагландинів та циклічних нуклеотидів [4,6]. Цей процес визначає ступінь та гостроту клінічних проявів захворювання. Але не зважаючи на багатовислідження патогенезу екземи у сучасній дерматології питання активного пошуку можливостей удосконалення діагностики та лікування стоїть дуже гостро – це один з найрозповсюдженіших дерматозів, так як на його долю припадає до 30 - 40% від усіх шкірних захворювань [8].

Отримані результати, що підкреслюють недостатність вмісту Т-регуляторних клітин в осередках atopічного запалення шкіри [13].

Доцільність визначення цитокінів, які продукуються Т клітинами – ІЛ-10 та трансформуючого фактору росту бета при atopічних захворюваннях, зокрема, при atopічному дерматиті, є загальноновизнаною [10]. Особлива увага також приділяється визначенню окремих класів імуноглобулінів, які беруть участь в розвитку алергічних реакцій [9].

Показано, що в хворих на atopію відбувається алерген-залежний апоптоз Т-регуляторних клітин [12]. Самі CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> Т-регуляторні клітини можуть викликати апоптоз Т хелперних клітин запобігаючи розвитку алергічних пошкоджень тканин [11].

На ґрунті попередніх досліджень був розроблений комплекс терапевтичних заходів із використанням антигістамінного препарату, топічного імунодепресанта (глюкокортикоїд чи імунодепресант) та Трансфер Фактору [2].

Метою дослідження стало визначення впливу запропонованого терапевтичного комплексу на стан окремих показників імунної системи, що відображують стан Т-регуляторних клітин та баланс синтезу класів імуноглобулінів, що мають відношення до реалізації алергічних реакцій.

### Матеріали та методи дослідження

Були проведені спостереження 24 дітей, які страждали на дитячу екзему. Середній вік дітей, хворих на дитячу екзему склав 12,46±0,87 роки. Не було вірогідної різниці також і за статтю: дівчат було - 41,7% а хлопчиків - 58,3%. Таким чином, відсутність вірогідних роз-

біжностей за цими показниками виключає вплив вікових та статевих чинників на зміни показників стану імунної системи, які досліджувалися.

Хворим на АД дітям проводилась комплексна терапія, яка включала: основну та додаткову. Основна терапія передбачала застосування сучасного антигістамінного препарату дезлоратадину “Еріус”, який має пролонговану дію та не впливає побічно на ЦНС (для дітей з вагою тіла до 20кг – ½ таблетки на добу, після – 1 таблетка, вранці через 20-30 хвилин після прийняття їжі), а також імуномодулятору нового покоління, отриманого з молозива корів, Трансфер Фактору, який володіє широким спектром дії немає протипоказань та не викликає побічної дії і тому є доцільним саме в дитячій практиці (до 20кг – по 1 капсулі двічі на день, вище 20кг – тричі на день) та топічний імуносупресивний препарат пімекролімус “Елідел”, який селективно інгібує продукцію і вивільнення цитокінів та медіаторів з Т-лімфоцитів та тучних клітин (застосовувався місцево тонким шаром на уражені ділянки шкіри, 2 рази на день). Цей препарат може використовуватись тривалими курсами, навіть у дітей з 3-х місячного віку [2,3,5]. Додаткова терапія визначалась у кожної дитини індивідуалізовано, з урахуванням наявності супутньої патології. Зокрема, при виразному збудженні і порушенні сну дитини призначались седативні препарати (гліцисед), при наявності порушень з боку шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, дискінезію жовчовивідних шляхів, дисбіоз) в лікування вводились ферменти, жовчогінні, та пробіотики. При виявленні патології з боку інших органів і систем, також проводилась відповідна терапевтична корекція. Тривалість курсу лікування складала 21 день, повторне дослідження показників імунної системи в організмі хворих на АД дітей проводили відразу після закінчення терапії.

Кількість окремих субпопуляцій лімфоцитів оцінювали цитофлюориметричним методом. Використовували моноклональні антитіла до CD4, мічені фікоеретрином, та до CD25, мічені триколіровою міткою. Апоптоз лімфоцитів визначали за допомогою анексину V, міченого флюоресцеїнізотіоціанатом. В якості ізотипічного контролю використовували імуноглобуліни миші, мічені переліченими мітками. Всі використані реагенти вироблені “Caltag Laboratories”, США. Оцінку флюоресценції клітин проводили на проточному цитофлюориметрі “EPICS XL-MCL”, виробництва “Beckman Coulter” (США).

Визначення концентрації імуноглобуліну Е проводили за принципом сендвич імуноензиматичного аналізу за допомогою набору реагентів ООО «Хема-Медик» (Росія). Визначення концентрації імуноглобуліну G<sub>1</sub>

проводили за принципом сендвич імуноензиматичного аналізу за допомогою набору реагентів ООО «Полигност» (Росія). Визначення концентрації імуноглобуліну G<sub>4</sub> проводили за принципом сендвич імуноензиматичного аналізу за допомогою набору реагентів ООО «Хема-Медика» (Росія). Визначення концентрації трансформуючого фактору росту бета проводили за принципом сендвич імуноензиматичного аналізу за допомогою набору реагентів DRG Instruments GmbH (Німеччина) для визначення в сироватці та плазмі крові в інтервалі концентрацій 0-600 пкг/мл.

Визначення концентрації інтерлейкіну-10 проводили за принципом сендвич імуноензиматичного аналізу за допомогою набору реагентів ООО «Протеиновый контур» (Росія) для визначення в біологічних рідинах в інтервалі концентрацій 0-3200 пкг/мл.

Отримані у процесі обстеження пацієнтів кількісні показники обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень (М), дисперсії (σ) та помилок середніх значень (m) у групах обстежених осіб.

Для аналізу взаємозв'язків кількісних параметрів, які вивчалися, визначали коефіцієнт парної кореляції Пірсона r.

Коефіцієнт кореляції вважали вірогідним у разі імовірності помилки  $p < 0,05$ , яка визначалась шляхом співставлення із критичним значенням за таблицею залежності розмірів дослідної групи, коефіцієнтів кореляції та імовірності помилок. Для визначення взаємозв'язків показників, які могли мати нелінійний характер, також розраховували непараметричний критерій кореляції т Кендала. Для пошуку ознак найбільш інформативних щодо розпізнавання нозологій, які вивчалися, використовували дискримінантний аналіз, який дозволяє отримати досить просту розрахункову формулу, коефіцієнти для якої можна внести у таблицю[6]. Обчислення проводили на персональному комп'ютері із викорис-

танням програм «Statistic for Windows. Version 5.0» та «SPSS for Windows. Release 13.0».

### Результати та їх обговорення

Треба відмітити, що вже на 2 – 3-й день після початку лікування близько третини хворих відмітили покращення суб'єктивного стану: зменшилось відчуття свербіжу, печіння, в зв'язку з чим у дітей покращився настрій та нічний сон. Разом з цим почали зменшуватись клінічні прояви захворювання – еритема, набряклість та везикуляція. На 10-ту добу лікування скарг у хворих вже практично не було, відмічався значний регрес висипних елементів – зникали везикули, сплющувались та блідніли папули, частково відшаровувались кірки. На 21-шу добу тільки у двох хворих з важким перебігом захворювання, відмічалась залишкова інфільтрація, гіперемія та незначне лущення, що супроводжувалась помірним відчуттям свербіжу; у інших дітей на місці вогниць ураження залишалися, в основному, гіперпигментовані плями. Необхідно зазначити, що протягом наступних 3-х місяців після лікування, у жодного хворого не спостерігалось рецидивів.

Нами були вивчені показники стану імунної системи дітей, хворих на дитячу екзему в динаміці лікування, для з'ясування змін, які відбуваються в організмі хворих та визначення їх реактивності на комплекс лікувальних заходів.

Як видно з таблиці 1, за рівнем CD4<sup>+</sup> клітин в периферичній крові не було відмін між показниками хворих на ДЕ до та після лікування –  $39,3 \pm 2,08$  та  $38,39 \pm 2,08\%$  відповідно, подібним чином, не змінилась кількість CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> клітин. В той же час, отримані важливі результати про зміну рівня мембранної експресії фосфатиділсерину на мембрані цих клітин. Вірогідно зменшилась кількість CD4<sup>+</sup> AnV<sup>+</sup> клітин та CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> AnV<sup>+</sup> клітин ( $p < 0,02$ ). Ці дані свідчили про зменшення рівня апоптозу Т-хелперних клітин та їх регуляторної субпопуляції.

Таблиця 1  
Показники стану Т-хелперної популяції у хворих на дитячу екзему до і після лікування

Показники	До лікування		Після лікування		N	p<
	М	m	М	m		
CD4 <sup>+</sup> клітини, %	39,3	2,08	38,39	2,08	23	
CD4 <sup>+</sup> D25 <sup>+</sup> клітини, %	4,84	1,06	4,75	0,38	23	
CD4 <sup>+</sup> AnV <sup>+</sup> клітини, %	4,41	0,49	2,37	0,51	23	0,02
CD4 <sup>+</sup> D25 <sup>+</sup> AnV <sup>+</sup> клітини, %	38,71	3,37	15,06	1,91	23	0,0001

Дослідження динаміки вмісту трансформуючого фактору росту бета та інтерлейкіну-10 у сироватці крові хворих на дитячу екзему до і після лікування (табл. 2) виявило суттєві зміни. Після проведеного

комплексного лікування спостерігали вірогідне зниження концентрації трансформуючого фактору росту бета з  $548,68 \pm 44,61$  до  $389,96 \pm 55,02$  пкг/мл.

Таблиця 2  
Показники концентрації трансформуючого фактору росту бета та інтерлейкіну-10 у сироватці крові хворих на дитячу екзему до і після лікування

Показники	До лікування		Після лікування		N	p<
	М	m	М	m		
Концентрація ТФР-β, пкг/мл	548,68	44,61	389,96	55,02	24	0,02
Концентрація ІЛ-10, пкг/мл	314,92	45,34	297,55	62,95	17	

Рівень інтерлейкіну-10 при ліванні дітей, хворих на дитячу екзему, вірогідно не змінився.

Проведено визначення концентрації імуноглобулінів Е, G<sub>1</sub> та G<sub>4</sub> у сироватці крові хворих на дитячу екзему до і після лікування (табл. 3).

Таблиця 3

Показники концентрації імуноглобулінів Е, G<sub>1</sub> та G<sub>4</sub> у сироватці крові хворих на дитячу екзему до і після лікування

Показники	До лікування		Після лікування		N	p<
	М	м	М	м		
Концентрація IgE	62,98	9,89	314,24	72,14	20	0,005
Концентрація IgG1	2,90	0,27	13,74	1,84	21	0,0001
Концентрація IgG4	1,18	0,19	1,09	0,18	21	

Як демонструють дані табл. 3, відбулися певні зміни концентрацій імуноглобулінів Е та G<sub>1</sub>, які вірогідно зросли з 62,98±9,89 до 314,24±72,14 та з 2,90±0,27 до 13,74±1,84, відповідно (p<0,005). На наш погляд, подібні зміни вмісту імуноглобулінів Е та G<sub>1</sub> свідчать про вплив комплексної терапії на механізми перемикання синтезу імуноглобулінів. Можливо за таких умов синтезуються антитіла з покращеними захисними характеристиками.

Результати вивчення показників активності нейтрофільних лейкоцитів у венозній крові хворих на дитячу екзему до і після лікування наведені в табл. 4.

Таблиця 4

Показники активності нейтрофільних лейкоцитів у венозній крові хворих на дитячу екзему до і після лікування

Показники	До лікування		Після лікування		N	p<
	М	м	М	м		
НСТ-тест, СЦК	1,86	0,04	1,71	0,02	23	0,005
ЛКБ-тест, СЦК	1,75	0,02	1,71	0,03	23	

Як демонструють дані табл. 8, відбулося зниження кисень активуючої функції нейтрофільних лейкоцитів, але у межах нормальних значень показника, з 1,86±0,04 до 1,71±0,03.

Для виявлення зв'язків між показниками стану імунної системи в процесі лікування був проведений кореляційний аналіз. Виявлені сильні негативні кореляційні зв'язки між імуноглобуліном Е та IgG4, інтерлейкіном-10 та імуноглобуліном IgG4, імуноглобуліном IgG4 та ЛКБ. Отримані результати свідчать про зміни взаємозв'язків між показниками в процесі лікування.

Таким чином, запропонований нами комплекс терапевтичних заходів з включенням дезлоратадину, трансфер-фактору та місцевої імуносупресивної терапії (елідел) показав як лікувальну ефективність, спрямовану на знищення шкірних проявів захворювання, так і здатність тонкого впливу на показники, які відображають стан імунної системи.

### Література

1. Іщейкін К.Є., Степаненко В.І., Кайдашев І.П. Стан апоптозу CD 4<sup>+</sup> CD 25<sup>+</sup> Т-регуляторних клітин в організмі дітей, хворих на atopічний дерматит та екзему дитячу // Укр. журн. дерм., вен., косм. – 2007. – №3(26). – С.7-10.
2. Іщейкін К.Є. Сучасний стан проблеми захворюваності на справжню екзему: питання етіології та патогенезу // Укр. журн. дерм., вен., косм. – 2006. – №3(22). – С.6 – 8.
3. Зверькова Ф.А. Болезни кожи детей раннего возраста. – СПб., 1994. – 235с.
4. Кубанова А.А. Значение нарушений иммунологической реактивности, соотношения уровня циклических нуклеотидов и простагландин в патогенезе и клинике истинной экземы и их терапевтическая коррекция: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1986.
5. Кубанова А.А., Кисина В.И., Балтун Л.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Рук. Для практикующих врачей. М. Литерра. – 2005. 882с.
6. Кубанова А.А. Соотношение клинических и функциональных показателей субпопуляций лимфоцитов больных экземой в зависимости от фенотипа // Вестн. Дерматологии и венерологии. – 1985. – № 10. – С. 11 - 15.
7. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. – М.: Медицина. – 1989. – 302 с.
8. Солошенко Э.Н. Экзема: современные представления об этиопатогенезе и методах рациональной терапии // Международ. Мед. журн. – 1997. – № 3. – С.24-29.
9. Anthoni M, Wang G, Deng C, et al. Smad3 signal transducer regulates skin inflammation and specific IgE response in murine model of atopic dermatitis// J Invest Dermatol. – 2007. – Vol.127, N.8 – P. 1923-1929.
10. Bussmann C, Maintz L, Hart J, et al. Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot // Clin Exp Allergy. – 2007. – Vol.37, N.9 – P. 1277-1285.
11. Finotto S, Eigenbrod T, Karwot R. et al. Local blockade of IL-6R signaling induces lung CD4<sup>+</sup> T cell apoptosis in a murine model of asthma via regulatory T cells// Int Immunol. – 2007. – 19(6). – P.685–693.
12. Kaidashev I., Kutzenko N., Geyko O., Borzhik O., Neruh I., DuBuske L. Apoptotic disorders of CD4CD25 cells in atopic patients// Immunology. – 2004. – Int Proc. – P.103 – 109.
13. Verhagen J, Akdis M, Traidl-Hoffmann C et al. Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin // J Allergy Clin Immunol. – 2006. – Vol.117, N.1 – P. 176-183.

### Summary

#### IMMUNOMODULING INFLUENCE OF THE COMPLEX THERAPY OF CHILDREN WITH CHILD'S ECZEMA

Ishcheykin K.E.

Key words: child's eczema, immunomodulators, therapy, transfer-factor

The article shows that the complex therapy involving desloratadin, transfer-factor and local immuno-suppressor (elidel) demonstrated both the effective treatment directed to liquidate the skin appearance of child's eczema and the ability of sophisticated influence on the indications reflecting the condition of the immune system.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service,

Ukrainian Medical Stomatological Academia,

Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

Матеріал надійшов до редакції 12.11.08.



© Колесник М.О., Сидоренко Є.В., Дріянська В.Є., Драннік Г.М.,  
 Степанова Н.М., Руденко А.В., Калініна Н.А., Мігаль Л.Я., Король Л.В., Нікуліна Г.Г.  
 УДК 616.61-022.7-036.12-078.73-08

## КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ЕФЕКТИ ПРОТЕФЛАЗИДУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ

**Колесник М.О., Сидоренко Є.В., Дріянська В.Є., Драннік Г.М.,  
 Степанова Н.М., Руденко А.В., Калініна Н.А., Мігаль Л.Я., Король Л.В.,  
 Нікуліна Г.Г.**

ДУ «Інститут нефрології АМН України»

Показаны позитивные клинические, иммунологические и биохимические эффекты Протефлазида у больных с хроническими инфекциями мочевой системы. Лечение с использованием этого препарата вместе со стандартными методами антибактериальной терапии (АБТ) у пациентов с хроническим пиелонефритом, в крови которых выявлены диагностически высокие титры антител (IgG) к *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus* и *Toxoplasma gondii*, приводило к снижению высокой продукции просклеротического фактора – ТФР-β, а снижение γ-ИФ от нормального уровня было менее выраженным, чем в контроле (АБТ без Протефлазида). В этой же группе активность γ-ИФ и ИЛ-8 в моче была более низкой, что указывает на нормализацию процесса воспаления в мочевой системе. Не выявлено достоверных изменений высокого уровня SLPI, которые нормализовались только через год в обеих группах пациентов. Традиционная антибиотикотерапия в большинстве случаев положительно влияла на показатели ПОЛ-АОЗ в крови, а использование Протефлазида позволило получить более выраженную динамику МДА и ТР в сыворотке крови, а также таких показателей реноспецифической энзимурии как активность НАГ и β-Гал. Полученные данные позволяют считать целесообразным использование Протефлазида у больных с хроническими инфекциями мочевой системы, особенно тех, в крови которых выявлено повышение титров IgG к вирусам и токсоплазме.

**Ключевые слова:** мочевыделительная система, хронические инфекции, протефлазид.

Лікування хворих на інфекції сечової системи з використанням антибактеріальної терапії завершується успішним видужанням далеко не у всіх хворих; рецидивуючий перебіг може спостерігатися у 30-50% пацієнтів, особливо дітей [11, 23]. Негативним результатом лікування антибіотиками можна вважати як їх токсичність та вплив на стан паренхіми нирок, так і розвиток резистентності патогенної мікрофори, причинами якої є: нераціональна антибактеріальна терапія з використанням двох та більше антибіотиків; невірний вибір дози препарату та недостатня тривалість терапії; часте, безконтрольне використання антибактеріальних препаратів, в тому числі без консультації лікаря [12, 19, 21].

В якості головного фактору, що визначає резистентність мікрофлори сечі до антибіотиків, розглядаються зміни біологічних властивостей мікроорганізмів і продукція ними бета-лактамаз, які руйнують антибіотики (пеніциліни, цефалоспорины). Відомо, що від 20 до 71% штамів кишкових паличок, 58-100% клебсієл, 10-20% синьогнійних паличок, 23% протея, 80% стафілококів продукують бета-лактамази [7, 20].

Ріст резистентності бактерій до антибіотиків, а також те, що лікування супроводжується значними ознаками дисбактеріозу, який посилюється на тлі використання антибактеріальної терапії, алергізацією організму [9, 22], призводить до того, що лікування хронічних запальних захворювань, в тому числі пієлонефриту, стає більш складним, диктуючи необхідність пошуку нових терапевтичних засобів.

За останні десятиріччя на світовому фармацевтичному ринку з'явилися десятки нових імунотропних

препаратів. Особливу увагу привертають групи біологічно активних речовин рослин, що характеризуються порівняно низькою токсичністю і мають вибіркову, специфічну фармакологічну дію на організм людини. Однією з таких груп є флавоноїди, що відносяться до фенольних сполук рослин, біологічна і фармакологічна дія яких вивчена досить широко.

Враховуючи те, що традиційна протизапальна терапія з включенням антибіотиків широкого спектру дії не завжди пов'язана з досягненням позитивного клінічного, мікробіологічного, імунологічного та біохімічного ефекту, було цікавим включити до схеми терапії препарат Протефлазид – препарат протівірусної та імуномодуючої дії рослинного походження вітчизняного виробництва. До його складу входять флавоноїдні глікозиди, що утримуються в *Deschampsia caespitosa* L. і *Calamagrostis epigeios* L., які здатні пригнічувати вірусспецифічні ферменти ДНК-полімерази та тимідинкінази у вірусінфікованих клітинах. Це призводить до зниження здатності або повної блокади реплікації вірусної ДНК і, як наслідок, перешкоджає розмноженню вірусів.

Протефлазид викликає збільшення продукції ендогенних α- і γ-інтерферонів, що збільшує неспецифічну резистентність організму до вірусної і бактеріальної інфекції та має антиоксидантні властивості [13]. В той же час, інтерференова ланка імунітету впливає на продукцію інших цитокінів, тому що активність Т-хелперів 1 типу (що продукують γ-ІФ) пригнічує продукцію Т-хелперами 2 та Т-регуляторними відповідних медіаторів імунітету – ІЛ-10, ТФР-β.

Важливу роль грають прозапальний ФНП- $\alpha$  та хемоатрактант ІЛ-8, клітинами–продуцентами якого є моноцити/макрофаги, ендотеліоцити, лімфоцити, нейтрофіли, фібробласти та ін., і завдяки якому мобілізуються нейтрофіли та формується тривалий цикл запалення [24]. Під впливом ІЛ-8 відбувається визволення ферментів з внутрішньоклітинних органел нейтрофілів та стимулюються реакції неспецифічної резистентності, пов'язані з мобілізацією функціональних резервів організму у відповідь на дію шкідливого патологічного фактору.

Серед таких найбільш поширених патологічних процесів є вільнорадикальне окислення (ВРО) – один з універсальних механізмів ушкодження клітин, але разом з тим і один з метаболічних шляхів їх нормального функціонування. Відомо, що загальна НАГ та  $\beta$ -Гал в сечі є реноспецифічними маркерами ураження тубулярного відділу нефрону, а саме епітелію проксимальних каналців, тому активність цих ферментів лізосомного походження може бути інформативним маркером залучення нирок до патологічного процесу у хворих на пієлонефрит.

Нами продемонстровано особливості порушень цитокинової ланки імунітету у хворих на хронічні інфекції сечової системи (ХІСС) [5], що може свідчити про необхідність використання засобів імункорекції для запобігання подальшому прогресуванню хронічного запалення. Визначення етіозалежних особливостей показників імунітету показали, що хворі з наявністю хламідійної інфекції, Ат до Cytomegalovirus, Herpes simplex virus потребують стимуляції інтерферонової ланки [6]. До того ж, отримані результати щодо кількості CD119+лімфоцитів, які несуть рецептори до  $\gamma$ -ІФ [5], дозволяють передбачати, що імунна система у хворих спроможна відповідати на екзогенний чи стимульований ендогенно інтерферон, і пошук нових засобів впливу на цю ланку є доцільним.

В зв'язку з вищевикладеним, метою нашої роботи було дослідження стану імунітету та біохімічних показників в динаміці лікування Протефлазидом для уявлення про механізми дії та доцільність використання цього препарату у хворих на хронічні інфекції сечової системи.

### Матеріали та методи дослідження

Клініко-мікробіологічні ефекти препарату Протефлазид вивчали у 60 пацієнтів в порівнянні з 90 хворими на ХІСС, що лікувалися стандартними методами антибіотикотерапії без цього препарату. Дослідження імунної системи та біохімічних показників проводили у 45 жінок, хворих на хронічний неускладнений пієлонефрит (ХрПН), в крові яких визначено діагностичне підвищення титрів антитіл (IgG) до Herpes simplex virus, Cytomegalovirus та Toxoplasma gondii; групу контролю склали 25 здорових донорів. Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі оцінки скарг, даних анамнезу, результатів клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження нирок.

Для аналізу стану імунітету в 1 групу (контрольну) включили 20 жінок, які отримували антибактеріальну терапію відповідно результатам бактеріального посіву сечі (фторхінолони, цефалоспорины, сульфаніламід, аміноглікозиди), в 2 групу (дослідну) увійшли 25 хворих, які додатково до такої терапії отримували Протефлазид.

За віком та тривалістю захворювання пацієнтки обох груп не відрізнялись. Так, середній вік хворих 1 групи склав  $32,1 \pm 3,0$  року, 2 -  $33,6 \pm 2,2$  ( $p=0,64$ ); середня тривалість захворювання –  $11,5 \pm 2,4$  та  $16,1 \pm 2,6$  років, відповідно ( $\chi^2=108$ ,  $p=1,0$ ). Вміст в крові діагностично значущих титрів Ig G до Herpes simplex virus, Cytomegalovirus та Toxoplasma у хворих обох груп статистично не відрізнявся та складав відповідно:  $\chi^2=1,75$ ,  $p=0,18$ ;  $\chi^2=1,14$ ,  $p=0,28$  та  $\chi^2=1,16$ ,  $p=0,28$ .

Для визначення титрів IgG до Herpes simplex virus, Cytomegalovirus та Toxoplasma gondii використовували тест-системи виробництва "Orgenics" (Ізраїль) та "Вектор-Бест" (Росія).

Вивчалась спонтанна та індукована продукція клітинами периферичної крові цитокінів ( $\gamma$ -ІФ, ІЛ-8, -10, ТФР- $\beta$ ), рівень в сироватці крові ФНП- $\alpha$  (тест-системи «Diacclone» (Франція) і TRG (Німеччина), Ат до ET, IgE («ООО Укрмедсервіс» (Україна), а також SLPI ("Hycult biotechnology" Human SLPI (Нідерланди) до та після лікування за допомогою імунферментного аналізу за інструкціями виробника.

Визначали біохімічні показники – антиоксидантну дію ферментів та активність пероксидації ліпідів (ПОЛ); інтенсивність вільнорадикального окислення оцінювали шляхом спектрофотометричного визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА) в крові та сечі [4]. Вміст в сироватці крові ферменту-антиоксиданту церулоплазміну (ЦП) визначали за реакцією з п-фенілєндіаміндігідрохлоридом [10]; загальну пероксидазну активність (ЗПА) еритроцитів визначали за реакцією з індігокарміном [15]; вміст трансферину (ТР) в сироватці крові за реакцією з залізо-амоній цитратом [2]; вміст SH-груп крові оцінювали за методом, що запропонований Фоломєєвим [16]. Для оцінки стану паренхіми нирок використовували визначення активності ферментів лізосомального походження – загальної N-ацетил- $\beta$ -Д-глюкозамінідази (НАГ) [14] та  $\beta$ -галактозидази ( $\beta$ -Гал), що визначали у разовій порції ранкової сечі за методом Цветковой І. [17] (ферментативну активність сечі виражали в мкмольх утвореного р-нітрофенолу із розрахунку на 1 ммоль креатиніну сечі за одну годину інкубації).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою одно- та багатofакторного дисперсійного аналізу (програми «Microsoft Excel», «SPSS» та «MedStat»). Визначали середнє значення показників (M), його похибку (m), Xi-квадрат ( $\chi^2$ ) та достовірність змін показників (p). Для статистичної обробки використовувались параметричні критерії статистики – тест Ст'юдента і метод Шеффе або непараметричні – критерій Уїлкоксона, аналіз Крускала-Уолліса. Для порівняння залежних вибірок використовували критерії Ст'юдента та Уїлкоксона. Достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Протефлазид (1 мл якого містить 0,3 мг суми карбонових кислот в перерахунок на яблучну кислоту, 0,32 мг флавоноїдів в перерахунок на рутин, спирт етіловий, воду) призначали на фоні антибактеріальної терапії за наступною схемою: 1-й тиждень по 5 крапель (0,2 мл), на 2-3-й – по 10 крапель (0,4 мл), на 4-й – по 8 крапель (0,3 мл) тричі на день протягом місяця.

Клінічне обстеження продемонструвало, що побічних реакцій препарату не зафіксовано і після курсу



лікування хворі на ХрПН досліджуваної групи скарж на дизурію, ніктурію та часте сечовипускання не мали на відміну від контрольної групи, в якій у 20% жінок ці скарги зберігалися. Впродовж року у 30% хворих контрольної групи був рецидив захворювання, а у жінок, що отримували Протефлазид – у 16% ( $p < 0,05$ ). У загальноприйнятих аналізах сечі та крові різниці між групами не встановлено.

Аналіз частоти ерадикації класичних бактерій, *S. trachomatis* та молікутів встановив достовірну ефективність лікування в обох групах хворих ( $p < 0,001$  для всіх збудників). Проте після етіотропного лікування з використанням Протефлазиду ерадикацію мікроорганізмів як в сечі, так і в зішкрябах з уретри та цервікального каналу досягнуто у всіх хворих, тоді як в групі порівняння *U. urealyticum* не вдалося видалити у 10% жінок ( $p = 0,04$ ). Частота визначення діагностично-значущих титрів Ig G до *Herpes simplex virus* мала тенденцію до зменшення в обох групах жінок, але у хворих основної групи частота визначення була достовірною меншою ( $p < 0,05$ ). Тобто використання Протефлазиду сприяло елімінації *Herpes simplex virus* та *U. urealyticum*, що обумовлює необхідність його призначення хворим на ХрПН з наявністю цієї інфекції.

Аналіз показників стандартної імунограми дозволив показати достовірне зниження в групі хворих, що отримували Протефлазид, абсолютного рівня лейкоцитів від  $6668 \pm 427$  до  $4795 \pm 194$  кл/мкл ( $p < 0,05$ ) та підвищення зниженого у пацієнтів відносного рівня лімфоцитів периферичної крові від  $31,0 \pm 1,25$  до  $36,0 \pm 0,77\%$  ( $p < 0,05$ ). Якщо рівень лейкоцитів в групі контролю теж достовірно знижувався, то підвищення кількості лімфоцитів відмічено тільки в групі хворих, що отримували Протефлазид.

Визначалась динаміка функціональної активності клітин імунної системи (моноцитів/макрофагів, Т-хелперів 1 і 2, а також Т-регуляторних лімфоцитів) у хворих за даними показників відповідних цитокінів крові та сечі - прозапальних ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ ,  $\gamma$ -ІФ та проти запальних ІЛ-10 та ТФР- $\beta$ .

Дослідження показали, що підвищена більш ніж в 3 рази до лікування продукція ІЛ-8 достовірно знижувалась в групі хворих, що приймали Протефлазид, від  $38 \pm 2,3$  до  $28,8 \pm 3,1$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ); високий рівень цього цитокіну в сечі після лікування знижувався в 2 рази – від  $2,52 \pm 0,14$  до  $1,04 \pm 0,20$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), в контрольній групі достовірних відмінностей не встановлено.

Рівень ФНП- $\alpha$  достовірно не змінювався відразу після лікування як в крові – відповідно  $56,0 \pm 10$  та  $56,6 \pm 9,6$  пкг/мл ( $p > 0,05$ ), так і в сечі, тільки через рік в сечі відмічено достовірне зниження показника у хворих, що приймали Протефлазид, але різниці з аналогічними показниками контрольної групи не було ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

Спонтанна продукція  $\gamma$ -ІФ, яка у хворих не відрізнялась від норми, після лікування була знижена в обох групах, але у пацієнтів, що отримували Протефлазид, цей показник достовірно вище ( $p < 0,05$ ); індукована продукція, яка була знижена до лікування, після терапії знижувалась ще більше в обох групах (рис. 2). Високий рівень цього лімфокіну в сечі ( $1,68 \pm 0,14$ ) знижувався після терапії, але якщо в досліджуваній групі становив  $0,67 \pm 0,14$  ( $0,0007 \pm 0,0001$  в нормі), то в групі контролю був значно вище –  $3,6 \pm 0,4$  пг/мл ( $p < 0,01$ ).

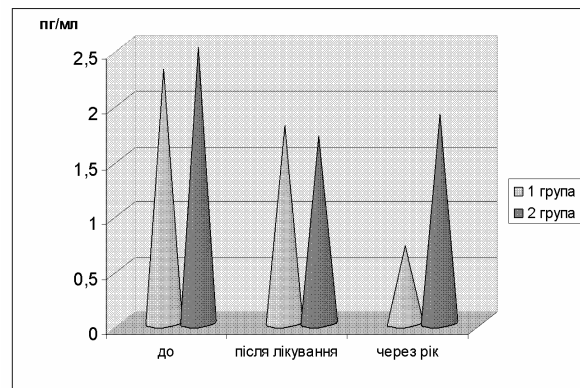


Рис. 1. Рівень ФНП- $\alpha$  в сечі хворих, що лікувалися без (1 група) та з включенням в стандартну схему терапії Протефлазиду (2 група).

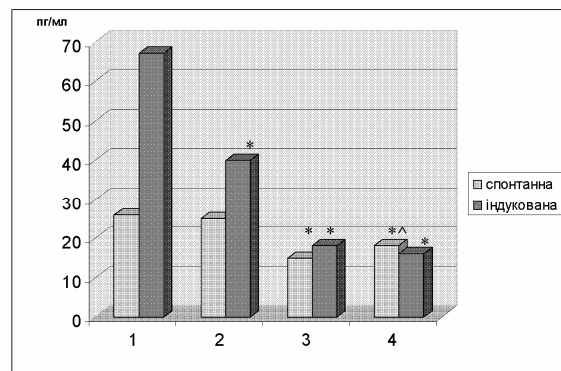


Рис. 2. Продукція  $\gamma$ -ІФ у здорових донорів (1), хворих на хронічний ПН до лікування (2), після АБТ (3) та АБТ+Протефлазид (4). \* - різниця достовірна в порівнянні з нормою ^ - різниця достовірна при порівнянні груп після лікування

Знижена продукція проти запального цитокіну ІЛ-10 не змінювалась після лікування в обох групах (рис. 3). Якщо в нормі ІЛ-10 в сечі не визначався, а у хворих становив  $2,52 \pm 0,18$  пг/мл, то після лікування знижувався в обох групах в 2,5-3 рази, і різниці між групами не було.

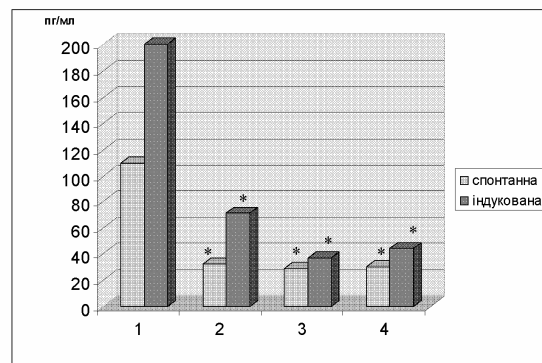


Рис. 3. Продукція ІЛ-10 у здорових донорів (1), хворих на хронічний ПН до лікування (2), після АБТ (3) та АБТ+Протефлазид (4). \* - різниця достовірна в порівнянні з нормою

Особливий інтерес представляло дослідження ТФР- $\beta$  - поліфункціонального цитокіну, який бере участь у регуляції процесів проліферації, диференціації, міграції та апоптоза, а також ряда метаболічних

реакцій у різних клітинах-мішенях [8]. Наші дослідження виявили підвищення рівня ТФР- $\beta$ , що свідчить про високу активність Т-рег у хворих на ХрПН (рис. 4). Лікування за допомогою Протефлазиду сприяло зниженню спонтанної продукції ТФР- $\beta$  ( $p < 0,05$ ), тоді як в контрольній групі не відбувалось достовірних змін і продукція цього ростового фактору залишалась високою. Індукована продукція ТФР- $\beta$  знижалась після лікування в обох групах до норми. Після лікування в обох групах не виявлено достовірних змін цього показника в сечі, який був у хворих підвищений в 10 разів.

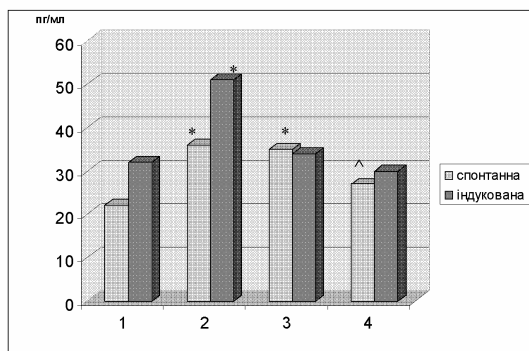


Рис. 4. Продукція ТФР- $\beta$  у здорових донорів (1), хворих на ХрПН до лікування (2), після АБТ (3) та АБТ+Протефлазид (4). \* - різниця достовірна в порівнянні з нормою ^ - різниця достовірна при порівнянні груп після лікування

Дослідженнями останніх років показано, що ендотоксин (ЕТ) та антиендотоксиновий імунітет являються важливими складовими загальної системи специфічного імунітету, а його вивчення стало важливою медико-біологічною та клінічною проблемою [3]. Саме тому теорія М.Ю.Яковлева щодо ролі ЕТ в фізіології і патології кваліфікує "ендотоксинову агресію" як універсальний фактор, який приймає участь в патогенезі більшості захворювань інфекційного генезу [18]. Ендотоксин - ліпополісахарид (ЛПС), який є облігатним компонентом зовнішньої клітинної мембрани грамнегативних бактерій і може викликати наступні біологічні ефекти: активацію лейкоцитів і макрофагів; стимуляцію продукції ендогенного пірогену, інтерферону, інтерлейкінів, ФНП та інших медіаторів; поліклональну активацію В-клітин та ін. [3].

Рівень Ат до ЕТ в крові був високим, після лікування знижувався як в контрольній групі, так і в дослідженій, але не досягав норми ( $0,028 \pm 0,001$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ).

В літературі є свідчення, що здатність організму до алергічних реакцій, наприклад, до бронхіальної астми, має безпосереднє відношення до "ендотоксинової агресії" [2]. Дуже важливими являються клінічні спостереження, які показали, що нормалізація концентрації плазменного ЛПС і Ат до ЕТ (ліквідація "ендоток-

синової агресії") призводить у "алергіків" до нормалізації титрів антитіл до алергенів [2]. Нам здавалось цікавим визначити разом з рівнем Ат до ЕТ рівень IgE для уявлення про стан алергізації у хворих на ХрПН, а також можливості впливу терапії на цей показник.

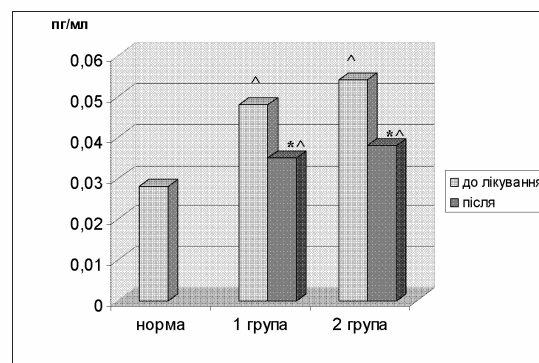


Рис. 5. Рівень Ат до ЕТ в крові хворих, що лікувалися без (1 група) та з включенням в стандартну схему терапії Протефлазиду (2 група). \* - зміни після лікування достовірні ^ - різниця достовірна при порівнянні з нормою

Дослідженнями не виявлено різниці середніх показників рівня IgE у хворих на ХрПН до лікування в порівнянні як з нормою, так і з даними після терапії – як з використанням Протефлазиду так і без (рис. 6).

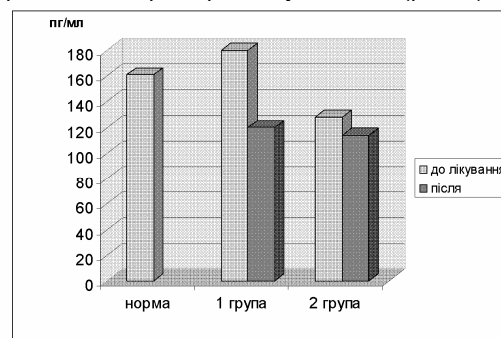


Рис. 6. Рівень IgE в крові хворих, що лікувалися без (1 група) та з включенням в стандартну схему терапії Протефлазиду (2 група).

Дослідження секреторних інгібіторів лейкоцитарних протеїназ (SLPI) не виявили достовірної динаміки як після традиційної терапії, так і при використанні Протефлазиду ( $p = 0,136$  для крові та  $p = 0,438$  для сечі) (табл. 1), через 1 рік після лікування рівень SLPI в крові пацієнтів, що приймали Протефлазид, достовірно знижувався і не відрізнявся від норми ( $1260 \pm 101$  в порівнянні з  $1122 \pm 76$  пг/мл,  $p > 0,05$ ).

Таблиця 1  
Рівень SLPI в крові та сечі у хворих, які лікувалися за допомогою стандартної антибіотикотерапії (контрольна) та додатково отримували Протефлазид (дослідна)

Групи	Рівень SLPI в крові (пг/мл)		Рівень SLPI в сечі		Р
	1 До терапії	2 Після	3 До терапії	4 після	
Контрольна (1)	2067 $\pm$ 308	1601 $\pm$ 150	2508 $\pm$ 388	2185 $\pm$ 363	>0,05
Дослідна (2)	1938 $\pm$ 308	1537 $\pm$ 93	2759 $\pm$ 358	2335 $\pm$ 205	>0,05

При вивченні стану антиоксидантного захисту та активності оксидативних процесів в крові хворих на ХрПН встановлено, що при розвитку запальних процесів сечової системи порушується рівновага між антиоксидантним захистом та активністю оксидативних процесів (табл. 2).

Таблиця 2  
Активність антиоксидантних ферментів та процесів ПОЛ у хворих на хронічний пієлонефрит

Показник (M±m)			Контроль П=25	ПН п =59
Вміст в сироватці		ТР, ум.о.д	5±1	8,28±0,73*
		ЦП, г/л	0,218±0,011	0,211±0,014
		SH-групи, ммоль/л	2,22±0,02	2,23±0,037
ЗПА мкмоль/хв. на 1г Нв			457±20	485±18
М Д А	Сироватка	мкмоль/л	119±35	308±41*
	Еритроцити		549±51	552±28
	Сеча, ммоль/л		2,6±0,2	3,08±0,26

\* - статистично достовірна різниця у порівнянні з контролем (p<0,05)

Як видно з представлених даних, у хворих на ХрПН спостерігається підвищення в сироватці крові вмісту ТР у 1,65 рази, а показники вмісту ЦП і SH-груп в сироватці крові та ЗПА еритроцитів - статистично не відрізнялися від показників у практично здорових людей. Також у хворих на ХрПН в крові підвищувалася концентрація продуктів ПОЛ, а саме МДА в сироватці крові відповідно у 2,6 рази порівняно з нормою (p<0,05). Вміст МДА в еритроцитах та його екскреція з сечею у хворих на ХрПН здебільшого знаходилися в межах норми. Отже, можна припустити, що активність та локалізація інфекційного процесу в сечовому тракті та розвиток ПН в певній мірі негативно впливають на реагування системи антиоксидантного захисту (АОЗ). З іншого боку, порушення балансу між системою АОЗ та ПОЛ в певній мірі може впливати на розвиток, активність та хронізацію запального процесу в нирках.

Все це узгоджується із сучасним уявленням про патогенез ПН. Так, відомо, що формування процесу інфекційного запалення в нирках та сечовивідних

шляхах пов'язано з інтенсифікацією деструкції біомембран й гіперактивністю фосфоліпаз та ПОЛ. Внаслідок розвитку запального процесу в нирках активізуються процеси вільнорадикального окислення та підвищується продукція активних форм кисню. Моноцити та макрофаги, що мігрують до тканин у відповідь на дію імунних комплексів, здатні продукувати активні форми кисню, які поряд з ініціацією синтезу простагландинів з арахідонової кислоти та активацією лізосомальних протеїназ призводять до пошкодження клітинних мембран паренхіми нирки. Одночасно з розвитком мембранолітичних процесів в клітинах ниркової тканини і прогресуванням ПОЛ відбувається активізація ендогенних фосфоліпаз.

Після застосування традиційного антибактеріального лікування у хворих на ХрПН в крові спостерігалася тенденція до зниження концентрації МДА, що, перш за все, зумовлено дією антибактеріальних препаратів (таблиця 3).

Таблиця 3  
Зміни показників систем ПОЛ-АОЗ в умовах лікування хворих на хронічний ПН

Показник			Традиційне лікування (n=15) до/ після лікування	Традиційне лікування + Протефлазид (n= 25) до/ після лікування
Вміст в сироватці		ТР, ум.о.д	10,7±1,5 * / 13,1±1,8*	8,2±0,57* / 6,19±0,51**
		ЦП, г/л	0,191±0,01 / 0,173±0,012*	0,208±0,011 / 0,210±0,012
ЗПА мкмоль/хв. на 1г Нв			612±111 / 530±79	448±32 / 418±27
М Д А	Сироватка	мкмоль/л	514±32* / 450±28*	270±14* / 192±32**
	Еритроцити		604±81 / 488±48	578±51 / 643±50
	Сеча, ммоль/л		2,89±0,41 / 2,89±0,039	2,79±0,31 / 2,81±0,027

Примітка : \* - статистично достовірна різниця у порівнянні з нормою (p<0,05)

\*\* - статистично достовірна різниця у порівнянні зі станом до лікування (p<0,05)

Аналогічну тенденцію до змін мав й показник ЗПА еритроцитів. Інші показники АОЗ крові при цьому залишалися в межах значень до лікування.

Застосування разом з традиційним антибактеріальним лікуванням Протефлазиду сприяло достовірному зниженню в сироватці крові ТР та МДА (табл. 3) – нормалізація відбувалася, відповідно, у 66% та 70% хворих. Показник вмісту ЦП у 50% хворих позитивно змінювався, ЗПА еритроцитів і концентрація МДА в сечі не змінювалися порівняно зі станом до лікування, а вміст МДА в еритроцитах мав тенденцію до негативного зростання середніх показників (хоча у половини хворих відмічалася зниження показника порівняно з початком лікування).

Ефективність лікування оцінювали також за рівнями активності реноспецифічних ферментів в сечі; позитивним ефектом вважали збільшення показника, якщо вихідні дані були нижче межі фізіологічної норми та зниження, якщо вони перешували верхню межу. Показники активності НАГ сечі (при нормі 6,2-17,1) позитивно змінювалися у 74% хворих, а показники активності

β-Гал сечі (при нормі 4,5-14,6 мкмоль/ммоль креатиніну за годину) – у 58% в порівнянні з 25% після традиційної терапії (p<0,05).

### Висновки

Таким чином, лікування за допомогою Протефлазиду сприяло вираженому клінічному ефекту та зниженню продукції Т-регуляторними клітинами просклеротичного фактору – ТФР-β та рівня Ат до ЕТ в крові, що можна вважати позитивним наслідком. Зниження після лікування в обох групах нормальної до того спонтанної продукції γ-ІФ імунотропними клітинами можна вважати результатом впливу антибіотикотерапії, але використання Протефлазиду сприяло меншому зниженню продукції цього протівірусного цитокіну, що можна пояснити інтерферон-стимулюючим ефектом Протефлазиду і розцінювати як позитивний результат. Важливим ефектом терапії з використанням Протефлазиду можна вважати більш низьку в порівнянні з контрольною групою активність прозапальних цитокінів γ-ІФ та ІЛ-8 в сечі, що вказує на нормалізацію процесу запалення в сечовій системі. Не виявлено достовірних



зміни рівня SLPI в сироватці крові та сечі в обох групах пацієнтів.

Традиційна антибіотикотерапія у більшості випадків позитивно впливає на показники ПОЛ-АОЗ в крові, але використання Протефлазиду дозволило отримати більш виражену динаміку МДА та ТР в сироватці крові, а також таких показників реноспецифічної ензимурії як активність НАГ і  $\beta$ -Гал.

Отримані дані дозволяють вважати доцільним використання Протефлазиду у хворих на хронічні інфекції сечової системи, особливо тих, в крові яких визначено діагностичне підвищення титрів антитіл (IgG) до Herpes simplex virus, Cytomegalovirus та Toxoplasma gondii.

### Література

1. Аниховская И.А. Выявление групп риска, выбор тактики обследования и оценка эффективности лечения различных заболеваний по показателям антиэндоксинного иммунитета: Автореф. дис... канд. мед. наук. - М, 2001. - 18 с.
2. Бабенко Г.О.. Визначення мікроелементів у клінічних лабораторіях. - Київ: Здоров'я, 1968. - 136 с.
3. Белоглазов В.А., Коновалова Ю.В., Гордиенко А.И., Бакова А.И. Дисфункция антиэндоксинного гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом 2 типа // Иммунология и аллергология. - 2008. - № 1. - С. 19-21.
4. Возанов О.Ф., Пасечников С.П., Нікуліна Г.Г. та співавт. Спосіб диференціальної діагностики гострого пієлонефриту // Патент на винахід № 98052697 від 25.05.1998р.
5. Драннік Г.М., Дріянська В.Є., Степанова Н.М. та ін. Продукція цитокінів та рівень секреторних інгібіторів лейкоцитарних протеаз у хворих на хронічні інфекції сечової системи // Журнал академії медичних наук України. - 2007. - № 4, том 13. - С. 761-771.
6. Дріянська В.Є., Степанова Н.М., Руденко А.В., Петрина О.П., Кологрімова В.В., Малашевська Н.М., Кругліков В.Т., Сидоренко Є.В. Особливості імунітету у хворих на інфекції сечової системи з рецидивуючим перебігом, обумовлені різними етіологічними чинниками // Імунологія та алергологія. - 2006. - № 4. - С. 112.
7. Ермоленко В.М. Хронический пиелонефрит // Фармацевтический вестник. - 2002. - № 26. - С. 27-31.
8. Зубова С.Г., Окулов В.Б. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей  $\alpha$  и трансформирующего фактора роста  $\beta$  в процессе ответа макрофага на активацию // Иммунология. - 2001. - № 5. - С. 18-22.
9. Іванов Д.Д. Інфекції сечових шляхів в практиці сімейного лікаря // Ліки України. - 2005. - № 1. - С. 14-16.
10. Камышников В.С.. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. Т.1.- Минск : "Беларусь". - 2002. - 495 с.
11. Коровина Н.А. Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Савельева О.В., Аль Макрамани Али Ахмед. Современные подходы к лечению инфекции мочевой системы у детей // Consilium medicum. - 2004. - № 6. - С. 27-28.
12. Майданник В.Г. Эффективность антибактериальной терапии микробно-запальных заболеваний сечевой системы у детей за результатами систематических осмотров и мета-анализу // Український журнал нефрології та діалізу. - 2008. - № 1 (17). - С. 51-66.
13. Малевич М.П., Дюдюн С.Т., Рибалко С.Л. та ін. Интерферонмодулююча та апоптозомодулююча активність препарату Протефлазид // Вісн. Вінницького державного медичного університету. - 2002. - № 6 (2). - С. 281-284.
14. Покровский А.А., Кравченко Л.В., Тутельян В.А.. Исследование активности ферментов лизосом при действии афлатоксина и митомицина // Биохимия. - 1971. - Т. 36, № 4. - С. 690-696.
15. Попов Т., Нейковска Л.. Метод определения пероксидазной активности крови // Гигиена и санитария. - 1971. - № 1. - С. 89-91.
16. Фоломеев В.Ф. Фотоколориметрический ультрамикрометод количественного определения сульфгидрильных групп белка и небелковых соединений крови // Лаб.дело. - 1981. - № 1. - С. 33-35.
17. Цветкова И.В., Козина А.Б., Методы определения N-ацетил- $\beta$ -D-гексозаминидазы А для пренатальной диагностики болезни Тея-Сакса и выявления гетерозиготных носителей лейзаболевания // Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1974. - С. 132-176.
18. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксемия в физиологии и патологии человека : автор. ... д-ра мед. наук / М. Ю. Яковлев М. - М., 1993. - 55 с.
19. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия пиелонефрита // Consilium medicum. - 2000. - № 4. - С. 156-159.
20. Bower Jean M., Eto Danelle S. and Mulvey Matthew A. Covert Operations of Uropathogenic Escherichia coli within the Urinary Tract // Traffic. - 2005. - Vol. 6, Issue 1. - P. 18-31.
21. Funfstuck R., Stein G., Naber K. G., et al. Nephrology-part 3: Urinary tract infections // Med Klin (Munich). - 2003. - Vol. 98. - P. 377-387.
22. Kauffman C.A., Vazquez J.A., Sobel L.D. et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients // Clin Infect Dis. - 2000. - 30. - P. 14-28.
23. Mangiaotti P., Pizzini C., Fanos V. Antibiotic prophylaxis in children with relapsing urinary tract infections: review // J. Chemoth. - 2000. - Vol. 12. - № 2. - P. 115-123.
24. Tjabringa G., Vos J., Olthuis D., Ninaber D. Host defense effector molecules in mucosal secretions // Immunology and Medical Microbiology. - 2005. - Vol. 45. - P. 151-158.

### Summary

#### CLINICO-IMMUNOLOGICAL AND BIOCHEMICAL EFFECTS OF PROTEFLASIDE IN PATIENTS WITH CHRONIC INFECTION OF URINARY SYSTEM

Kolesnyk M.O., Sydorenko E.V., Driyanska V.E., Drannik G.N., Stepanova N.M., Rudenko A.V., Kalinina N.A., Migal L.A., Korol L.V., Nikulina G.G.

**Key words:** Urinary system, chronic infection, proteflaside.

The positive clinical, immunological and biochemical effects of Proteflaside in patients on chronic infection of urinary system are shown. Treatment by means of this medicament along with standard methods of antibacterial therapy (ABT) in patients having chronic pyelonephritis, whose blood contained the determined diagnostic elevation of titers of antibodies (IgG) to Herpes simp;ex virus, Cytomegalovirus and Toxoplasma gondii resulted in the decrease in high production of prosclerotic factors TGF- $\beta$  but the decrease in  $\gamma$ -IF from normal level was less expressed than in controls (ABT without Proteflaside). In this group the  $\gamma$ -IF and IL-8 activity in urine was lower, that indicates the normalization of the inflammatory process in urinary system. No reliable changes were seen in the high SLPY level which became normal only after a year in both group of patients. The conventional antibioticotherapy in the majority of cases acts positively on LPO-AOS levels in blood but the use of Proteflaside allowed to receive more expressed dynamics of MDA and Tr blood serum and also such levels of renospecific enzymuria as NAG and  $\beta$ -Gal activity. The data received allow to regard Proteflaside advisable for patients with chronic infection of urinary system, particularly for those blood comprises the determined diagnostic elevation of IgG titers to viruses and toxoplasma.

Institute of nephrology of Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev

Матеріал надійшов до редакції 27.11.08.

© Конопкіна Л.І.

УДК 616.24-002-036.1/2-007.272-030.36:613.84

## ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ХРОНІЧНОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У КУРЦІВ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Конопкіна Л.І.

Дніпропетровська державна медична академія, м. Дніпропетровськ

*Поскольку системное воспаление является основой формирования системных эффектов у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), а табачный дым – главным экзогенным фактором риска формирования патологии, нами было изучено влияние табакокурения на уровень цитокиновой регуляции воспаления у курящих мужчин и женщин, больных ХОЗЛ. Выявлены корреляционные связи между сывороточными уровнями туморнекротического фактора (TNF-α), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и растворимой молекулы межклеточной адгезии (sICAM-1), с одной стороны, и началом курения, его длительностью и индексом «пачка/лет», с другой. Установлены некоторые гендерные особенности цитокиновой регуляции у больных ХОЗЛ.*

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, хроническое системное воспаление, маркеры, табакокурение.

Загальновизнано, що тютюнопаління є головним зовнішнім фактором ризику формування ХОЗЛ. Певна роль відводиться тривалості, інтенсивності паління, якості тютюну, індивідуальній чутливості особи до продуктів тютюнового диму тощо. Крім того, вік, у якому було розпочате паління, загальний показник «пачка/рік» та сам фактор паління, що продовжується, можуть бути предикторами смертності при ХОЗЛ [4].

З іншого боку, не дивлячись на те, що системне хронічне запалення вже визнане одним із механізмів прогресування патологічного процесу при ХОЗЛ [6, 8, 10–12], на відміну від локального хронічного запалення і на сьогодні про нього відомо значно менше. Саме системному запаленню при ХОЗЛ останнього часу присвячується велика кількість наукових розробок з метою визначення, які саме фактори впливають на їх розвиток, які показники (клінічні, біохімічні, імунологічні, мікробіологічні) найкраще відображають особливості патологічного стану та можуть бути маркерами прогресування захворювання, які методи та способи лікування можуть бути ефективними та у якій категорії хворих. Проте ще й до сьогодні остаточно не визначено, чи є системне запалення первинним, чи вторинним патологічним феноменом при ХОЗЛ [5, 12].

Вказується на те, що саме системне запалення при ХОЗЛ відображає індуковане, головним чином, тютюновим димом ураження імунної системи [9], що в першу чергу асоціюється з активністю Т-лімфоцитів та модуляторними ефектами на антиген-опосередковані стимули у Т-клітинах [7]. Зрештою, вираженість системного запалення впливає на розвиток системних ефектів у хворих на ХОЗЛ [6].

У зв'язку з вищезазначеним метою нашого дослідження було вивчення особливостей цитокинової регуляції хронічного системного запалення у курців, хворих на ХОЗЛ, у залежності від віку, у якому було розпочате паління, тривалості тютюнопаління, індексу «пачка/рік», а також статі пацієнтів.

### Матеріали та методи дослідження

Основну групу дослідження для визначення сироваткового рівня туморнекротичного фактору-α (tumor-necrosis factor-α – TNF-α) у стабільну фазу патологічного процесу склали 45 хворих на ХОЗЛ курців та екскурсів: 39 (86,7 %) чоловіків (середній вік –  $62,9 \pm 1,2$  роки, індекс «пачка/рік» –  $38,3 \pm 2,3$ ) та 6 (13,3 %) жінок (середній вік –  $57,5 \pm 2,1$  років ( $p > 0,05$  порівняно з чоловіками), індекс «пачка/рік» –  $15,3 \pm 4,5$  ( $p < 0,001$ )). Оскільки 2 чоловіків були обстежені повторно, загальна кількість досліджень склала 47. Контрольну групу щодо визначення рівня TNF-α склали 16 практично здорових осіб (середній вік –  $52,3 \pm 6,4$  роки), серед яких чоловіків було 10 (62,5 %), жінок – 6 (37,5 %).

Для характеристики змін сироваткового рівня гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактору (granulocyte macrophage colony-stimulation factor – GM-CSF) у стабільну фазу патологічного процесу було обстежено 46 хворих на ХОЗЛ курців та екскурсів, серед яких було 39 (84,8 %) чоловіків (середній вік –  $62,9 \pm 1,2$  роки, індекс «пачка/рік» –  $38,3 \pm 2,3$ ) та 7 (15,2 %) жінок (середній вік –  $56,9 \pm 2,1$  років ( $p > 0,05$  порівняно з чоловіками), індекс «пачка/рік» –  $17,4 \pm 4,3$  ( $p < 0,001$ )). Оскільки 2 чоловіків були обстежені повторно, загальна кількість досліджень склала 48. Контрольну групу склали 17 практично здорових осіб (середній вік –  $51,1 \pm 5,9$  рік), серед яких чоловіків було 10 (58,8 %), жінок – 7 (41,2 %).

Основну групу для визначення рівня розчинної молекули міжклітинної адгезії-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1 – sICAM-1) у стабільну фазу захворювання склали 59 хворих на ХОЗЛ. Серед обстежених був 51 (86,4 %) чоловік (середній вік –  $63,0 \pm 1,1$  роки, індекс «пачка/рік» –  $38,7 \pm 2,7$ ) та 8 (13,6 %) жінок (середній вік –  $57,5 \pm 1,9$  років ( $p > 0,05$  порівняно з чоловіками), індекс «пачка/рік» –  $16,5 \pm 3,9$  ( $p < 0,001$ )). Оскільки 5 чоловіків були обстежені повторно, загальна кількість досліджень склала 64. Контрольну групу склали 18 практично

здорових осіб (середній вік –  $52,7 \pm 6,0$  роки), серед яких чоловіків було 10 (55,6 %), жінок – 8 (44,4 %).

На проведення даного дослідження отримувалась інформована згода хворих.

Формулювання клінічного діагнозу проводили згідно з рекомендаціями Наказу МОЗ України № 499 від 28.10.2003 року [2] та Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року [3].

Рівні маркерів системного запалення визначалися кількісними методами у сироватці крові: TNF- $\alpha$  і GM-CSF – за допомогою ELISA-наборів (Dialcote, Франція), sICAM-1 – за допомогою імуноферментного набору (Biosource, США).

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані в пакетах програм EXCEL-

2003 (№ 74017-641-9475201-57075), STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [1]. Оцінка достовірності відмінностей середніх величин для незв'язаних виборок виконувалася за критеріями Стюдента і Манна-Уїтні, дисперсій – за критерієм Фішера. Взаємозв'язок між ознаками оцінювався за коефіцієнтами лінійної кореляції Пірсона.

### Результати та їх обговорення

Сироватковий рівень TNF- $\alpha$  у курців, хворих на ХОЗЛ, в цілому по групі був статистично достовірно нижчим, ніж у здорових осіб (табл. 1). При цьому у чоловіків-курців – майже вдвічі нижчим, ніж у чоловіків контрольної групи, а у жінок-курців практично не відрізнявся від рівня показника у здорових жінок.

Таблиця 1  
Рівні TNF- $\alpha$  у курців, хворих на ХОЗЛ

Підгрупи обстежених	Рівень маркера (пг/мл)		Достовірність різниці середніх (р)
	$M \pm m$	Мгеом.	
Курці, хворі на ХОЗЛ (n=47), у тому числі: чоловіки (n=41) жінки (n=6)	$5,26 \pm 0,50$	3,64	$p_{0-k} < 0,01$
	$4,97 \pm 0,47$	3,37	$p_{чк-жк} < 0,01$
	$7,20 \pm 2,18$	6,18	$p_{жк-жк} > 0,05$ $p_{чк-жк} > 0,05$
Контрольна група (n=16): чоловіки (n=10) жінки (n=6)	$8,17 \pm 0,92$	7,47	$p_{жк-жк} < 0,05$
	$9,37 \pm 1,30$	8,53	
	$6,17 \pm 0,70$	5,99	

При порівнянні рівня показника у чоловіків і жінок, хворих на ХОЗЛ, статистично достовірної відмінності за даними середнього арифметичного виявлено не було, на що вплинула значна дисперсія значень у жінок (достовірність різниці дисперсій  $p_{чк-жк} < 0,05$ ). Втім, за даними середнього геометричного показник був майже вдвічі вищим у жінок, ніж у чоловіків.

Проведений кореляційний аналіз між рівнем TNF- $\alpha$ , з однієї сторони, та початком паління, тривалістю цього фактору й індексом «пачка/рік», з іншого, виявив наявність зворотної залежності рівня показника від індексу «пачка/рік» у чоловіків, причому з підвищенням рівнем значущості ( $p < 0,01$ ), та від початку й тривалості паління у жінок, хоча і без значущої достовірності (табл. 2, рис. 1).

Таблиця 2.  
Параметри кореляційних зв'язків між сироватковим рівнем TNF- $\alpha$  та параметрами фактору тютюнопаління у хворих на ХОЗЛ

Підгрупи обстежених	TNF- $\alpha$ та початок паління (роки)		TNF- $\alpha$ та тривалість паління (роки)		TNF- $\alpha$ та індекс «пачка/рік»	
	r	p	r	p	r	p
Курці, хворі на ХОЗЛ (n=47), в тому числі: чоловіки (n=41) жінки (n=6)	0,026	$> 0,05$	- 0,142	$> 0,05$	- 0,433	$< 0,01$
	0,016	$> 0,05$	0,024	$> 0,05$	- 0,442	$< 0,01$
	- 0,401	$> 0,05$	- 0,362	$> 0,05$	- 0,017	$> 0,05$

**Примітки:** r – коефіцієнт кореляції; p – достовірність різниці.

Рівень GM-CSF у групі курців, хворих на ХОЗЛ, не відрізнявся від такого у здорових осіб (табл. 3). У підгрупах залежно від статі хворих за даними середніх арифметичних він також був аналогічним, проте значущо відмінним за дисперсією (достовірність різниці дисперсій  $p_{чк-жк} < 0,001$ ), оскільки у жінок були зафіксовані як досить низькі, так і досить високі значення маркера.

За даними кореляційного аналізу рівень GM-CSF, аналогічно рівню TNF- $\alpha$ , у хворих на ХОЗЛ жінок мав зворотний зв'язок (хоча й статистично недостовірний,  $p > 0,05$ ) з початком та тривалістю тютюнопаління, в той час коли у чоловіків кореляційних зв'язків між зазначеними показниками виявлено не було (табл. 4).

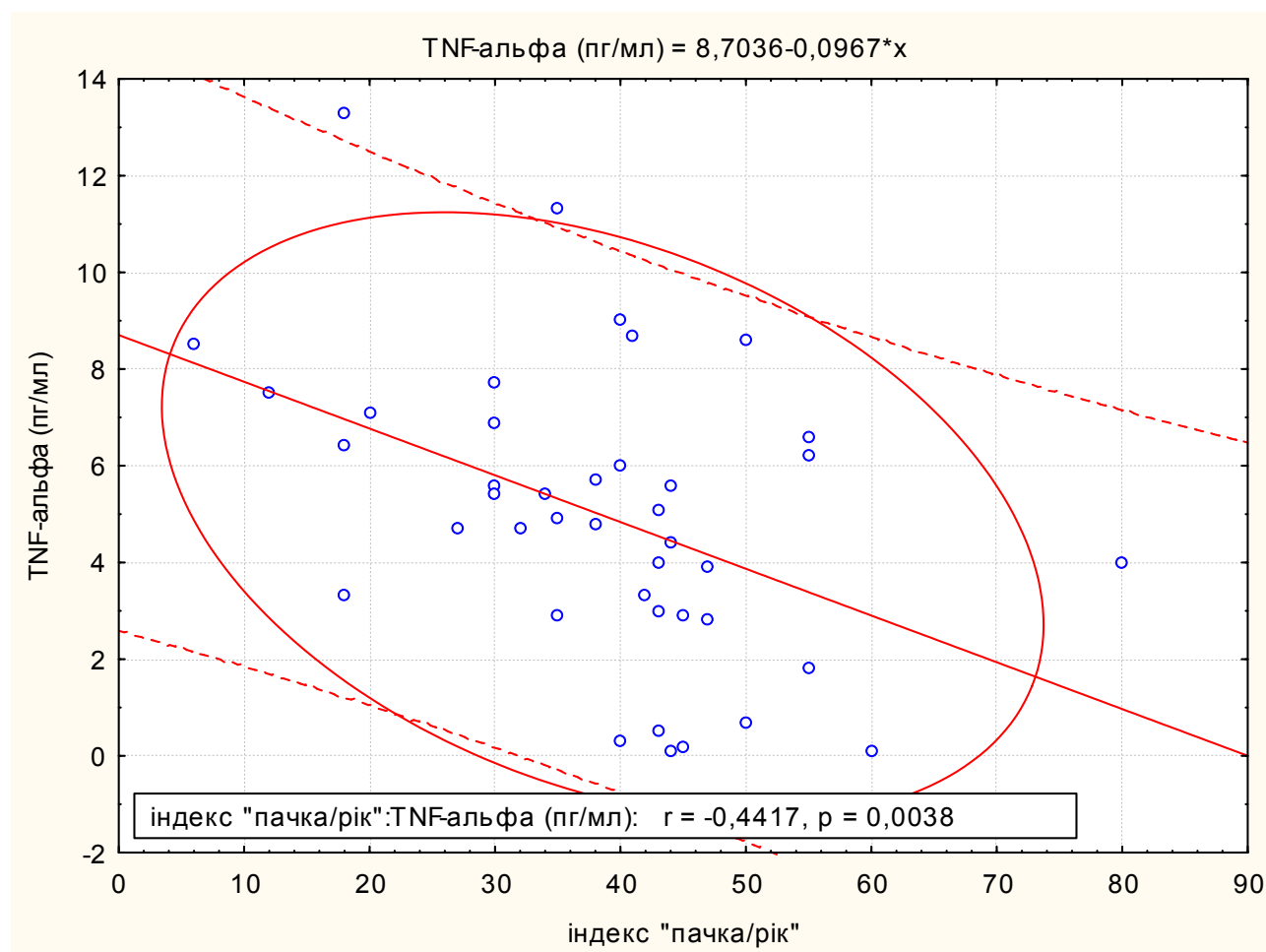


Рис. 1. Розсіяння значень  $TNF\text{-}\alpha$  у сироватці крові хворих на ХОЗЛ чоловіків у стабільну фазу патологічного процесу у залежності від рівня індексу «пачка/рік» (показані полоси регресії з передбачуваним рівнем достовірності 0,95 та діапазон значень показників з коефіцієнтом достовірності 0,95)

Таблиця 3  
Рівні GM-CSF у курців, хворих на ХОЗЛ

Підгрупи обстежених	Рівень маркера (пг/мл)		Достовірність різниці середніх (p)
	$M \pm m$	Мгеом.	
Курці, хворі на ХОЗЛ (n=48), у тому числі: чоловіки (n=41) жінки (n=7)	$3,67 \pm 0,20$	3,53	$p_{O-K} > 0,05$
	$3,55 \pm 0,15$	3,46	$p_{чк-жк} > 0,05$
	$4,40 \pm 1,04$	3,93	$p_{жк-жк} > 0,05$
Контрольна група (n=17): чоловіки (n=10) жінки (n=7)	$3,38 \pm 0,26$	3,26	$p_{чк-жк} > 0,05$
	$3,72 \pm 0,38$	3,59	$p_{жк-жк} = 0,082$
	$2,90 \pm 0,22$	2,85	

Таблиця 4  
Параметри кореляційних зв'язків між сироватковим рівнем GM-CSF та параметрами фактору тютюнопаління у хворих на ХОЗЛ

Підгрупи обстежених	GM-CSF та початок паління (роки)		GM-CSF та тривалість паління (роки)		GM-CSF та індекс «пачка/рік»	
	r	p	r	p	r	p
Курці, хворі на ХОЗЛ (n=48), в тому числі: чоловіки (n=41) жінки (n=7)	0,030	$> 0,05$	- 0,232	$> 0,05$	- 0,132	$> 0,05$
	0,075	$> 0,05$	0,042	$> 0,05$	0,203	$> 0,05$
	- 0,386	$> 0,05$	- 0,296	$> 0,05$	- 0,035	$> 0,05$

Примітки: r – коефіцієнт кореляції; p – достовірність різниці.



Рівень sICAM-1 у курців, хворих на ХОЗЛ, мав виражену тенденцію до підвищення у порівнянні з показником у групі контролю (табл. 5). Ці дані були підтверджені й значеннями середнього геометричного. Щодо статі, у хворих на ХОЗЛ чоловіків рівень маркера був на 45,7 % вищим за такий у здорових чоловіків, тоді як у хворих жінок – практично не відрізнявся від показника у жінок контрольної групи.

Таблиця 5  
Рівні sICAM-1 у курців, хворих на ХОЗЛ

Підгрупи обстежених	Рівень маркера (нг/мл)		Достовірність різниці середніх (р)
	M ± m	Мгеом.	
Курці, хворі на ХОЗЛ (n=64), у тому числі: чоловіки (n=56) жінки (n=8)	512,7 ± 40,0 502,7 ± 40,5 582,5 ± 155,8	424,3 420,6 451,0	$p_{0-ж} > 0,05$ $p_{чк-жч} \square \mathbf{0,05}$ $p_{жж-жж} > 0,05$ $p_{чж-жж} > 0,05$
Контрольна група (n=18): чоловіки (n=10) жінки (n=8)	415,6 ± 49,0 345,0 ± 55,2 503,8 ± 78,9	364,2 298,5 467,1	$p_{жж-жж} > 0,05$

За даними кореляційного аналізу рівень sICAM-1 мав прямий зв'язок з тривалістю тютюнопаління та з індексом «пачка/рік» у хворих на ХОЗЛ жінок. У чоловіків кореляційних зв'язків між зазначеними показниками виявлено не було (табл. 6).

Таблиця 6  
Параметри кореляційних зв'язків між сироватковим рівнем sICAM-1 та параметрами фактору тютюнопаління у хворих на ХОЗЛ

Підгрупи обстежених	sICAM-1 та початок паління (роки)		sICAM-1 та тривалість паління (роки)		sICAM-1 та індекс «пачка/рік»	
	r	p	r	p	r	p
Курці, хворі на ХОЗЛ (n=64), в тому числі: чоловіки (n=56) жінки (n=8)	- 0,085 - 0,091 - 0,093	> 0,05 > 0,05 > 0,05	0,036 0,011 <b>0,358</b>	> 0,05 > 0,05 > 0,05	0,013 - 0,056 <b>0,640</b>	> 0,05 > 0,05 <b>= 0,087</b>

**Примітки:** r – коефіцієнт кореляції; p – достовірність різниці.

Таким чином, отримані результати дослідження дозволили зробити наступні висновки:

1) у курців, хворих на ХОЗЛ, у стабільну фазу патологічного процесу відмічається зниження сироваткового рівня TNF-α та підвищення рівня sICAM-1 при відносно стабільному рівні GM-CSF;

2) на зниження сироваткового рівня TNF-α у чоловіків, хворих на ХОЗЛ, може впливати підвищення індексу «пачка/рік», що відображає існування додаткових механізмів формування у них імунної недостатності;

3) найбільш імовірно, у курців, хворих на ХОЗЛ, існують гендерні механізми цитокинової регуляції формування хронічного системного запалення.

### Література

- Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 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.
- Парсонс П.Э., Хеффнер Д.Э. Секреты пульмонологии. Перевод с англ. Под общей редакцией О.Ф.Колодкиной. – М., МЕДпресс-информ, 2004. – 647 с.
- Agusti A.G.N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – Vol. 2. – P. 367–370.
- Eid A.A. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease / Eid A.A., Ionescu A.A., Nixon L.S. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P. 1414–1418.
- Kalra R. Effects of cigarette smoke on immune response: chronic exposure to cigarette smoke impairs antigen-mediated signaling in T cells and depletes IP<sub>3</sub>-sensitive Ca<sup>2+</sup> stores / Kalra R., Singh S.P., Savage S.M. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2000. – Vol. 293. – P. 166–171.
- Oudijk E.J., Lammers J.W., Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22, Suppl. 22. – P. 5–13.
- Sopori M.L., Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke // J. Neuroimmunol. – 1998. – Vol. 83. – P. 148–156.
- 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., Creutzberg E.C., Schols A.M. Systemic effects in COPD // Chest. – 2002. – Vol. 121 (5 Suppl.). – P. 127S–130S.
- 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**

**THE FEATURES OF CYTOKINIC REGULATION OF CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATORY STATE IN SMOKERS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Konopkina L.I.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, chronic systemic inflammatory state, markers, tobaccosmoking.

As the systemic inflammatory state is the basis of systemic effects in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients, and the tobaccosmoking is a main exogenic risk factor of the formation of this pathology, we studied the influence of smoking on the cytokinic regulation of inflammatory state in smokers male and female with COPD. We determined the correlations between serum levels on tumor-necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), granulocyte macrophage colony-stimulation factor (GM-CSF) and soluble intercellular adhesion molecule (sICAM-1), on the one hand, and beginning of smoking, duration and index «pack/years», on the other hand. The gender features of the cytokinic regulation in COPD patients were determined.

Dnepropetrovsk State Medical Academy, Dnepropetrovsk

*Матеріал надійшов до редакції 2.12.08.*

© Литвиненко Б.В.  
УДК 616.5-006.04-07

## БАЗАЛЬНОКЛІТИННИЙ РАК ШКІРИ – НОВИЙ МЕТОД ПОКРАЩЕННЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ

**Литвиненко Б.В.**

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»

*Базальноклеточная карцинома кожи (БКК) является самой частой опухолью, которая встречается у человека. БКК характеризуется аномальным ростом эпидермальных кератиноцитов, в форме медленно-развивающейся злокачественной неоплазмы волосяного фолликула. Нами обследовано 17 пациентов с разными формами БКК, определены характерные дерматоскопические критерии и частота их выявления. Доказана необходимость использования дерматоскопии в качестве неинвазивного диагностического метода, что позволяет установить диагноз БКК на ранних стадиях.*

**Ключевые слова:** базальноклеточная карцинома кожи, дерматоскопия, ранняя диагностика.

Захворюваність на рак шкіри різко зросла за останні десятиріччя. В теперішній час щорічно у світі реєструється приблизно від 2-х до 3-х мільйонів випадків захворюваності на немеланомні раки шкіри (НМРШ) та близько 132000 випадків меланоми шкіри. Кожна третя первинно виявлена пухлина є пухлиною шкіри. По даним Міжнародного фонду раку шкіри ризик захворювання серед представників європеїдної раси становить 1 до 5. До такого зростання рівня ризику захворюваності на раки шкіри за останні роки призвели ряд факторів, такі як погіршення озонового шару, збільшення часу перебування людей на сонці та збільшення випадків сонячних опіків, особливо в дитячому віці [1].

Базальноклітинна карцинома (базаліома, БКК), плоскоклітинна карцинома (ПКК) та меланома шкіри є трьома різновидами злоякісних пухлин шкіри. Базальноклітинну та плоскоклітинну карциному часто об'єднують терміном немеланомні раки шкіри [2]. На НМРШ припадає близько 90% випадків раку шкіри [3] та кількість нових випадків прогресивно збільшується у більшості європейських країн [4,5], а на долю базальноклітинної карциноми припадає 75% відсотків усіх випадків раків шкіри.

БКК характеризується аномальним ростом епідермальних кератиноцитів, що розміщені одразу над базальною мембраною, у формі повільноплинної злоякісної неоплазми волосяного фолікула. Це визначення найбільш точно відповідає сучасним уявленням про патогенез цього захворювання [6].

Як і більшість дерматологічних утворень, базальноклітинний рак шкіри може бути діагностовано клінічно. Однак, хоча ураження шкіри при БКК і мають доволі типові характеристики, клінічна картина може сильно відрізнятися. Остаточний діагноз БКК ставиться тільки після висновку патоморфолога. На відміну від ПКК, БКК не мають відомих утворень-прекурсорів та виникають *de novo*. Існує декілька підтипів базальноклітинної карциноми і всі вони виникають в своїй більшості на шкірі, вкритій волоссям і майже ніколи не виникають на слизових оболонках. Виникає у дорослих, однак було описано декілька випадків базальноклітинного раку шкіри і у дітей. БКК, в цілому, метастазує дуже рідко, у деяких великих ретроспективних

дослідженнях рівень метастазування був на рівні між 0.0028 [6] і 0,1% [7].

В останні 10 років все більшого значення у диференціальній діагностиці утворень шкіри та ранній діагностиці раків шкіри відіграє метод дерматоскопії у різних модифікаціях. За допомогою даного методу можливо встановити діагноз БКК, ПКК та меланоми шкіри на ранніх стадіях.

Дерматоскопія або епілюмінісцентна мікроскопія це неінвазивний діагностичний метод, який дозволяє за допомогою імерсійного масла або поляризованого світла візуалізувати субповерхневі шари шкіри. Це дає можливість виділити додаткові об'єктивні критерії для діагностики пігментних утворень шкіри [9].

Дослідження виконується за допомогою дерматоскопа (епіскопа, епілюмінісцентного мікроскопа). На шкіру в ділянці утворення наноситься невелика кількість імерсійного масла після чого дерматоскоп притискається контактної пластиною до епідермісу. Імерсійна рідина змачує епідерміс та зменшує відбивання світла від корнеального шару епідермісу, що дає можливість світловим променям проникати крізь епідерміс до ретикулярного шару дерми. Світло відбивається від структурних елементів невуса і досліднику візуалізується чітке зображення пігментного утворення [10].

### Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилось 17 пацієнтів (10 чоловіків та 7 жінок) в віці від 32 до 83 років із базальноклітинними карциномами різної форми і локалізації.

Для проведення дерматоскопічного дослідження нами використовувалась цифрова дерматоскопічна система, що складалась із дерматоскопу Delta 20 (виробництва німецької фірми Heine Optotechnik), цифрового фотоапарату Canon A95, набору фото кілець Canon. Отримані цифрові дерматоскопічні зображення оброблялись на персональному комп'ютері Pentium IV 2.2GHz. При оцінці дерматоскопічного зображення ми враховували наступні показники: найбільший діаметр утворення, периметр, площа, ступінь асиметрії, нерівномірність границь, специфічні дерматоскопічні критерії.

## Результати та їх обговорення

Розподіл хворих за формами БКК представлений у таблиці 1.

Таблиця 1.  
Розподіл хворих за типом БКК

Тип базальноклітинної карциноми	Кількість хворих
Поверхнева форма	2
Нодулярна форма	5
Пігментна форма	8
Склероподібна форма	1
Інфільтративна форма	1

Поверхнева форма БКК найбільш часто зустрічається на тулубі та кінцівках. Клінічно представлена плоским утворенням рожево-червоного кольору з множинними лусочками на поверхні та незначним виразкуванням. Поверхнева форма БКК збільшується ексцентрично та може нанести значне пошкодження м'яким тканинам, якщо залишиться без лікування. Нодулярна форма є найбільш частою формою БКК та зазвичай виникає на шиї та голові. Клінічно представлені рожевими або червоними папулами та мають телеангіоектазії. Ця форма БКК має дуже повільний ріст, але може уражати більш глибокі структури, що особливо небезпечно в ділянці лиця. Пігментна форма БКК має коричневий, чорний, або сіро-синій колір та зустрічається у всіх анатомічних ділянках. Ця форма БКК найбільш складна у диференційній діагностиці, оскільки може бути сплутана із пігментним невусом, меланомою, пігментованим себорейним кератозом або хворобою Бовена. Склероподібна форма БКК зустрічається доволі рідко, представлена білим або рожевим п'ятном та може виглядати як ніжний рубець. Характеризується більш агресивним ростом та має високий відсоток рецидивів.

При дерматоскопічному дослідженні ми знаходили наступні дерматоскопічні ознаки: деревоподібні розгалужені судини, ознака "кленового листа", ознака "спиць у колесі", множинні сіро-голубі глобули, виразкування. Частота визначення цих ознак представлена в таблиці 2.

Таблиця 2  
Частота визначення специфічних дерматоскопічних ознак при БКК

Характерна дерматоскопічна ознака	Частота (%)
Деревоподібні розгалужені судини	82,35%
Ознака "кленового листа"	23,53%
Ознака "спиць у колесі"	17,65%
Множинні сіро-голубі глобули	58,82%
Виразкування	41,18%

При відсутності чіткої пігментної мережі та наявності хоча б одного із наведених вище дерматоскопічних критеріїв утворення повинно розглядатись як базальноклітинна карцинома, що потребує видалення утворення та встановлення заключного патогістологічного діагнозу.

Таким чином, використання дерматоскопії є доцільним і необхідним методом ранньої діагностики базальноклітинної карциноми шкіри та диференційної діагностики інших пігментних утворень шкіри.

## Література

1. Інформація з сайту Всесвітньої організації охорони здоров'я (<http://www.who.int>).
2. Armstrong BK, Kricke A. The epidemiology of UV induced skin cancer. //J Photochem Photobiol B. – 2001. Vol. 63. P. 8–18.
3. Garner KL, Rodney WM. Basal and squamous cell carcinoma. //Prim Care. – 2000. Vol. 27(2). – P. 447–458.
4. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. //Arch Dermatol. – 1995. Vol.131(2). – P. 157–163.
5. Davies TW, Treasure FP, Welch AA, et al. Diet and basal cell skin cancer: results from the EPIC–Norfolk cohort. //Br J Dermatol. – 2002. Vol.146(6). – P.1017–1022.
6. Kruger K, Blume-Peytavi U, Orfanos CE. Basal cell carcinoma possibly originates from the outer root sheath and/or the bulge region of the vellus hair follicle. //Arch Dermatol Res. –1999. – Vol.291(5). – P. 253–259.
7. Paver K, Poyzer K. The incidence of basal cell carcinoma and their metastases in Australia and New Zealand. //Australas J Dermatol. – 1973. – Vol.14. – P. 53.
8. Von Domarus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. //J Am Acad Dermatol. – 1984. – Vol.10. – P. 1043–1060.
9. Soyer HP, Braun RP, Argenziano G. Dermoscopy coming of age // Dermatology. – 2006. – Vol.212(3). – P.266–7.
10. Zalaudek I. Dermoscopy subpatterns of nonpigmented skin tumors // Arch Dermatol. – 2005 Apr. – Vol.141(4). – P.532.

## Summary

### BASAL CELL CARCINOMA OF SKIN – NEW METHOD OF IMPROVEMENT OF EARLY DIAGNOSTICS

Litvinenko B.V.

**Key words:** basal cell carcinoma, dermoscopic, early diagnostics.

Basal cell carcinoma (BCC) is a nonmelanoma skin cancer and is the most common type of cancer in humans worldwide. BCC is the indolent malignant neoplasm of the hair follicle and emerges from keratinocyte stem cells in hair follicles. We have examined 17 patients with the different BCC subtypes and identified most prominent dermoscopic findings as well as their occurrence rate. We proved the use of dermoscopy for early diagnosis of BCC as the most appropriate non-invasive diagnostic tool.

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

Матеріал надійшов до редакції 26.11.08.

## ПРОБЛЕМИ СТОМАТОЛОГІЇ

© Дворник В. М.

УДК [616.314-007+616.314.25/.26] -76

### РЕЗУЛЬТАТИ ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ТА ХАРАКТЕР АДАПТАЦІЇ ДО ПРОТЕЗІВ ПРИ ЧАСТКОВІЙ АДЕНТІЇ ЗІ ЗНИЖЕННЯМ ВИСОТИ ПРИКУСУ

**Дворник В. М.**

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія"

*В работе представлены отдаленные результаты ортопедической реабилитации пациентов с частичной адентией и потерей зубов-антагонистов, осложненной снижением высоты прикуса. Полученные данные клинических и электромиографических методов исследования свидетельствуют о полной адаптации к конструкциям частичных съемных пластиночных протезов и новой высоте прикуса, а данные компьютерного анализа и качественной оценки электромиографических записей являются конкретными признаками такой адаптации и совершенной регуляции мышечной деятельности.*

**Ключевые слова:** частичная потеря зубов, снижающийся прикус, частичные съемные протезы, электромиография.

Однією з причин порушення функціональної рівноваги жувальної системи є часткова втрата зубів. Поява дефектів порушує морфологічну єдність зубного ряду, веде до функціональної дисгармонії рефлекторних систем, зниження висоти прикусу та дисфункції жувального апарату в цілому з комплексом естетичних, фонетичних та функціональних порушень [3,4,5].

Клінічна картина часткової адентії залежить від величини та топографії дефекту, кількості антагонуючих пар зубів, давності втрати зубів, віку пацієнта, реактивності організму, наявності супутніх захворювань та ін. [1,2].

Всі види патології жувальної системи одночасно зі змінами структури в більшому чи меншому ступені порушують і функцію, ступінь зміни якої знаходиться в залежності від стану компенсаторних механізмів, тривалості дії подразника, здатності до адаптації при підвищеному оклюзійному навантаженні, швидкості перебудови рефлексів жувальної системи та реактивності організму в цілому.

Мета дослідження. Враховуючи вищесказане, ми поставили собі за мету вивчити характер адаптації до протезів, які відновлюють висоту прикусу у хворих з частковою адентією та втратою зубів-антагоністів у віддалені терміни.

#### Матеріали та методи дослідження

З метою визначення характеру адаптації до знімних конструкцій протезів нами проведено обстеження та лікування 33 осіб з втратою зубів-антагоністів до лікування та 16 осіб через 1 рік після ортопедичного лікування.

Ортопедичне лікування полягало у виготовленні часткових знімних пластинкових протезів, за допомо-

гою яких одночасно відновлювалась висота прикусу.

Обстеження хворих проводили відповідно до визначеної схеми обстеження: з'ясування скарг та анамнезу, огляд обличчя і порожнини рота, визначення оптимальної висоти роз'єднання прикусу. Висоту нижньої третини, центральної оклюзії та висоту роз'єднання прикусу визначали за допомогою пристрою для визначення міжальвеолярної висоти власної конструкції (деклараційний патент на винахід №14708). За необхідності встановлення оптимальних параметрів висоти роз'єднання прикусу проводили МРТ-дослідження. Функцію жування вивчали за допомогою електроміографічних досліджень жувальних м'язів, в ході яких нами отримано 196 електроміограм.

#### Результати та їх обговорення

Результати протезування та характер адаптації до протезів перевірені нами у 16 хворих, які з'явилися за викликом через один рік користування частковими знімними пластинковими протезами з відновленням втраченої висоти.

Скарги пацієнтів в перші дні користування протезами зводилися до відчуття дискомфорту в порожнині рота, незначної болісності слизової оболонки, переважно нижньої щелепи. Проведені корекції часткових знімних пластинкових протезів усували перераховані скарги та сприяли швидкому звиканню до протезів.

В кінці першого року користування частковими знімними пластинковими протезами з відновленням висоти прикусу всі пацієнти повністю адаптувалися до конструкцій протезів, що характеризувалось відсутністю скарг, відновленням естетики, покращенням функ-



ції жування та підтверджується результатами електроміографічних досліджень.

Після проведеного порівняльного аналізу отриманих електроміограм, слід зазначити, що через 1 рік після ортопедичного лікування в стані відносного фізіологічного спокою нижньої щелепи біоелектрична активність жувальних м'язів не реєструється і представлена на електроміограмі у вигляді ізометричної лінії.

При аналізі характеру отриманих записів у пробі "вольове стиснення щелеп" відмічено моментальне включення великої кількості моторних одиниць в процес збудження.

При порівнянні електроміограм, отриманих в цей період, з раніше записаними та міограмами інтактного жувального апарату, відмічається достатньо виражена тенденція до нормалізації акту жування (рис. 1, рис. 2, рис.3).

При виконанні проби "довільне жування" електроміографічні записи характеризуються різко вираженою розчленованістю структури, тобто чергуванням "залпів" активності з періодами відносного біоелектричного спокою, достатньо рівномірним насиченням залпів активності та високоамплітудними коливаннями біопотенціалів жувальних м'язів. Чітко відслідковується рефлексорна зміна боків жування протягом одного жувального періоду (рис. 4, рис. 5, рис. 6).

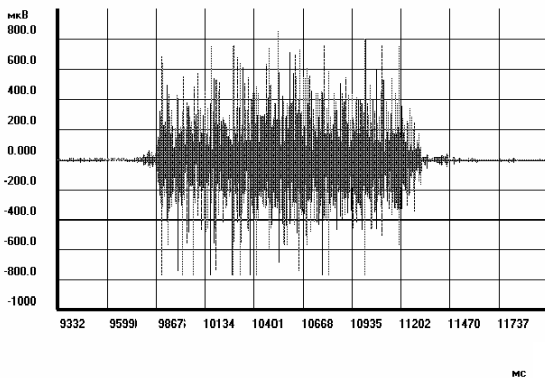


Рис. 1. Електроміограма інтактного зубного ряду. Максимальне стиснення щелеп.

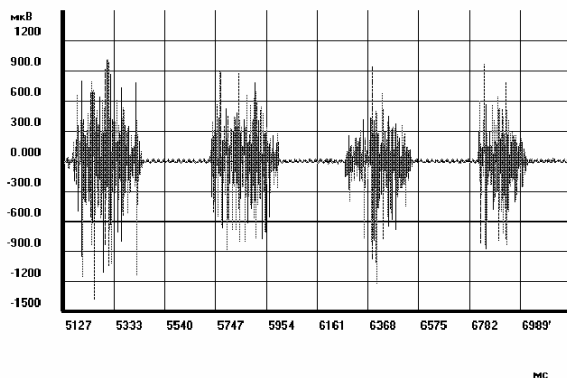


Рис. 2. Електроміограма інтактного зубного ряду. Довільне жування

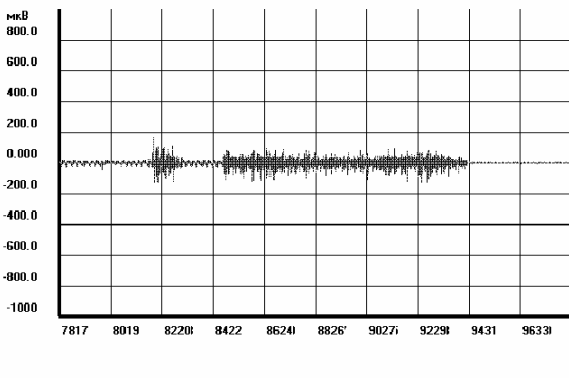


Рис. 3. Ділянки випадіння біопотенціалів під час стиснення щелеп у обстежених хворих до лікування.

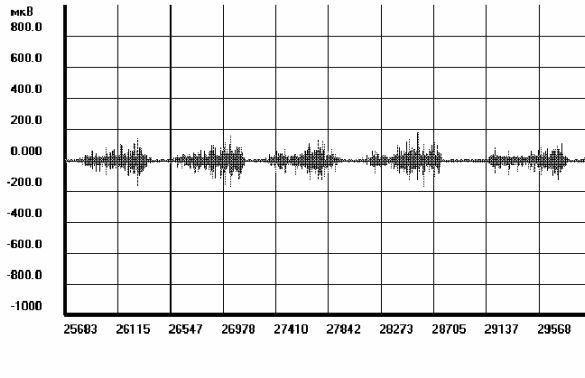


Рис. 4.Порушення структури електроміографічних записів під час довільного жування у хворих до лікування.

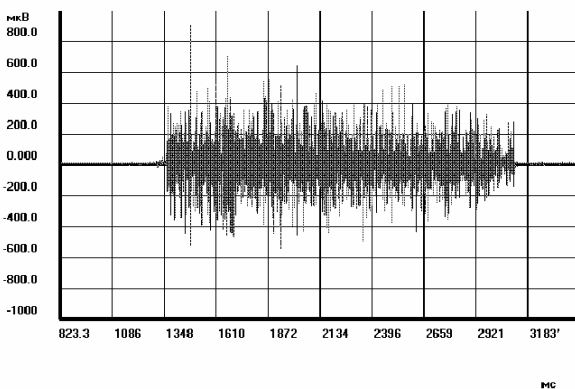


Рис. 5.Електроміограма хворого через 1 рік після ортопедичного лікування. Стиснення щелеп.

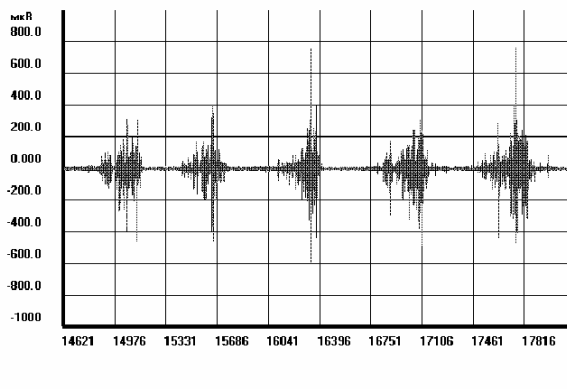


Рис. 6. Електроміограма хворого через 1 рік після ортопедичного лікування. Довільне жування.

Кількісна комп'ютерна обробка електроміограм через 1 рік після ортопедичного лікування з роз'єднанням прикусу виявила наступні величини параметрів електричної активності жувальних м'язів, представлених в таблиці 1.

Аналізуючи отримані дані, можна говорити, що через 1 рік після відновлення втраченої висоти прикусу всередині кожного циклу проходить перерозподіл співвідношень між збудними і гальмівними процесами за рахунок зменшення тривалості спокою на фоні сталого періоду активності. Так, тривалість одного динамічного циклу складає 565-600 мс проти 760-780 мс до лікування.

Звертає на себе увагу помітне зниження коефіцієнта "К", який характеризує збудні та гальмівні процеси в жувальних м'язах. Якщо у осіб з інтактними зубними рядами він складає 1,09, у обстежених до лікування – 2,56, то через 1 рік значення коефіцієнта "К" = 1,58.

### Висновки

Таким чином, результати ортопедичного лікування, за допомогою якого проведено відновлення втрачених розмірів висоти прикусу та активація умовно-

безумовних харчових рухових рефлексів, а також якісна та кількісна характеристика електроміографічних записів через 1 рік після проведеного ортопедичного лікування свідчать про повне завершення адаптаційних процесів та закріплення стійкого динамічного стереотипу акту жування.

### Література

1. Біда В.І. Особливості клінічного перебігу часткової втрати зубів та її ускладнення // Вісник стоматології. – 2000. - №5. – С. 78-79.
2. Біда В. І. Деякі аспекти етіології та патогенезу зубощелепної системи при зниженні висоти прикусу // Український стоматологічний альманах. – 2001. - № 6.- С. 56-58.
3. Колос Г. А. Изменения зубных рядов после частичной потери зубов: Автореф. дис... к.мед.н.: 14.00.21. – Москва, 1986. – 15 с.
4. Онищенко В.С., Беда В.И. Частичная потеря зубов как фактор риска снижения высоты прикуса // Современная стоматология. – 1999. – № 4(8). – С. 44-46.
5. Шарова Т.В., Рогожников Г.И., Сидоренко И.В. Факторы нарушения окклюзии и методы ее нормализации. – Пермь: Кн. изд-во, 1990. – 447 с.

### Summary

#### RESULTS OF ORTHOPEDIC TREATMENT AND CHARACTER OF ADAPTATION TO PROSTHESES AT THE PARTIAL ADENTIA WITH DESCENDING OCCLUSION

Dvornik V.N.

**Key words.** Partial loss of a teeth; a descending occlusion; partial demountable prostheses; an electromyography.

In work the long-term results of an orthopedic rehabilitation of patients with a partial adentia and the loss of the teeth - antagonists complicated with descending occlusion are submitted. The received data clinical and electromyographyc research methods testify complete adaptation to designs partial demountable laminar dental prosthesis and new height of an occlusion, and the data of the computer analysis and quality standard electromyographyc records are concrete attributies of such adaptation and the perfect regulation of muscular activity.

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

*Матеріал надійшов до редакції 2.10.08.*

© Девдера О.І., Нідзельський М.Я., Цебржинський О.І.  
УДК: 616.314-76-77:615.28

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ОЧИЩЕННЯ І ДЕЗИНФЕКЦІЯ ЗУБНИХ ПРОТЕЗІВ В КЛІНІЧНИХ УМОВАХ

**Девдера О.І., Нідзельський М.Я., Цебржинський О.І.**

Луганський державний медичний університет, м. Луганськ,  
Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава  
Миколаївський державний університет ім. В.А. Сухомлинського м. Миколаїв

*Полученные данные свидетельствуют, что с увеличением сроков пользования съёмными протезами, изготовленными из акриловых пластмасс, их гигиеническое состояние заметно ухудшается. Ежедневное использование 2% анионоактивного водного раствора лауритсульфата, на протяжении 30 дней свидетельствуют о его высокой дезадгезивной активности. Разработан эффективный режим дезинфекции зубных протезов 2% анионоактивным водным раствором лауритсульфата натрия при котором число обсеменения бактериями значительно сокращается.*

**Ключевые слова:** дезинфекция, детергент, съёмные зубные протезы.

Проблема дезинфекції зубних протезів виникла на початку 70 років в кінці минулого століття [1,2]. За цей період було запропоновано значна кількість засобів [3,4,5,6,7,8,9,10]. Недолік їх заключається в тому, що вони недостатньо впливають на мікроорганізми в важкодоступних місцях протезу. Ефективність їх знижується із-за наявності на протезах органічного шару [11], а відсутність дезадгезивних властивостей запропонованих засобів спонукає лікарів рекомендувати механічну очистку протезів. Основну роль в утворенні зубного нальоту відводиться наявності на протезах ретенційних пунктів та шорховатості, що на думку Н.П. Сисоева (1991) [12] знаходиться в прямій залежності від якості поліровки протезів. Покращенню гігієнічного стану протезу в сучасних умовах має 2 напрямки: 1—удосконалення матеріалів, які застосовуються при виготовленні протезів, 2—розробка гігієнічних засобів очистки протезів.

З цією метою нами досліджено 2% аніоноактивний водний розчин лауритсульфату натрію ( $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ ) для виявлення його дезадгезивного ефекту в відношенні зубних відкладень на базисній пластмасі та дезинфікуючу дію по знешкодженню мікроорганізмів протезів. Для порівняльної оцінки паралельно нами були вивчені ефективність іншої речовини—ЛакалутДент (arcam GmbH, Оберкарх, Німеччина).

Детергенти — це синтетичні речовини, які володіють високою поверхневою активністю, дезинфікуючою і розчинюючою дією органічних сполук. В водних розчинах детергентів, завдяки силам міжмолекулярного протягування, проходить асоціація молекул з утворенням міцел. Міцелярним розчинам властиві підвищення розчинності вуглеводнів, а також здатність вимивання органічних речовин у водні розчини. Висока поверхнева активність спонукає їх до розчину білків, ліпідів, каротиноїдів, а також здатність викликати дисоціацію білкових комплексів, інактивувати віруси, бактеріальні токсини, викликати гемолиз завдяки потужній бактерицидній дії вони широко застосовуються для приготування дезинфікуючих і бактерицидних препаратів. Таким чином, запропонований спосіб очи-

стки протезів обґрунтований на здатності детергентів володіти дезинфікуючою і розчинною дією.

### Матеріали та методи дослідження

З метою вивчення клінічного ефекту 2% аніоноактивного водного розчину лауритсульфату натрію нами досліджено 81 знімний протез у 52 пацієнтів серед яких було 28 жінок та 24 чоловіка. Вік пацієнтів 48–65 років. Гігієнічний індекс складав  $0,4 \pm 0,12$ . Термін користування протезами від 2 до 6 років. Зі слів пацієнтів 36 із них регулярного застосовували для чищення протезів зубні пасти, туалетне мило. В окремих випадках у частини протезоносіїв на протезах спостерігались зубні відкладення. Тому перед початком клінічних спостережень старі протези ретельно полірувались, а в інших випадках виготовлялись нові. Пацієнтів було розділено на дві групи за способом очищення протезів. Першій групі пацієнтів рекомендували користуватись комерційним засобом „ЛакалутДент” (arcam GmbH, Оберкарх, Німеччина), другій групі пацієнтів рекомендували занурювати протези в 2 % аніоноактивний водний розчин лауритсульфат натрію. Експозиція у всіх випадках, складала 30 хвилин. Огляд проводився через 7, 30 діб. Контроль гігієнічного стану протезу проводили за допомогою Індекса гігієни Н.І. Бернадцької (1999) [13].

### Результати та їх обговорення

При огляді знімних протезів у пацієнтів, які регулярно проводять догляд за протезами індекс гігієни в середньому складав  $0,4 \pm 0,05\%$ . При терміні користування протезами 2 роки. У інших пацієнтів гігієнічний індекс складав  $0,85 \pm 0,03\%$ . Термін користування протезами в цієї групи був в середньому  $5,8 \pm 1,3$  року. Необхідно відмітити, що на протезах були виявлена пігментація та покриті вони м'яким нальотом.

Отримані результати свідчать, що із збільшенням терміну користування протезами їх гігієнічний стан значно погіршується, не дивлячись на те, що пацієнти проводили догляд за протезами. Після ретельної механічної обробки цих протезів і розділення їх на групи по виду очищаючої речовини через 7 і 30 діб повторно виявляли гігієнічний індекс. При регулярному викори-

станні очищаючого комерційного засобу „ЛакалутДент” (арсам Gmb.H.Оберкарх, Німеччина) на 7 добу щільних зубних відкладень не виявлено, однак у 3 пацієнтів на внутрішній поверхні протезу утворився м'який слизкий наліт. Гігієнічний індекс у цієї групи пацієнтів визначався в межах,  $0,19 \pm 0,04$ . При застосуванні 2% аніонактивного водного розчину лауритсульфат натрію гігієнічний індекс склав  $0,20 \pm 0,05$ .

На 30 добу спостереження пацієнтів, які користувались розчином „ЛакалутДент” (арсам Gmb.H.Оберкарх, Німеччина) у 5 хворих на протезах відмічено щільний пігментований наліт, який вдалося зняти лише за рахунок механічної очистки, тобто методом полірування, гігієнічний індекс збільшився і становив  $0,25 \pm 0,02$ . При застосуванні 2% аніонактивного водного розчину лауритсульфат натрію на 30 добу гігієнічний індекс складав  $0,21 \pm 0,03$ . Виявлений пігментований наліт, що відмічався у 3 пацієнтів був м'який і легко видалявся щіткою.

Таким чином, отримані результати свідчать про значний дезадгезивний ефект 2% аніонактивного водного розчину лауритсульфат натрію порівнюючи з комерційним засобом „ЛакалутДент” (арсам Gmb.H.Оберкарх, Німеччина). Клініко-лабораторні дослідження проведені нами по виявленню мікроорганізмів на протезах встановили їх значну кількість навіть при регулярному і очищенні. У здорових людей ця кількість мікроорганізмів не представляє великої небезпеки, в той же час у пацієнтів із ослабленою імунною системою і супутньою патологією навіть незначна їх кількість може викликати запальні процеси. Окрім цього, необхідно розробити ефективний і доступний вітчизняний метод дезинфекції протезів, які поступають до лікаря на корекцію.

З цією метою ми вирішили вивчити ефективність знешкодження мікроорганізмів протезів на 2% аніонактивним водним розчином лауритсульфат натрію і порівняти його з можливостями комерційного засобу, який існує на нашому ринку „ЛакалутДент” (арсам Gmb.H.Оберкарх, Німеччина).

Після експериментального дослідження вирулетної, бактерицидної і фунгіцидної ефективності 2% аніонактивного водного розчину лауритсульфат натрію нами розроблений ефективний режим дезинфекції яким провели їх апробацію в стоматологічній поліклініці УВД м. Луганськ. Дослідження проводились на протезах 53 пацієнтів віком 50-70 років, серед яких були 30 жінок і 23 чоловіка. Пацієнти користувались 25 – повними знімними протезами, 28 – частковими знімними протезами.

Всі протези були розділені на 2 групи за способом дезинфекції. Перед дезинфекцією протези промивали струєю проточної води терміном 1 хвилини зі швидкістю 35 мл/хв. Протези 1 групи занурювали в комерційний розчин ЛакалутДент (арсам Gmb.H.Оберкарх, Німеччина) на 10 хвилин. Протези другої групи в 2% розчин аніонактивного лауритсульфат натрію на 10 хвилин. Перед дезинфекцією диском із фільтрувального паперу брали мазки з зовнішньої та внутрішньої поверхонь протезів щелеп (проекції піднебінного торуса), а з протезів нижньої щелепи в області проекції щелепно-під'язичного торуса. Окрім цього, мазки брали в трьох пришийкових областях. Для взяття мазків з протезів використовували методику Г.А. Шальнової (1962).

Диск прикладали до дослідженої ділянки, потім її переносили в стерильний бікс в якому знаходилось 5 мл стерильного фізіологічного розчину і стерильним скляним пестиком розтирали диск, забезпечуючи рівномірне емульгування всіх мікроорганізмів, які знаходилися у матеріалі. Стерильною піпеткою набирали 0,1 мл отриманої суспензії і виливали на поверхню підсушеного агарового середовища в чашку Петрі. Стерильним шпателем втирали рідину в поверхню середовища. Чашку поміщали в термостат на 1 добу при  $t 37^{\circ}\text{C}$ . Розрахунок кількості клітин, які виросли на  $1 \text{ мм}^2$  поверхні протезу, проводили за формулою:

$$V = n \times c / V_2$$

де  $n$ —число мікробів, які виросли на чашці;  $C$ —розведення;  $V_2$ — об'єм краплі (0,01 мл). Після дезинфекції для виявлення її ефективності промивали протез струйною проточною водою, брали мазок-відбиток описаним способом із тих же зон і здійснювали підрахунок.

Результати дослідження ефективності 2% аніонактивного водного розчину лауритсульфат натрію. Занурення протезів в розчин „ЛакалутДент” (арсам Gmb.H.Оберкарх, Німеччина) на 10 хвилин був виявлений ріст мікроорганізмів в середньому –  $11,3 \text{ м.к/мм}^2$  з одного протезу. Тоді як при застосуванні 2% водного розчину лауритсульфат натрію на 10 хвилин ріст мікроорганізмів був в середньому з 1 протеза  $8,5 \text{ м.к/мм}^2$ . При зануренні всіх знімних протезів в розчин „ЛакалутДент” (арсам Gmb.H.Оберкарх, Німеччина) та 2% аніонактивного водного розчину лауритсульфат натрію на 30 хвилин зростання бактерій на живильних середовищах не виявлено.

Таким чином, при оцінці гігієнічного стану протезів виявлено, що кількісне виявлення обсіменіння протезів в обох групах достовірної різниці не виявлено в середньому висівалось  $5,2 \times 10^4 \text{ м.к/мм}^2$ . Однак, істинне число бактерій на знімних протезах було більш значне, оскільки в отриманих серед них даних не включені мікроорганізми, знаходячись в глибоких порах акрилатів. Мікрофлора, яка наявна на протезі впливає не тільки місцево, але і в цілому на макроорганізм. Місцева дія обумовлена виділенням бактеріальних токсинів, які здатні розвивати запалення слизової оболонки. Під впливом токсинів знижується стійкість тканин протезного ложа до механічної дії протезу. З іншої сторони постійна присутність мікроорганізмів на протезах може викликати стан сенсibiлізації і привести до змін імунологічної реактивності організму. Враховуючи результати досліджень хворим необхідно рекомендувати гігієнічний догляд за протезами з метою профілактики стоматологічних захворювань і збільшення терміну користування протезами.

### Література

1. Edgerton M., Levine M.I. Characterization of acquired denture pellicle from healthy and stomatitis patients // J. of Prosthetic Dentistry- 1992.- Vol.68 (4).-P.683-691.
2. Рожко М.М., Неспрядько В.П. Ортопедична стоматологія: Підручник/Київ: Книга плюс, 2003.- 565с.
3. Лабунец В.А., Морозов І.Е., Новицький В.В. [та ін.] Методи підготовки тканин протезного ложа к протезированию съёмными пластиночными протезами// Вестник стоматологии.-2000.-№1.-С. 62-64.
4. Кузнецов ВВ. Залежність стану мікрофлори порожнини рота при користуванні 31111 від технології їх виготовлення //Вісник проблем біології і медицини.- 2002.- №3.- С.98-103.

5. Соколовська В.М. Підвищення якості полімерних матеріалів, що застосовуються в ортопедичній стоматології, шляхом удосконалення технології підготовки їх із застосуванням ультразвукової обробки//Матеріали III (X) з'їзду Асоціації стоматологів України.–Полтава, 2008.–С. 442.
6. Kulak Y., Arian A. Existence of *Candida albicans* and microorganisms in denture stomatitis patients // J. of Oral Rehabilitation.- 1997.- Vol. 24, №10.-P.788-790.
7. Улитовский СБ. Гигиена полости рта при наличии ортопедических конструкций // Новое в стоматологии.- 2000- №9.- С.58-62.
8. Полещук Л.Ф., Сысоев Н.П., Кривошей ЮС., Сарачан ТА. Оценка эффективности мирамистина и хлоргексидина для гигиены съемных зубных протезов // Актуальные вопросы теорет. и практич. медицины: Тр.Крымского мед.ин-та.- Симферополь, 1999.- С.269-272.
9. Пан Е.Г. Клинико-экспериментальное обоснование применения эластических пластмасс в пластиночных протезах при концевых дефектах зубных рядов на нижней челюсти: автореф.дис.на соискание науч. степени канд.мед.наук: спец. 14.01.21/Е.Г. Пан.–М., 1993.-26 с.
10. Coates A.I. Usage adhesives//J/Dent, 2000. -Vol. 28, №2. - P.137-140.
11. Савинова Е.М., Данилов П.И., Варвянский П.Ю. Микробная загрязненность съемных зубных протезов их пластмассы и способы их защиты//тезисы докл. 8-го Всесоюзного съезда стоматологов.–1988 год.
12. Сысоев Н.П. Покрытие базиса пластиночного протеза способом манетронного напыления/Сысоев Н.П//Стоматология.-1991.- №5.-С.62.
13. Бернадская Н.И. Количественная оценка гигиенического состояния полости рта и исследования твердых тканей зубов у лиц, пользующихся съемными протезами...Дис. канд.мед.наук до 12.14.-Омск, 1999.-194 с.

### Summary

#### CLEANING EFFICIENCY AND DISINFECTION OF DENTURES IN CLINICAL TERMS

Devdera O.I., Nidzel'skiy M.Ya., Cebrzhinskiy O.I.

**Key words:** disinfection, deterdents, remove dentures.

Information is got testify that with the increase of the term use by removable prosthetic appliances, made from acryl plastics, them the hygienical state is notably worsened. Daily use 2% anion-active water solution of lautylsufat, during 30 days testifies to his high desadgesiv activity. The effective mode of disinfection of dentures is developed 2% by anion-active water solution of lautylsufat sodium which the number of semination bacteria is considerably abbreviated at.

State medical university, Lugansk.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service,

Ukrainian Medical Stomatological Academia,

Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

*Матеріал надійшов до редакції 1.12.08.*



© Никонов А.Ю.

УДК 616.314 – 089.28 (615.465 + 615.464) – 07:6.31.092

## МЕТАЛЛОТОКСИКАЦИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ОРТОПЕДИЧЕСКИМИ КОНСТРУКЦИЯМИ: ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТИОТРИАЗОЛИНА

**Никонов А.Ю.**

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

*Досліджено динаміку біохімічних показників крові хворих з симптомокомплексом непереносимості до металевих зубних протезів при лікуванні за двома схемами: ацетилицистеїном та тіотріазоліном. Виявлено клінічну ефективність використання тіотріазоліну, який сприяє уникненню проявів патологічного процесу та запобігає видаленню ортопедичних конструкцій. Вплив тіотріазоліну на основні патогенетичні ланки порушень кисневого та кислотно-основного стану організму на фоні використання зубних протезів із корозостійкої сталі з захисним нітрид-титановим покриттям попереджує розвиток тканинної гіпоксії, метаболічного ацидозу й сприяє збереженню транскapілярного обміну.*

**Ключові слова:** металлотоксикація ортопедичними конструкціями; нітрид титану; біохімічні показники крові; тіотріазолін.

В настоящее время неоднозначность литературных сведений по вопросу токсичности стоматологических сплавов, содержащих тяжелые металлы никель, кобальт, хром, титан, обуславливает его актуальность. Данные клинических и лабораторных исследований показывают, что используемые в практике ортопедической стоматологии сплавы металлов оказывают выраженное общее и местное действие [3,8,14]. Так, люди, имеющие в полости рта металлические протезы и пломбы, нередко жалуются на появление металлического привкуса во рту, жжение, гипер- и гипосаливацию, нарушение вкусовой чувствительности и другие неприятные ощущения. Авторы [17] отмечают, в некоторых случаях после протезирования металлическими конструкциями возникают нарушения неврологического статуса (слабость, головокружение, раздражительность), а также нарушение функций органов желудочно-кишечного тракта.

Известно, что слюна является сильным электролитом (обладает высокой электропроводностью) благодаря наличию в ней ионов кальция, натрия, магния, хлора, брома, йода и других элементов [4]. Помещенные в полость рта сплавы, припои и адгезионные окислы при взаимодействии с другими металлами постепенно растворяются, из них высвобождаются токсические ионы металлов, которые вызывают различные реактивные состояния слизистой оболочки полости рта, а также, возможно, хроническую интоксикацию всего организма.

В отношении этиологии и патогенеза явлений непереносимости металлов в полости рта на современном этапе врачи-стоматологи [17, 18] различают следующие основные этиологические факторы заболевания. Чаще всего протезная непереносимость обусловлена токсичностью конструкционных металлов и аллергией к ним: при истирании и вымывании слюной ингредиентов металлических протезов и пломб образуются окислы и соли металлов, которые оказывают

влияние как на ткани полости рта, так и организм в целом [10]. Действием гальванических токов, возникающих между отдельными металлическими протезами и пломбами, также объясняются патологические симптомы в полости рта. Далее выделяют механическое раздражение (острые края протеза, давление), микробные раздражения (бактерии, грибы), нарушение иммунитета (возраст пациента, психический стресс, Diabetes mellitus тип 1, Вич-инфекция), психогенные факторы.

Исследуя проблему металлотоксикации ортопедических конструкций, безусловно, ученые обращают внимание на собственную токсичность входящих в данный сплав металлов. Так, известно, что никель (Ni) является одним из металлов, наиболее часто вызывающих контактную аллергию [16], он обладает иммунно-токсическим потенциалом [15]. Никель, является составной частью нержавеющей стали, применяемой для ортопедического лечения. В полости рта он корродирует под действием слюны, вызывая при этом аллергические реакции [2].

Разностороннее действие хрома (Cr) на организм человека (токсическое, аллергическое, канцерогенное) вынуждает предъявлять повышенные требования к его содержанию в питьевой воде и биологических средах, куда он может поступать из зубных протезов. Для зубного протезирования хром применяется в виде хромокобальтового, никельхромового и других сплавов. При наличии протезов из хромокобальтового сплава и нержавеющей стали увеличивается содержание хрома в слюне, крови, слизистых оболочках рта, при этом угнетается деятельность некоторых ферментов слюны, что расценивается как токсическое действие [2].

Титан (Ti) входит в состав нержавеющей стали для зубных протезов, к тому же нитрид-титана используется как защитное покрытие для них [7]. Поступающий в организм титан действует как механичес-

кий и химический раздражитель, образуя в тканях комплексные соединения с содержимым клеток [12].

Таким образом, в последние годы появились новые доказательства влияния тяжелых металлов и их соединений, широко используемых в ортопедической стоматологии, на гомеостаз организма.

Литературные данные и собственные исследования позволяют предположить, что одним из центральных звеньев патогенеза металлотоксикозов является нарушение прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, проявляющееся чрезмерной активацией свободнорадикальных процессов с последующим срывом регуляции перекисного окисления липидов (ПОЛ) и ингибированием активности антиоксидантной системы, ослаблением биоэнергетических процессов, окислительного фосфолирования и тканевого дыхания [9,11,13].

Перспективным направлением лекарственной коррекции состояний, обусловленных металлотоксикозом, в ортопедической стоматологии представляется включение в фармакотерапию мембранопротекторных средств с выраженной антиоксидантной активностью. Одним из таких препаратов является «Тиотриазолин» производства НПО «Галичфарм» или «Фарматон» (Украина). Экспериментальными исследованиями доказана его выраженная противовоспалительная и анаболитическая активность, которая способствует процессам регенерации клеток печени, свидетельствует о его антиоксидантной активности [6,1]. В клинике ортопедической стоматологии его использование изучено недостаточно.

Целью работы явилось выяснение эффективности применения тиотриазолина для предупреждения развития осложнений металлотоксикоза после ортопедического лечения зубов с использованием протезов из нержавеющей стали с защитным нитрид-титановым покрытием.

### Материалы и методы исследования

Проведены клиничко-лабораторные исследования у 42 больных, имевших явления непереносимости к металлическим включениям в полости рта (протезные стоматопатии) в виде зубных протезов из коррозионностойкой стали с защитным нитрид-титановым покрытием. Необходимо отметить, что нитрид-титановое покрытие является катодным по отношению к стали. Поэтому при малейшем механическом его повреждении возникает электрохимический процесс анодного растворения материала деталей несъемного стального протеза в полости рта пациента со всеми сопутствующими клиническими проявлениями гальваноза [3].

Среди больных было 18 мужчин и 24 женщины в возрасте от 27 до 45 лет, считающих себя соматически здоровыми. Больные были поровну распределены на 2 группы ( $n_1 = n_2 = 21$ ) нами также были обследованы 15 практически здоровых пациентов – добровольцев, никогда не пользовавшихся зубными металлическими протезами.

В качестве фармакопрофилактики и фармакотерапии на протяжении 21 суток одной группе больных назначался известный общепринятый препарат «Ацетилцистеин» по 0,6г 1 раз в сутки, а другой группе – антиоксидант и антигипоксикант «Тиотриазолин» по 0,1г 3 раза в сутки. До и после лечения у больных на ав-

томатическом полианализаторе «Cobas mira» фирмы «Гофман – Лярош» (Швейцария – Австрия) определяли следующие биохимические показатели крови: уровни билирубина; активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ); концентрации в сыворотке крови церулоплазмينا (ЦП) и трансферрина (ТФ); уровни сульфгидрильных групп (SH); концентрации малонового диальдегида (МДА). Данные показатели информируют о функциональном состоянии основных детоксикационных органов – печени, почек, селезенки, а также об интенсивности процессов перекисного окисления липидов в организме и активности антиоксидантной системы.

Статистическую обработку результатов исследования провели с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Использовались методы параметрической и непараметрической статистики, кластерного анализа [5].

### Результаты и их обсуждение

Из анамнеза установлена прямая зависимость между клиникой и наличием металлических протезов в полости рта, а также измененной реактивностью организма. Степень проявлений непереносимости конструкционных металлов существенно зависела от количества металлических включений и их разновидности. В процессе лечения пациентов с металлотоксическими проявлениями по двум схемам (ацетилцистеином и тиотриазолином) отмечено, что тиотриазолин имеет более широкий спектр лечебного действия. Так, под его влиянием большинство больных 2-й группы уже через 5-6 суток отмечали уменьшения жжения языка и явлений глоссалгии, показатели саливации приходили в норму, улучшалось общее состояние. Полное исчезновение клинических симптомов наблюдалось на 18-20 сутки у всех больных этой группы, что позволило избежать удаления ортопедических конструкций из полости рта. В первой группе пациентов, получавших ацетилцистеин, положительная динамика клинических проявлений металлотоксикоза была значительно менее заметной на протяжении данного периода лечения.

На первом этапе статистической обработки результатов предусматривался анализ показателей методами описательной статистики. Критерий нормальности Шапиро-Уилка показал, что лишь величины АсАТ, АлАТ и ЦП подчиняются нормальному закону распределения. Для описания их центральных тенденций использовали среднее  $\pm$  ошибка среднего, а для оставшейся 2/3 вариант определяли медиану, разброс оценивали верхним (75%-ный перцентиль) и нижним (25%-ный перцентиль) квартилями.

Перед проведением основного анализа была осуществлена проверка на однородность (по биохимическим показателям) групп пациентов, которым предполагалось назначать разные препараты. Для нормальных переменных использовали критерий Фишера (ANOVA), а для ненормальных вывод делали на основе непараметрических критериев Манна-Уитни и двухвыборочного теста Колмогорова-Смирнова. Как оказалось, имелись существенные отличия в обеих группах по показателям АсАТ и ТФ. Для получения достоверных значений анализа показателей до и после лечения группы были выравнены (сделаны однородными) по переменным АсАТ и ТФ с

помощью кластерного анализа. В результате для работы были отобраны 40 (вместо 42) наблюдений с неразличимостью центральных тенденций в двух группах пациентов.

Описательные статистики исследуемых биохимических показателей больных до лечения приведены в таблицах 1 и 2, где  $n$  - число пациентов в выборке,  $\bar{x}$  – среднее значение показателя,  $s_{\bar{x}}$  – ошибка среднего,  $S$  – стандартное отклонение, мед – медиана, кв – квартили (нижний и верхний), min – минимум, max – максимум.

Описательные статистики исследуемых показателей для двух групп пациентов после лечения приведены в таблицах 3 и 4.

Теперь для каждой группы пациентов, которым назначались различные препараты, исследовали динамику биохимических показателей до и после лечения. При сравнении показателей до и после лечения в случае их нормального распределения использовался Т-тест для зависимых выборок, а в случае ненормального закона распределения – его непараметрический аналог критерий Вилкоксона.

Так, для группы 1 пациентов, которым назначался ацетицистеин, после лечения значимо изменились (уменьшились) следующие показатели: общий билирубин ( $p=0,000364$ ), АлАТ ( $p=0,009563$ ), МДА ( $p=0,000120$ ) и ЦП ( $p=0,002126$ ).

Для группы 2 пациентов, которым назначался тиотриазолин, после лечения значимо изменились (уменьшились) следующие показатели: АсАТ ( $p=0,000057$ ), общий билирубин ( $p=0,000219$ ), АлАТ ( $p=0,000196$ ), МДА ( $p=0,000089$ ) и ЦП ( $p=0,000000$ ).

Нами был использован критерий Манна – Уитни для решения вопроса «Какие из показателей отличаются между группами после лечения соответственно ацетицистеином и тиотриазолином?». Установлено, что достоверные различия в значениях как результат воздействия данными лекарственными средствами имеют место у следующих биохимических показателей: содержание общего билирубина ( $p<0,0001$ ); уровни малонового диальдегида ( $p<1,3723E - 0,6$ ); церулоплазмина ( $p<1,6572E - 0,6$ ); активность АсАТ ( $p<0,0071$ ).

Изначальное увеличение (больные до лечения) показателя аланиновой трансаминазы, фермента, катализирующего обратимый перенос аминокислоты с аланина на L-кетоноглутаровую кислоту с образованием пирувата, свидетельствует о поражении печени и нарушении метаболических процессов в этом органе. Увеличение показателя аспарагиновой трансаминазы на фоне увеличения АлАТ, также, по-видимому, может свидетельствовать о поражении печеночных клеток токсического генеза, но также может быть свидетельством поражения сердечной мускулатуры.

Таблица 1  
Описательные статистики больных 1-ой группы до лечения

Показатель	$n$	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	$S$	minмед <sup>max</sup>	квмед <sup>кв</sup>
АсАТ	20	0,74±0,05	0,24	0,300,80 <sup>1,10</sup>	0,600,80 <sup>0,90</sup>
Общий билирубин	20	27,09±1,45	6,48	17,6027,20 <sup>43,30</sup>	20,9527,20 <sup>30,65</sup>
АлАТ	20	0,915±0,05	0,26	0,500,90 <sup>1,40</sup>	0,750,90 <sup>1,00</sup>
МДА	20	92,45±1,49	6,69	79,0094,05 <sup>100,00</sup>	87,5594,05 <sup>98,15</sup>
ЦП	20	38,07±0,42	1,91	33,4038,30 <sup>40,50</sup>	37,4038,30 <sup>39,50</sup>
ТФ	20	0,119±0,00	0,01	0,090,12 <sup>0,14</sup>	0,100,12 <sup>0,13</sup>
SH	20	1,21±0,04	0,16	0,901,20 <sup>1,40</sup>	1,101,20 <sup>1,35</sup>

Таблица 2  
Описательные статистики пациентов группы 2 до лечения

Показатель	$n$	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	$S$	minмед <sup>max</sup>	квмед <sup>кв</sup>
АсАТ	20	0,90±0,06	0,29	0,300,90 <sup>1,40</sup>	0,700,90 <sup>1,10</sup>
Общий билирубин	20	23,88±1,47	6,58	17,6021,40 <sup>44,50</sup>	19,5021,40 <sup>26,80</sup>
АлАТ	20	0,85±0,05	0,25	0,400,90 <sup>1,30</sup>	0,650,90 <sup>1,00</sup>
МДА	20	85,52±1,96	8,77	76,4090,45 <sup>101,50</sup>	81,7590,45 <sup>97,75</sup>
ЦП	20	38,04±0,52	2,32	33,4037,40 <sup>42,10</sup>	36,3537,40 <sup>40,10</sup>
ТФ	20	0,12±0,00	0,01	0,090,12 <sup>0,14</sup>	0,110,12 <sup>0,13</sup>
SH	20	1,20±0,04	0,19	0,901,20 <sup>1,50</sup>	1,001,20 <sup>1,40</sup>

Таблица 3  
Описательные статистики пациентов группы 1 после лечения

Показатель	$n$	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	$S$	minмед <sup>max</sup>	квмед <sup>кв</sup>
АсАТ	20	0,63±0,05	0,24	0,200,60 <sup>1,20</sup>	0,500,60 <sup>0,80</sup>
Общий билирубин	20	23,89±1,14	5,10	17,4023,50 <sup>37,50</sup>	19,2523,50 <sup>26,05</sup>
АлАТ	20	0,76±0,06	0,26	0,400,70 <sup>1,30</sup>	0,600,70 <sup>0,95</sup>
МДА	20	87,87±1,42	6,38	74,5090,25 <sup>97,20</sup>	81,5090,25 <sup>92,10</sup>
ЦП	20	34,90±0,79	3,57	29,6034,70 <sup>41,50</sup>	31,8034,70 <sup>38,10</sup>
ТФ	20	0,120±0,00	0,02	0,090,125 <sup>0,15</sup>	0,110,125 <sup>0,13</sup>
SH	20	1,23±0,03	0,13	1,001,25 <sup>1,40</sup>	1,201,25 <sup>1,30</sup>

Таблица 4  
Описательные статистики пациентов группы 2 после лечения

Показатель	n	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	S	minМед <sup>max</sup>	каМед <sup>кв</sup>
АсАТ	20	0,63±0,042	0,19	0,300,70 <sup>0,90</sup>	0,450,70 <sup>0,80</sup>
Общий билирубин	20	18,42±0,45	2,04	14,7018,00 <sup>23,20</sup>	17,1518,00 <sup>19,90</sup>
АлАТ	20	0,52±0,04	0,19	0,300,50 <sup>0,90</sup>	0,350,50 <sup>0,60</sup>
МДА	20	75,13±1,23	5,48	69,5073,35 <sup>89,00</sup>	71,3573,35 <sup>78,55</sup>
ЦП	20	28,85±0,57	2,55	24,2029,20 <sup>33,20</sup>	26,9529,20 <sup>30,60</sup>
ТФ	20	0,13±0,00	0,02	0,090,13 <sup>0,16</sup>	0,1150,13 <sup>0,14</sup>
SH	20	1,29±0,04	0,17	0,901,30 <sup>1,50</sup>	1,201,30 <sup>1,40</sup>

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что лечение пациентов тиотриазолином привело к ослаблению активности цитолитического синдрома, что проявилось в уменьшении трансаминазной активности – снижение концентрации АсАТ, АлАТ составило около 40%. Повышение уровней общего билирубина у больных до начала лечения указывает на гепатобилиарные нарушения.

Одним из маркеров интенсивности ПОЛ является концентрация малонового диальдегида, важнейшего конечного продукта ПОЛ. Увеличение его содержания свидетельствует об усилении активности процессов липопероксидации. Так как МДА появляется на стадии свободных радикалов, то его избыточное количество свидетельствует о накоплении в организме перекисей, гидроперекисей и других соединений, оказывающих повреждающее действие на клетку. Анализируя полученные результаты уровней МДА у больных до лечения, можно полагать, что используемые в стоматологической практике металлоконструкции из нержавеющей стали с защитным нитрид-титановым покрытием через активацию процессов ПОЛ могут выступать непосредственными инициаторами патологических процессов не только в полости рта, но и во всем организме. При употреблении больными тиотриазолина концентрация МДА снижалась практически на 18-20% по сравнению с состоянием до лечения, при употреблении ацетилцистеина уменьшение его концентрации наблюдалось в значительно меньшей степени (на 5%).

Известно, что сывороточная оксидаза, или церулоплазмин (класс оксидоредуктаз), непосредственно фиксирует кислород, изменения по этому показателю характеризуют состояние тканевой гипоксии и нарушение функции печени. В проведенных нами исследованиях активность церулоплазмينا в сыворотке крови после лечения тиотриазолином приближалась к показателям условно здоровых людей, что может свидетельствовать об улучшении биоэнергетики в организме.

Железосвязывающая способность трансферрина сыворотки крови выявлена в пределах нормы.

Равновесие окислительно-восстановительных процессов, окислительной и антиоксидантной систем поддерживается в организме соотношением сульфгидрильных (-SH-) и дисульфидных (-S-S-) групп в белках и особенно белках – ферментах. Со свободными SH-группами связаны каталитические свойства многих ферментов (β-амилаза, карбоксилаза, холинэстераза и др.). Сульфгидрильные группы служат активным началом коэнзима – А, участвуют во многих процессах межклеточного обмена. Таким образом, содержание SH-групп играет важную роль в антиоксидантном статусе организма. Статистически достовер-

ных изменений в концентрациях SH-групп после лечения не выявлено, хотя в наших исследованиях в группе больных, принимавших тиотриазолин, наблюдается тенденция повышения уровня SH-групп белков сыворотки крови на 6,97% (p<0,0546). В 1-ой группе при лечении ацетилцистеином изменения в показателях практически отсутствовали. Можно полагать, что использование тиотриазолина повышает резистентность клеточных мембран, чем и обуславливается снижение интенсивности процессов ПОЛ, а также активация системы антиоксидантной защиты.

### Выводы

Таким образом, выявленные изменения в динамике биохимических показателей крови у пациентов с протезными стоматитами могут служить обоснованием для назначения антиоксидантных препаратов с профилактическими и терапевтическими целями. Эффективность использования тиотриазолина при лечении металлотоксикоза, связанного с непереносимостью металлических конструктивных материалов, позволяет устранить клинические проявления патологического состояния и избежать удаления ортопедических конструкций. Воздействие тиотриазолина на основные патогенетические звенья кислородного и кислотно-основного состояния организма на фоне использования зубных протезов из коррозионноустойчивой стали с защитным нитрид-титановым покрытием предупреждает развитие тканевой гипоксии, метаболического ацидоза и способствует сохранению трансапиплярного обмена.

### Литература

1. Бабин Е.Ю., Лысенко Е.А., Савченкова Л.В. Сравнительная оценка состояния процессов перекисления липидов в различных структурах мозга при острой церебральной ишемии на фоне комбинированного изменения ацелизина и тиотриазолина. Буковинский медицинский вiсник 2001; 5(4):141-145.
2. Гожая Л.Д. Аллергические заболевания в ортопедической стоматологии. Москва: Медицина, 1988:293 с.
3. Гожий А.Г., Сагателян Г.Р., Гожая Л.Д. Недостатки технологических процессов изготовления несъемных зубных протезов. // Стоматология. – 2001. №3. – С. 46-50.
4. Зайчик В.Е., Багиров Ш.Т. Содержание химических элементов в смешанной нестимулированной слюне здорового человека. //Стоматология. – 1991. – №1. Р. 14-16.
5. Ким Дж.-О., Мьюллер Ч.У., Клекка У.Р. и др. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ. Москва: Финансы и статистика, 1989. 215с.
6. Козько В.М., Мішанін В.А., Винокурова О.М. Використання тіотріазоліну в комплексному лікуванні гострих вірусних гепатитів. //Врачебная практика. – 2000. – № 3. С. 42-46.
7. Лебеденко И.Ю., Пустовая Е.П., Каминская Н.М. и др.. Возможность использования в ортопедической стома-

- тологи титанового сплава ВТ-14 на основе изучения его биологической совместимости в эксперименте. //Проблемы стоматологии и нейростоматологии. – 1999. – № 1. – С. 20-22.
8. Никонов А.Ю. Клиническая оценка поэтапного препарирования твердых тканей зубов под опорные элементы металлокерамических конструкций. //Вісник стоматології. – 1997. – № 3. – С. 431-33.
  9. Cavani A., Albanesi C., Traidl C. Human CD<sup>4+</sup> T lymphocytes with remarkable regulatory functions on dendritic cells and nickel-specific Th1 immune responses. J. Invest. Dermatol. – 2000. – Vol. 114. – P. 78-86.
  10. Coca J., Reitz J. und Effendy //J. Actuelles Diagnose – konzept zur Prothesenstomatopathie. Zahnarztl Welt. – 1998. – Vol. 107. – P. 442-47.
  11. Di Giampaolo L., Di Gioaccino M., Ponti J. "In vitro" comparative immune effects of different titanium compounds. Int. J. Immunopathol. //Pharmacol. – 2004. – Vol. 17(2). – P. 115-122.
  12. Edel J., Parafante E., Sabbioni E. Retention and tissue binding of titanium in the rat. //Human Toxicol. – 1985. Vol. 4. – P. 38-43.
  13. Ermolli M., Menne C., Pozzi G. Nickel, cobalt and chromium – induced cytotoxicity and intracellular accumulation in human hacat keratinocytes. //Toxicol. – 2001. – Vol.15. – P. 348-53.
  14. Knoernschild K.L., Campbell S.D. Periodontal tissue responses after insertion of artificial crowns and fixed partial dentures. J. Prosthet. Dent. – 2000. – Vol. 5. – P. 492-498.
  15. Salsano F., Francia C., Roumpedaki I. Immune effect of nickel. //Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2004. – Vol. 17(2). – P. 63-70.
  16. Schafer T., Bohler E., Ruhdorfer S. J. Epidemiol. of contact allergy in adults. //Allergy 2001. – Vol. 56. – P.17-24.
  17. Wizz J., Hermann J.S., Rateitschak – Pluss E.M. Причины непереносимости зубных протезов. Клиническое наблюдение//. Квинтэссенция. – 1999. – Vol. 3. – P. 19-26.
  18. Wizz J., Siervo S. und Schmidli F. Metalle in Gewebe. //Quintessenz. – 1997. – Vol. 48. – P. 1397-1406.

### Summary

**METALIC TOXICOSIS BY DENTURES: BLOOD BIOCHEMICAL INDICES DYNAMICS IN USING OF TIOTRYAZOLIN**  
Nikonov A. Ju.

**Key words:** metalic toxicosis by dentures; nitrite-titanium; blood biochemical indices; tiotryazolin.

It was investigated blood biochemical indices dynamics in patients with symptomocomplex of intolerance of metalic dentures during the treatment with respect to two schemes: by acetilcystein and by tiotryazolin. It was detected clinical efficacy of tiotryazolin using, that permits to eliminate pathological process manifestation and to avoid the removal of orthopaedic constructions. Tiotryazolin effect on main pathogenic links of disturbances of oxygen and acid-basic state of organism during utilization of dentures made of corrosium steady steel (stainless steel) with protective nitrite-titanium coating prevents tissue hypoxia progress, metabolic hyperacidity and promotes conservation of transcapillary metabolism.

Kharkiv State Medical University, Kharkiv

*Матеріал надійшов до редакції 9.09.08.*



© Соколовська В.М.  
УДК: 616. 314-76:615.84

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ОРТОПЕДИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЗНІМНИМИ ПЛАСТИНКОВИМИ ПРОТЕЗАМИ, ВИГОТОВЛЕНИМИ ЗА ТЕХНОЛОГІЄЮ ОБРОБКИ БАЗИСНОГО ПОЛІМЕРУ УЛЬТРАЗВУКОМ ТА МЕТОДИ ОЦІНКИ ЇХ ЯКОСТІ

**Соколовська В.М.**

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

*Анализ литературных источников установил, что важным показателем качества съемного протеза есть толщина его базиса и объем. От толщины базиса в прямой зависимости находятся теплопроводность, прочность протезов, адаптация к ним и процесс речи. Полимерные материалы, которые применяются для изготовления базисов полных съемных протезов, имеют недостаточную прочность, причиной которой могут быть недостатки их полимеризации. Нами предложенный способ изготовления базисного материала с помощью ультразвукового действия и способ изготовления базиса протеза. Исследование объема протезов, их объемного веса, дефектоскопия базисов полных съемных протезов установили значительные преимущества предложенной технологии полимеризации базисных материалов с помощью ультразвука перед общепринятой методикой. Степень фиксации и приспособленность слизистой оболочки протезного ложа к базису таких протезов эффективнее, а процесс адаптации к протезам с меньшей толщиной базиса проходит быстрее и более качественно.*

**Ключевые слова:** полные съемные пластиночные протезы, полимерный базисный материал, остаточный мономер, ультразвук, дефектоскопия, объемный вес, адаптация.

Успіх ортопедичного лікування пацієнтів знімними пластинковими протезами залежить від багатьох факторів, серед яких важлива роль належить правильному вибору матеріалу для таких протезів та технології виготовлення [3,4].

В клініці ортопедичної стоматології продовжується використання полімерних матеріалів для базисів знімних протезів, які мають високу ступінь токсичності, алергічності; відзначаються низькою теплопровідністю, недостатньою міцністю [1,9]. На думку багатьох авторів, всі ці недоліки знімних пластинкових протезів обумовлені матеріалом базису – полімером і залежать від технології їх виготовлення [1,3,7]. Головною причиною багатьох негативних сторін знімних протезів вважається залишковий мономер, який у вільному стані може знаходитись у базисах протезів від 1% до 13% і спричиняти патологічні зміни як місцевого, так і загального характеру. Впливає залишковий мономер і на фізико-механічні параметри, значно знижуючи міцність базисів протезів. Показник залишкового мономера в базисах протезів прямо залежить від вибору технології полімеризації полімеру [3,7,8]. Тому залишається актуальною проблема підвищення якості базисів знімних протезів шляхом удосконалення технології полімеризації полімерних матеріалів.

Встановлено, що важливим показником якості знімного протезу є товщина його базису. Від товщини базису у прямій залежності знаходяться теплопровідність, міцність протезів, адаптація до них та процес мовлення [8,10].

Мета нашого дослідження – вивчити ефективність ортопедичного лікування повними знімними пластинковими протезами, виготовленими за загальноприйнятою технологією та із застосуванням методу ультразвукової обробки полімерного базисного матеріалу; дослідити процеси адаптації до них.

Для досягнення мети вирішували наступні завдання: визначали об'єм знімних пластинкових протезів та їх щільність, вивчали якість базисів знімних протезів методом дефектоскопії; проводили функціональну оцінку протезів за ступенем фіксації та пристосованістю слизової оболонки протезного ложа до базису протеза за частотою корекцій та адаптацію до протезів за показником відтворення функції мовлення.

### Матеріали та методи дослідження

Для підвищення якості полімерних базисних матеріалів та покращення ефективності ортопедичного лікування повними знімними пластинковими протезами нами запропоновано спосіб виготовлення базисного матеріалу за допомогою ультразвукової дії (декларційний патент №10807, А61К6/00, 15.11.2005). Проведені лабораторно-експериментальні дослідження зразків базисної пластмаси „Фторакс”, „Етакрил” та безколірної встановили достовірне підвищення їх хімічних та фізико-механічних параметрів на 35-50%.

Нами проведено ортопедичне лікування 61 пацієнта з повною втратою зубів, які розподілені на 2 групи: 1-шу групу склали пацієнти, протези яким виготовили за загальноприйнятою методикою; 2-гу – пацієнти, яким виготовили протези за технологією обробки базисного полімерного матеріалу ультразвуком. Групи пацієнтів формували, включаючи до них осіб із максимально подібними топографо-анатомічними умовами тканин протезного ложа. Крім цього, у 2-ій групі протези виготовляли за власною методикою (патент №27141, 25.10.2007): моделювання базисів проводили не базисним воском, а бюгельним, що дозволило виготовити базис протезу товщиною 1,1 мм.

Об'єм протезів визначали власною методикою на основі закону Архімеда: повний знімний протез верхньої щелепи поміщали у ємність із водою із заданим об'ємом ( $V_в$ ) та градуйованою шкалою (мл); вимірю-

вали об'єм витісненої протезом рідини, що згідно закону рівняється об'єму протеза ( $V_{пр}$ ). Крім цього, проводили зважування протезів на аналітичних вагах. Отримали показники об'єму протезів та їх вагу, що дало змогу визначити об'ємну вагу протезів (їх щільність або густину). Визначення проводили за формулою:

$$\rho_{пр} = \frac{P}{V};$$

де  $\rho_{пр}$  – об'ємна вага протеза ( $г/см^3$ );  $P$  – вага протеза ( $г$ );  $V$  – об'єм протеза ( $см^3$ ).

Для визначення якості базисів повних знімних протезів нами використано ехо-імпульсний метод ультразвукової дефектоскопії за допомогою ультразвукового дефектоскопа УД2-12 (ГОСТ 2304984), який призначений для контролю виробів із пластмаси, металу, органічного скла та інших матеріалів на наявність у них різного роду дефектів та замірів глибини і координат їх залягання, вимірювання відношення амплітуд сигналів, відображених від дефектів.

На поверхню зубного протеза наноситься тампоном гліцерин для кращого проведення ультразвукового сигналу. Плавним переміщуємо п'єзоелемент пошукової голівки дефектоскопа по поверхні протеза, посилюючи імпульси в товщину виробу. Спочатку на екрані дефектоскопа з'являється зондувальний (початковий) імпульс, який проходить крізь товщину протеза, відображується від його протилежної сторони, і повертаючись, частково на п'єзоелемент пошукової голівки. На екрані дефектоскопа виникає донний імпульс. Така осцилограма спостерігається у разі відсутності дефекту. За наявності пір, тріщин, різного роду включень на екрані дефектоскопа між початковим і донним імпульсами виникають проміжні, які відображаються від дефекту раніше, ніж від протилежної поверхні протеза. Оскільки час проходження променя прямопропорційний пройденому шляху, а швидкість ультразвукового коливання є величина постійна, то горизонтальна лінія на екрані є глибиною залягання

дефекту. Вимірюючи за допомогою електронного глибиноміра час від моменту виходу імпульсу до моменту появи ехо-сигналу на екрані, визначаємо відстань від пошукової голівки до дефекту в протезі за допомогою формули:  $l = Ct/2$ , де  $l$  – відстань від пошукової голівки до дефекту;  $C$  – швидкість ультразвукового коливання в матеріалі протеза;  $t$  – час розповсюдження ультразвукового коливання до дефекту і назад.

Ехо-імпульсний метод дефектоскопії дає можливість визначати якість виготовлення зубних протезів: наявність у них пір, тріщин, чужерідних включень, а також глибини їх розташування.

Функціональну оцінку протезів за ступенем фіксації та пристосованістю слизової оболонки протезного ложа до базису протеза за частотою корекцій проводили за Наумовим В.І. (1974) [5]. Фіксація вважалась дуже доброю, якщо протез мав зсув тільки під дією вертикальних навантажень з порушенням замикаючого клапана; доброю – коли протез мав зсув тільки без порушень замикаючого клапана; слабою – якщо протез легко зсувався в декількох напрямках; була відсутня – якщо протез не утримувався зовсім при виконанні найменших функціональних рухів.

Одним із показників ранньої адаптації обрали функцію мовлення. Даний показник вивчали за методикою Чикора В.П. (2006) [10]: пацієнтам пропонували повторити скороговки, слова яких склалися із приголосних [с], [ж], [ш], [ч]. Наприклад: смажену смажив Саша, замість смажені в Саші каша; шишки на сосні, шахи на столі, на шосе шість вершників; в чаплі чорні черевички, чапля чапа до водички.

### Результати дослідження та їх обговорення

Проведені вимірювання об'єму повних знімних протезів на верхню щелепу у пацієнтів обох груп встановили достовірне зменшення об'єму протезів у пацієнтів 2-ої групи та на 18% збільшення об'ємної ваги порівняно із об'ємною вагою протезів пацієнтів 1-ої групи.

Таблиця 1  
Результати досліджень ваги, об'єму та об'ємної ваги повних знімних протезів

Групи пацієнтів	Вага протеза (г)	Об'єм протеза ( $см^3$ )	Об'ємна вага протеза ( $г/см^3$ )
1-ша група	15,98±0,42	10,23±0,51	1,564±0,038
2-га група	10,56±0,26	5,94±0,31	1,788±0,064

Отримані результати встановили, що зменшення об'єму базисів повних знімних протезів у пацієнтів другої групи за рахунок їх меншої товщини дає можливість збільшити об'єм порожнини рота, що в свою чергу сприяє кращому звиканню до протезів, не порушує процес мовлення.

Дослідження якості базисів протезів за допомогою дефектоскопії показали, що протези, виготовлені із застосуванням технології полімеризації базисного полімеру ультразвуком, мають кращу структуру та щільність, що підтвердило результати отриманої об'ємної ваги. Крім цього, дефектоскопія показала, що повні знімні протези у пацієнтів 2-ої групи практично не мали газових пор, були більш однорідними. А якщо й виявили поодинокі пори у 3 протезах із 35, то вони розташовувались по краю зовнішньої поверхні. Причиною їх виникнення може бути не полімеризація, а недоліки пакування пластмаси. Тоді, як у пацієнтів 1-

ої групи виявили пори в 11 протезах із 26; у двох протезах тріщини довжиною 4мм.

Клінічні дослідження функціональної якості повних знімних протезів у групах пацієнтів показали, що фіксація протезів була значно кращою у пацієнтів 2-ої групи: дуже доброю у 26 пацієнтів, доброю у 8 пацієнтів та у одного пацієнта слабою. У 1-ій групі: дуже доброю у 12 пацієнтів, доброю у 5 пацієнтів, слабою у шістьох і у 3 пацієнтів – відсутня. Необхідно зазначити, що тільки у чотирьох пацієнтів 2-ої групи проводили по одній корекції, причому в основному це була корекція оклюзійних відношень. У 1-ій групі в п'яти пацієнтів проводили корекцію три рази, у 8 пацієнтів по два рази, один раз звертались на корекцію 6 пацієнтів.

Під час перевірки функції мовлення встановили, що пацієнти 2-ої групи у день здачі протезів вимовляли скороговки чіткіше, швидше, приголосні звуки ма-

ли краще звучання, ніж у пацієнтів 1-ої групи. Не виникало „свисту” чи шепелявння під час вимовлення [с], [ш]. За суб'єктивною оцінкою самих пацієнтів цієї групи, вони відзначали, що протези не заважають рухам язика; під час контрольного огляду через добу після здачі протезів пояснили, що говорити можуть вільно, як і до протезування і навіть краще вимовляти деякі слова.

Таким чином, проведені дослідження якості та ефективності ортопедичного лікування повними знімними протезами, виготовленими за різними технологіями полімеризації базисних пластмас встановили:

1. Обробка полімерного матеріалу ультразвуком підвищує міцність базисів протезів, що дає можливість виготовляти їх тоншими – 1,1мм.
2. Об'єм повних знімних протезів при цьому зменшується на 40-50%, що в свою чергу, прямопропорційно збільшує об'єм порожнини рота.
3. На 18% збільшується об'ємна вага протезів, що виготовлені за технологією ультразвукової обробки базисного полімерного матеріалу.
4. Дефектоскопія підтвердила отримані кращі результати об'ємної ваги протезів у пацієнтів 2-ої групи, а сам метод є досить об'єктивним для оцінки якості базисів протезів та структури пластмаси.
5. Адаптація до протезів із меншою товщиною базису проходить швидше та ефективніше.

## Література

1. Гризодуб В.И., Жуков К.В. Сенсориализация к базисным акриловым пластмассам у пациентов, пользующихся съёмными пластиночными протезами //Український стоматологічний альманах. – 2001. – №6. – С. 54-55.
2. Иорданишвили А.К. Клиническая ортопедическая стоматология. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 229-230.
3. Кіндій Д.Д. Клінічні та технологічні аспекти різних методів полімеризації стоматологічних базисних пластмас: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22/ Укр. мед. стомат. академія. – Полтава, 1999. – 18 с.
4. Крайний А.В. Современный подход к решению проблемы упрочнения пластмассовых базисов съёмных протезов путем армирования //Современная стоматология. – №3. – 2001. – С.83-86.
5. Наумов В.И. Влияние ортопедического лечения на ткани протезного ложа: Автореф. дисс...канд.мед.наук: 14.00.21 /ММСИ.–Москва, 1974.– 24с.
6. Нідзельський М.Я. Механізми адаптації до стоматологічних протезів: Монографія.– Полтава: Техсервіс, 2003.– 116 с.
7. Поюровская И.Я. Стоматологическое материаловедение: учебное пособие.– М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007.– С.65-77.
8. Трезубов В.Н., Штейнгарт М.З., Мишнев Л.М. Ортопедическая стоматология. Прикладное материаловедение: Учебник для медицинских вузов. – Санкт-Петербург: Специальная литература, 1999. – С. 97-126.
9. Тренкеншу Р. Базисные пластмассы и методы их упаковки //Зубной техник.– №4.– 2005.– С.28-32.
10. Чикор В.П. Мовленнєва адаптація до повних знімних зубних протезів: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.22 /ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія”.– Полтава, 2006.– 18с.

## Summary

### EFFICIENCY OF ORTHOPAEDIC TREATMENT BY THE REMOVABLE ARTIFICIAL PROSTHETIC APPLIANCES MADE ON TECHNOLOGY OF TREATMENT OF BASE POLYMER BY ULTRASOUND, METHODS of ESTIMATION of THEIR QUALITY

Sokolovskaja V.M.

**Keywords:** complete removable artificial prosthetic appliances, polymeric base material, remaining monomer, ultrasound, fault detection, by volume weight, adaptation.

Analysis of literary set that the thickness of his base and volume is the important index of quality of removable prosthetic appliance. From the thickness of base in direct dependence there are a heat-conducting, durability of prosthetic appliances, adaptation of by him and process of speech. Polymeric materials which are used for making of bases of complete removable prosthetic appliances have insufficient durability, the reason of can be the lacks of their polymerization. By us the offered method of making of base material from ultrasonic action and method of making of base of prosthetic appliance. Research of volume of prosthetic appliances, their by volume weight, fault detection of bases of complete removable prosthetic appliances set considerable advantages of the offered technology of polymerization of bases materials by an ultrasound before the generally accepted method. Degree of fixing and mucous membrane of prosthetic bed to the base of such prosthetic appliances more effective, and the process of adaptation to prosthetic appliances with the less thickness of base passes quick and more high-quality.

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

Матеріал надійшов до редакції 21.11.08.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Шумейко А.Г.<sup>1</sup>, Полторак В.В.<sup>2</sup>, Овсянникова Т.Н.<sup>3</sup>, Забелина И.А.<sup>3</sup>, Гладких А.И.<sup>2</sup>  
УДК 612.43:577.1

### ПОДАВЛЕНИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В МИТОХОНДРИЯХ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ С ПОМОЩЬЮ ЭКСТРАКТА ИЗ МИДИЙ\*

Шумейко А.Г.<sup>1</sup>, Полторак В.В.<sup>2</sup>, Овсянникова Т.Н.<sup>3</sup>, Забелина И.А.<sup>3</sup>,  
Гладких А.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава; <sup>2</sup>Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков;

<sup>3</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков

У роботі вивчався антидіабетичний ефект екстракту з мідії чорноморської (*Mytilus galloprovincialis* Lam.) на тлі вискодозового стрептозотоцинового діабету у щурів-самців лінії Вістар. Визначали рівень глюкози у сироватці крові, дихальну активність та показники про/антиоксидантного балансу мітохондрій печінки щурів (вміст гідроперекисів та активність глутатіонпероксидази). Введення (внутрішньошлунково, 0,4 г/кг маси тіла) екстракту з мідій діабетичним щурам впродовж 10 діб після формування абсолютної інсулінової недостатності знижувало рівень глюкози у крові, гідроперекисів у мітохондріях, нормалізувало активність глутатіонпероксидази та дихання фосфорилуючих мітохондрій. Механізми позитивних ефектів екстракту з мідій, можливо, пов'язані з присутністю у його складі амінокислот та поліненасичених жирних кислот, які можуть бути субстратами для відновлення антиоксидантних систем та регенерації підшлункової залози при діабеті.

Ключові слова: цукровий діабет, екстракт, мідії, оксидативний стрес, антиоксиданти, мітохондрія

Важным звеном патогенеза сахарного диабета (СД) 1 типа и его осложнений является оксидативный стресс, при развитии которого разрушение функционально значимых структур  $\beta$ -клеток происходит по механизму перекисного окисления липидов (ПОЛ) [9], независимо от первичной причины, вызвавшей усиленное образование активных метаболитов кислорода (АМК). В реализации свободнорадикальных механизмов, повреждающих клетки при СД 1 типа, принимают участие внутриклеточные структуры, способные к выработке активных форм кислорода, прежде всего – митохондрии [10,11]. Одной из причин активации работы митохондрий при СД является избыточное поступление в клетки на фоне гипергликемии субстрата для энергетических процессов – глюкозы. Являясь глюкозостатом организма, печень, наряду с поджелудочной железой подверженная действию оксидативного стресса при СД, может служить индикатором как процессов свободнорадикальной деструкции, так и их целенаправленного подавления.

Традиционный способ лечения СД 1 типа – инсу-

линотерапия – направлена в первую очередь на снижение гипергликемии, следствием чего является, в том числе, уменьшение глюкотоксичности и некоторое ослабление образования за этот счет АМК. Вместе с тем, в современной практической диабетологии воспроизведение физиологического паттерна обеспечения больных инсулином затруднено в силу материально-технических причин. Поэтому необходим поиск дополнительных средств, которые могут повысить эффективность рутинной инсулинотерапии и снизить выраженность повреждений островковых клеток. В наших предыдущих работах и в исследованиях других авторов был показан защитный антиоксидантный эффект экстракта из мидии черноморской (*Mytilus galloprovincialis* Lam.) при аллоксановом СД у крыс [6,9]. При аллоксановой модели СД абсолютная инсулиновая недостаточность, характерная для СД 1 типа у человека, формируется за счет неспецифического цитотоксического эффекта аллоксана, реализуемого не только для поджелудочной железы, но и для других органов, в частности, печени. Вместе с

\* Данная публикация выполнена в рамках плановой научно-исследовательской работы, N госрегистрации 0107U000424.



тем, представлялось целесообразным исследовать действие экстракта при высокодозовом стрептозотоциновом СД, характеризующемся направленной  $\beta$ -цитотоксичностью именно на уровне поджелудочной железы. При этом изучались митохондрии печени, ответственные за индукцию оксидативного стресса при СД, их функциональная активность и активность их антиоксидантных ферментных систем.

#### Материалы и методы исследований

В работе были использованы 21 крыса-самец линии Вистар, половозрелые, массой 200-220 г. Животных разбили на 3 группы: 1 – контрольные крысы (К); 2 – крысы с моделью стрептозотоцинового диабета (СД); 3 – крысы с моделью стрептозотоцинового диабета, получавшие экстракт из мидий (СДЭ) ежедневно в дозе 0,4 г/кг массы в течение 10 дней с 7 дня опыта, т.е. со дня манифестации абсолютной инсулиновой недостаточности. Препарат из мидий в виде водного раствора и воду (плацебо) вводили внутрибрюшным зондированием. Стрептозотоциновый диабет моделировали, как описано в [3]. Животных за сутки до начала опыта лишали корма при свободном доступе к воде. Затем крысам внутрибрюшинно вводили раствор стрептозотоцина в цитратном буфере в дозе 70 мг на кг массы тела. Через 17 дней после начала опыта (10 дней после введения экстракта) крыс декапитировали, кровь собирали в гепаринизированную пробирку, получали плазму. Из печени методом дифференциального центрифугирования выделяли митохондрии [7]. Для определения активности антиоксидантных ферментов готовили гомогенаты печени в 10 мМ трис-НСI буфере, pH 7,4.

Содержание глюкозы в сыворотке крови определяли глюкозооксидазным методом с использованием ферментативного анализатора «Эксан – Г» (Литва).

Дыхание митохондрий печени регистрировали с помощью электрода Кларка в среде следующего состава: 10 мМ трис-НСI буфер, 100 мМ сахараза, 75 мМ KCl, 10 мМ  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 2 мМ  $\text{MgSO}_4$ , pH 7,4. 5 мМ глутамат и 5 мМ малат. Белок митохондрий в ячейке 1,0 – 1,5 мг/мл. Конечная концентрация субстрата (малат+глутамат) – 8 мМ, АДФ – 200 мкМ. Все измерения проводили при 37 °С. По кривым потребления кислорода рассчитывали скорость дыхания в метаболических состояниях 4 ( $V_4$ ) и 3 ( $V_3$ ) по Чансу [7] и выражали ее в наномолях кислорода на 1 мг белка.

Содержание гидроперекисей липидов в сыворотке крови и митохондриях определяли по методу Asakawa [8]. Метод основан на превращении липидов

в малоновый диальдегид (МДА) и окрашивании последнего в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Спектр поглощения окрашенного продукта реакции записывали на двухлучевом спектрофотометре “Spekord UV VIS”, измеряя затем разность экстинкции при  $\lambda=535$  и  $\lambda=520$  нм. Концентрацию гидроперекисей липидов выражали в эквивалентах количества МДА, принимая коэффициент экстинкции равным  $1,56 \times 10^5 \text{ см}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$ .

Глутатионпероксидазную активность (ГПО) гомогенатов определяли спектрофотометрически при  $\lambda=340$  нм [2] в 50 мМ K,Na-фосфатном буфере (pH 7,4), содержащем 1 мМ ЭДТА, 0,15 мМ NADPH, 0,5 ед. глутатионредуктазы из дрожжей, 3 мМ азида Na. Перекись водорода добавляли в концентрации 0,8 мМ, гомогенат добавляли до концентрации 0,06 мг белка на 1 мл.

Содержание белка в гомогенатах определяли методом Бредфорда [7].

Результаты исследований были статистически обработаны с помощью стандартного пакета программ Excel (версия 7). Сравнение двух групп с нормальным распределением производили с использованием классического t-критерия Стьюдента для независимых выборок, при сравнении двух групп с распределением значений, отличным от нормального, использовали критерий Уилкоксона (Манна-Уитни) [5].

#### Результаты и их обсуждение

В качестве антидиабетического средства для исследования был выбран экстракт из мидий. В его составе идентифицированы 20 аминокислот, в том числе, все незаменимые, эссенциальные жирные кислоты, микроэлементы и витамины А, Е, С, U. Большинство компонентов экстракта могут служить субстратами для синтеза поврежденных клеточных структур и ферментов при диабете. Кроме того, ранее были показаны антиоксидантные свойства данного экстракта [6].

Крысы, использованные в эксперименте по моделированию диабета, были рандомизированы по массе тела, в конце эксперимента она изменилась, как показано в таблице 1. Даже по средним арифметическим величинам этого показателя заметно, что масса тела крыс с диабетом, не получавших экстракт, снизилась к концу опыта, тогда как масса крыс, получавших экстракт на фоне диабета, увеличилась, еще более наглядно индивидуальное изменение массы животных.

Таблица 1  
Влияние применения экстракта из мидий на массу тела крыс со стрептозотоциновым СД,  $\bar{X} \pm S_x$ , n=5-7

Группа	Масса тела, г	
	Начало опыта	Окончание опыта
К (1)	179,0 $\pm$ 8,6	199,0 $\pm$ 15,0*
СД (2)	174,0 $\pm$ 7,3	167,0 $\pm$ 10,3*
СДЭ (3)	169,2 $\pm$ 8,8	182,5 $\pm$ 7,5*

\* - достоверно относительно начала опыта,  $p < 0,05$  (согласно критерию Манна-Уитни).

Подобное изменение массы экспериментальных животных мы объясняем положительным влиянием применяемого экстракта на пластические процессы в организме за счет его состава, богатого аминокислотами и другими предшественниками биополимеров.

Кроме того, изменение массы животных в процессе опыта прямо связано с гликемическими характери-

стиками организма. Нами был измерен уровень глюкозы в группах крыс с диабетом и у контрольных животных. Как видно из данных таблицы 2, после 10 дней получения экстракта из мидий, уровень глюкозы в сыворотке крови крыс с СД (конечная гликемия) достоверно снижается по сравнению с их показателями до приема вещества (исходная гликемия). Диа-



бетические крысы, не получавшие экстракт, не продемонстрировали такой динамики гликемии. Вместе с тем, следует заметить, что гипогликемический эффект экстракта не достаточен, чтобы рекомендовать его в качестве основного лечебного антидиабетического

средства, но в комплексной терапии СД 1 типа экстракт из мидий может быть использован вполне успешно, исходя из данных по изменению веса и гликемических показателей экспериментальных животных.

Влияние экстракта из мидий на концентрацию глюкозы в крови крыс со стрептозотоциновым СД, ( $X \pm S_x$ ),  $n=5-7$  Таблица 2

Этап опыта	Концентрация глюкозы ммоль/л		
	К(1)	СД(2)	СДЭ (3)
Исходная гликемия	$4,00 \pm 0,17$	$15,38 \pm 1,58^{**}$	$15,53 \pm 1,10^{**}$
Конечная гликемия	$4,03 \pm 0,24$	$16,06 \pm 1,50^{**}$	$10,72 \pm 0,51^{***}$

\* - достоверно относительно исходной гликемии в своей группе,  $p < 0,01$ ; \*\* - достоверно относительно К,  $p < 0,001$ .

Поскольку свободнорадикальные процессы вносят вклад в патогенез СД 1 типа, причем основным источником АМК при СД, в том числе и 1 типа, являются дыхательные цепи митохондрий [10], представляло интерес изучить про-антиоксидантный баланс и функциональную активность митохондрий в условиях нашего эксперимента, а также влияние на эти показатели экстракта из мидий.

Как показали наши данные, представленные в таблице 3, в митохондриях печени при стрептозото-

циновом СД увеличена концентрация продуктов ПОЛ – гидроперекисей липидов, что может свидетельствовать в пользу оксидативного стресса в органеллах. Прием экстракта животными снижал уровень гидроперекисей в митохондриях, однако, обращает на себя внимание большая вариабельность данных в группах. Плазма крови крыс не отражала изменений оксидантного статуса митохондрий, вероятно, в величину гидроперекисей в плазме вносят вклад также другие источники.

Содержание гидроперекисей липидов в митохондриях печени и плазме крови крыс с СД, ( $X \pm S_x$ ),  $n=5-7$  Таблица 3

Объект	Содержание гидроперекисей, нмоль на 1 мг белка		
	К(1)	СД(2)	СДЭ (3)
Митохондрии	$2,74 \pm 0,42$	$3,41 \pm 0,15^*$	$1,74 \pm 0,25$
Плазма	$0,91 \pm 0,18$	$1,14 \pm 0,25$	$1,60 \pm 0,24$

\*- достоверно относительно контроля (К),  $p < 0,05$

Исследование функциональной активности митохондрий по показателям поглощения кислорода в разных метаболических состояниях – при фосфорилировании ( $V_3$ ) и в его отсутствие ( $V_4$ ) указывает на наличие поврежденных электронпереносящих цепей внутренней мембраны митохондрий, что может приводить к усиленной выработке АМК и последующей активации ПОЛ. Как видно из данных таблицы 4, скорость дыхания нефосфорилирующих митохондрий (с субстратами глутамат и малат) одинакова в контрольной и опытных группах, тогда как у фосфорилирующих митохондрий она снижена при СД на 30 %.

Учитывая аминокислотный состав экстракта, в том числе, высокий уровень в нем предшественников синтеза глутатиона, был изучен основной компонент

глутатион-зависимой антиоксидантной системы митохондрий печени – активность глутатионпероксидазы (ГПО) (см. таблицу 4). Она защищает мембраны митохондрий от токсического действия АМК и гидроперекисей липидов [4]. В своей работе этот фермент требует наличия восстановленных форм глутатиона. Показано, что при СД 1 типа активность ГПО в митохондриях значительно повышена, что свидетельствует о высоком уровне субстратов данного фермента (гидропероксида водорода и гидроперекисей липидов) в изучаемых условиях. При отсутствии пополнения пула восстановленного глутатиона это может привести к истощению антиоксидантного потенциала митохондрий печени. Прием животными экстракта из мидий нормализует изучаемый показатель.

Влияние экстракта из мидий на функциональные показатели митохондрий печени крыс с СД 1 типа, ( $X \pm S_x$ ),  $n=5-7$  Таблица 4

Группа	Скорость дыхания (нмоль кислорода на 1 мг белка за 1 мин)		ДК ( $V_3/V_4$ )	Активность ГПО, нмоль NADPH на 1 мг белка за 1 мин
	$V_4$	$V_3$		
К (1)	$12,67 \pm 1,24$	$61,07 \pm 5,95$	$4,68 \pm 0,45$	$50,40 \pm 6,07$
СД (2)	$12,40 \pm 1,01$	$42,25 \pm 4,13^*$	$3,35 \pm 0,11$	$91,94 \pm 5,42^*$
СДЭ (3)	$13,17 \pm 0,75$	$74,54 \pm 1,58$	$5,85 \pm 0,31$	$63,80 \pm 4,55$

\*- достоверно относительно контроля,  $p < 0,05$ .

Полученные результаты продемонстрировали защитный эффект экстракта из мидий при экспериментальном стрептозотоциновом СД у крыс. Эффект этот выражался как в улучшении физиологических показателей – рост массы тела на фоне диабета, так и в сохранении гликемического гомеостаза на приемле-

мом уровне. Было показано, что превентивный эффект экстракта основан на его способности нормализовать про/антиоксидантный баланс в митохондриях печени: снижать уровень продуктов ПОЛ, восстанавливать энергетические характеристики митохондрий, поддерживать активность глутатион-зависимой сис-

темы митохондрий в стабильном состоянии. Возможно, полученные эффекты обусловлены качественным составом экстракта, т.к. аминокислоты и полиненасыщенные жирные кислоты, которыми он богат, являются субстратами для синтеза *de novo* биополимеров и устранения повреждений клеточных структур при СД, а также предшественниками и компонентами антиоксидантных систем.

Учитывая множественные аналогии между механизмами развития метаболического дисбаланса при стрептозототициновом диабете и СД 1 типа у человека, главным образом, это – наличие абсолютной инсулиновой недостаточности и ассоциированного с ней оксидативного стресса, можно рекомендовать применение экстракта в качестве комплексного протекторного средства при терапии СД 1 типа в дополнении к традиционным методам лечения. Кроме того, принимая во внимание необходимость преодоления свободнорадикальной составляющей также при развитии СД 2 типа и его осложнений [9-11], перспективным является изучение эффективности экстракта из мидий для терапии и этой формы патологии.

### Выводы

1. Экстракт из мидии черноморской (*Mytilus galloprovincialis* Lam.) обладает защитными антидиабетическими свойствами: снижает развитие гипергликемии, нормализует массу тела животных при высокодозовом стрептозототициновом диабете.
2. Одним из механизмов защитного антидиабетического действия экстракта из мидий является улучшение функциональной активности митохондрий.
3. Экстракт из мидий можно рекомендовать в качестве компонента комплексной гипогликемической терапии СД 1 типа, а также для защиты от активации свободнорадикальных процессов.
4. Защитный эффект экстракта из мидий может быть обусловлен его химическим составом – наличием высокого содержания и качественного разнообразия аминокислот, а также эссенциальных полинена-

сыщенных жирных кислот, которые являются субстратами для регенеративных процессов в поджелудочной железе.

### Литература

1. Возможные молекулярные механизмы действия препарата из мидий в организме крыс с аллоксановым диабетом / Овсянникова Т.Н., Забелина И.А., Дягелева Е.А., Битютская О.Е. // Укр. біохім. журн. – 2002. – Т. 74, №4а(додаток 1). – С. 66.
2. Возрастные изменения глутатион-S-трансферазной и глутатинпероксидазной активности цитозоля печени крыс / Ланкин В.З., Тихазе А.Н., Ковалевская А.Л., и др. // Доклады АН СССР. – 1981. – Т. 261, № 3. – С. 18-24.
3. Експериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів / В.В. Полтораки, Н.І. Горбенко // Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. За ред. О.В. Стефанова. - Київ. - 2001. - С. 396-408.
4. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Обмен глутатиона // Успехи биол. химии. – 1990 – Т. 31. – С. 157-179.
5. 15.Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
6. Пат. 60504 А UA, Ф (13), (51)7A61K35/56. Біополімер з тканин молюсків, спосіб його виділення та біологічні властивості / О.Є. Бітютська, Т.М. Овсянникова, А.Г. Губанова, Н.І. Салатова, Б.І. Гудима, Л.П. Борисова (UA); Південний НДІ морського рибного господарства та океанографії (UA). - №2002108573; заяв. 29.10.02; опубл. 15.10.03, Бюл. № 10. – 18 с.
7. Северин С.Е., Соловьева Г.А. Практикум по биохимии. /М.:Изд-во МГУ, 1989.-509 с.
8. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides // Lipids. – 1980. – V. 15, № 3. – P. 137-140.
9. Dave G.S. Hyperglycemia induced oxidative stress in type-1 and type-2 diabetic patients with and without nephropathy / G.S. Dave, K. Kalra // Cell. Mol. Biol. – 2007. – Vol. 53, N 5. – P. 68-78.
10. Green K., Brand M.D., Murphy M.P. Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes // Diabetes. – 2004. - № 2, Vol. 53, Suppl. 1. – P. 110-118.
11. Pirot P. Mediators and mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 diabetes / P. Pirot, A.K. Cardozo, D.L. Eizirik // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. – 2008. – Vol. 52, N 2. – P.156-165.

### Summary

#### OXIDATIVE STRESS DECREASE IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED RAT'S LIVER MITOCHONDRIA BY MEANS OF EXTRACT FROM MUSSELS

Shumeyko A.G.<sup>1</sup>, Poltorack V.V.<sup>2</sup>, Ovsyannikova T.N.<sup>3</sup>, Zabelina I.A.<sup>3</sup>, Gladkih A.I.<sup>2</sup>

Key words: diabetes mellitus, extract, mussels, oxidative stress, antioxidants, mitochondria.

The aim of this study was to investigate the antidiabetic effect of extract from mussels (*Mytilus galloprovincialis* Lam.) under streptozotocin diabetes in male Wistar rats. The levels of serum glucose and liver mitochondria pro/antioxidant balance (hydroperoxides concentration and glutathione peroxidase activity) as well as oxidative phosphorylation were studied. Oral administration of the extract to diabetic rats within 10 days after insulin deficiency generation reduced the blood glucose and mitochondria hydroperoxides levels and normalized the glutathione peroxidase activity of mitochondria in liver. Possible molecular mechanisms of action of the extract may be due to chemical compounds: amino acids and unsaturated fatty acids which may act as substrates for protection of antioxidant systems and pancreas regeneration in the diabetes.

Ukraine medical stomatological academy, Poltava<sup>1</sup>;  
Institute of Endocrine Pathology Problem, Kharkiv<sup>2</sup>;  
Karazin Kharkiv National University, Kharkiv<sup>3</sup>.

Матеріал надійшов до редакції 26.11.08.

## КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

© Хомяк Н.В., Опрышко В.И., Коваленко Е.Ю.  
УДК 615(048)

### КЛАРИТРОМИЦИН: ОДНА ИЗ ПЕРВЫХ ПОЗИЦИЙ В РЯДУ МАКРОЛИДОВ (ОБЗОР)

**Хомяк Н.В., Опрышко В.И., Коваленко Е.Ю.**

Днепропетровская государственная медицинская академия, г.Днепропетровск

В огляді освітлені особливості фармакодинаміки, спектра дії, фармакокінетики та клінічного використання одного з найбільш широко використовуваних макролідів – кларитроміцину. Відмічається, що в механізмі дії препарату має значення як інгібування синтезу білка на рівні 50S- субодиниці рибосом, так і пригнічення продукції мікроорганізмами захисного шару (біофільма), в наслідок чого підвищується проникність їх мембран для антибіотиків. Особливістю фармакокінетики кларитроміцину є його високі біодоступність (поступається тільки рокситроміцину) та ліпофільність, а також той факт, що, при наявності постантибіотичного ефекту, експозиція його субінгібіруючих концентрацій невелика, чим пояснюється рідкість формування резистентних до препарату штамів. Приведені дані досліджень та аналізу чутливості до кларитроміцину найбільш клінічно значущих мікроорганізмів у порівнянні з іншими макролідними антибіотиками: його мікробіологічна активність у відношенні грам-позитивних коків, *H. pylori*, атипичних мікобактерій вважається самою високою серед макролідів, препарат характеризується однією з самих низьких МПК<sub>90</sub> проти хламідій та гемофільної палички. До головних неантибактеріальних ефектів кларитроміцину відносяться протизапальна, мембраностабілізуюча та імуномодулююча дії. В огляді продемонстровані результати порівняльних досліджень, у яких встановлена висока клінічна ефективність кларитроміцину при інфекціях ЛОР-органів, нижніх дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин, при уrogenітальних інфекціях, у гастроентерології та інших клінічних ситуаціях у дорослих і в педіатричній практиці. Фірмою-виробником надані дані, що препарат Азіклар (FLAMINGO PHARMACEUTICALS, Індія) сертифікований по GMP (2008р.) Регуляторним Агентством Великобританії з медикаментів (UK MHRA), у зв'язку з чим може бути рекомендований як якісний та економічно доступний препарат кларитроміцину.

**Ключові слова:** Кларитроміцин, Азіклар, інфекції ЛОР-органів, ХОЗЛ, позалікарняна пневмонія, інфекції шкіри та м'яких тканин, уrogenітальні інфекції, ерадикаційна терапія при виразковій хворобі 12—палої кишки

Препараты макролидов, наряду с пенициллинами, являются одними из первых антибиотиков, применяемых в клинической практике. Они используются с 1952 года, когда был получен препарат эритромицин, выделенный из культуры *Streptomyces erythreus*. В

настоящее время в Украине зарегистрированы 7 макролидов. Классификация группы, основанная на особенностях химической структуры препаратов, приведена в таблице 1.

Таблица 1  
Классификация макролидных антибиотиков

Содержащие 14-членное лактонное кольцо	Международное название	Препараты макролидов
	Эритромицин	Альтроцин S, Эритромицин
	Кларитромицин	АЗИКЛАР, Зосин, Лекоклар, Клабакс, Клабакс ОД, Кламед, Кларимакс, Кларитроцин, Кларицит, Класан КМП, Клацид, Клеримед, Фромилид, Фромилид Уно и др
	Рокситромицин:	Реницин, Роксид, Роксид Кидтаб, Роксилд, Роксигексал, Рулид
Содержащие 15-членное лактонное кольцо (азалиды)	Азитромицин	Азивок, Азиклар, Азицин-Д, Азимед-КМП, Азином, Азитро, Азитрокс, АЗО, Азро, Затрин, Зитрокс, Зомакс, Зосин, Сумаид, Сумамед, Хемомицин и др.
	Спирамицин:	Ровален, Роваид, Ровамицин, Старкет

16-членное лактон-ное кольцо	Джозамицин:	Вильпрафен
	Мидекамицин	Макропен

Сейчас макролиды (прежде всего кларитромицин и азитромицин) относятся к числу наиболее часто применяемых антибиотиков: отмечается рост потребления этой группы препаратов как в странах СНГ(1), так и в дальнем зарубежье. В частности, в США в период с 1992 по 2000г. было отмечено 4–кратное возрастание частоты назначения кларитромицина на фоне сокращения использования аминопенициллинов и эритромицина [2].

### Общая характеристика

Кларитромицин является полусинтетическим 14-членным макролидом, производным эритромицина, разработанным фармацевтической компанией Taisho (Япония) в 1991 году. Представляет собой 6-О-метилэритромицин (рис. 1). Изменение химической структуры, по сравнению с эритромицином (появление метоксигруппы у 6-го углеродного атома лактонного кольца) способствовало повышению стабильности в кислой среде, усилению антибактериальных свойств и улучшению фармакокинетики [3].

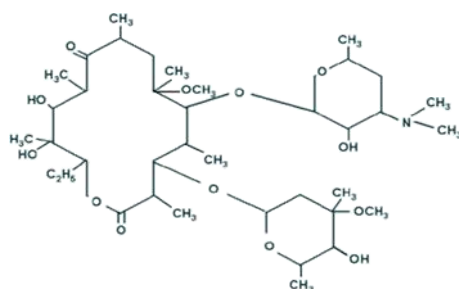


Рис. 1. Химическая структура кларитромицина (3)

### Фармакодинамика

Кларитромицин, как и другие макролиды, имеет механизм действия, основанный на ингибировании у чувствительных микроорганизмов РНК-зависимого синтеза белковой молекулы. Он обратимо связывается с 50S субъединицей бактериальной рибосомы, в результате чего блокируется транспептидация и/или транслокация, преждевременно отщепляется растущая тРНК–полипептидная цепочка и происходит прекращение сборки белковой молекулы. Таким образом, нарушается рост и размножение микроорганизмов, снижается их вирулентность. Обнаружены и другие механизмы воздействия препарата на микробную флору. Так, установлено, что некоторые микроорга-

низмы (стрептококки, стафилококки, гемофильная палочка, синегнойная палочка и др.) в процессе колонизации (в респираторной системе) способны формировать защитный слой - биофильм, защищающий их от фагоцитоза и антибактериального действия антибиотиков. Кларитромицин обладает способностью подавлять продукцию микроорганизмами биофильмов и тем самым создавать условия для повышения эффективности антибактериальной терапии [4] за счет снижения в мембранах микроорганизмов алгинатов, гексозы и полисахаридов и повышения проницаемости мембран для антибиотиков. Приведены данные [5], что при назначении аминогликозидов в сочетании с кларитромицином больным с госпитальной пневмонией удалось восстановить чувствительность к аминогликозидам, что привело к выздоровлению 85,9% против 35,7% в группе не получавших макролиды.

При борьбе с инфекцией большое значение, особенно с учетом бактериостатического (в основном) действия кларитромицина, имеет иммуностимулирующее действие препарата. Как отмечено в обзоре [3], кларитромицин повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, имеет синергетический бактерицидный эффект при сочетании с компонентом сыворотки, а также увеличивает активность Т-киллеров.

Благодаря накоплению высоких концентраций антибиотика в очаге инфекции кларитромицин, как и другие макролиды, обладает постантибиотическим эффектом, под которым подразумевается подавление жизнедеятельности бактерий в то время, когда концентрация препарата в сыворотке крови уже не определяется. Это свойство наиболее выражено, по сравнению с другими препаратами группы, у кларитромицина и азитромицина [6]; важно, что при этом время экспозиции субингибирующих концентраций кларитромицина в сравнении с азитромицином невелико (рис.2) [7,8], чем и объясняется, вероятно, тот факт, что кларитромицин реже азитромицина индуцирует образование резистентных штаммов [9].

### Спектр действия кларитромицина

Препарат обладает активностью в отношении многих грамположительных и грамотрицательных патогенов. Его микробиологическая активность в отношении грамположительных кокков считается самой высокой среди макролидов (табл.2).

Таблица 2.  
Активность макролидов против пиогенных кокков (МПК<sub>50</sub>, мг/л) (По J.D. Williams, A.M. Sefton, 1993)

Препарат	S.aureus	S.pyogenes	S.pneumoniae	Enterococcus	N.gonorrhoeae	Анаэробные кокки
Эритромицин	0,12	0,03	0,03	0,5	0,25	0,5
Кларитромицин	0,06	0,015	0,015	0,5	0,25	0,25
Рокситромицин	0,25	0,06	0,03	2,0	0,5	1,0
Азитромицин	0,12	0,12	0,06	2,0	0,03	0,25
Джозамицин	1,0	0,12	0,06	2,0	0,5	0,25
Спирамицин	1,0	0,12	0,03	0,25	1,0	0,25



Кларитромицин проявляет высокую микробиологическую эффективность по отношению к грамположительным микроорганизмам *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, метициллин-чувствительным *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентные штаммы устойчивы ко всем макролидам) и грамотрицательной *Moraxella catarrhalis*. В России данные о резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae*, полученные в ходе многоцентрового исследования ПеГАС с 1999 по 2005 г., показали, что резистентность пневмококка к макролидам остается невысокой: частота выявления штаммов, нечувствительных к 14- и 15-членным макролидам (кларитромицин, азитромицин) составляет 6–9% [10]. Препарат превосходит азитромицин и другие макролиды по активности в отношении анаэробных кокков, однако уступает азитромицину в отношении *N.gonorrhoeae* [11].

По данным международных исследований, от 61 до 95% штаммов *H. influenzae*, как продуцирующих, так и не продуцирующих бета-лактамазы, чувствительны к кларитромицину [6]. Несмотря на то, что он уступает *in vitro* азитромицину по активности в отношении *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, однако действие его *in vivo* дополняется за счет активного метаболита 14-гидроксикларитромицина (14ГКМ), обладающего высокой активностью в отношении данных микроорганизмов [3, 12]. На большинство микроорганизмов метаболит действует примерно в 2 раза слабее, но против *H.influenzae* он более активен, чем кларитромицин, как *in vitro*, так и *in vivo* [13]. Важно также, что у кларитромицина (совместно с метаболитом) имеется высокая микробиологическая активность в отношении *Moraxella catarrhalis*, которая является актуальным патогеном при обострении ХОЗЛ [14]. Этот возбудитель продуцирует бета-лактамазы, разрушающие пенициллины и цефалоспорины 1 поколения, но макролид обеспечивает надежную эрадикацию: кларитромицин у больных с ХОЗЛ вышеназванной этиологии, по данным различных исследований, демонстрирует хорошую эффективность. Так, согласно результатам недавно завершившегося многоцентрового сравнительного исследования эрадикационная активность кларитромицина в отношении выделенных у больных с ХОЗЛ *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* составляет 77,8, 87,5 и 80% соответственно [15]. В настоящее время можно считать доказанным фактом, что при ХОЗЛ достаточно применять кларитромицин коротким (5–7-дневным) курсом. Убедительные данные получены в рандомизированном исследовании, в которое были включены 772 пациента, 382 из которых получали ретардную форму кларитромицина, 245 – обычную форму препарата, а остальные 145 – амоксициллин/клавуланат (5–7 дней в 1-й группе, 7 дней во 2-й и 10 дней в 3-й). Результаты лечения и бактериологическая эффективность в группах оказались сопоставимыми [16].

Помимо названных, препарат подавляет активность ряда внутриклеточных микроорганизмов: *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum*, а также проявляет хороший эффект в отношении ряда внутриклеточных респираторных патогенов (*Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). Этот макролид характери-

зуется одной из самых низких МПК<sub>90</sub> против хламидий.

Кларитромицин способен действовать на многие атипичные микобактерии (комплекс *M.avium*, *M.kansasii*, *M.fortuitum*, *M.chelonae*, *M.leprae*), причем по активности против *M.avium* он *in vitro* в 4 раза превосходит другой "новый" макролид – азитромицин [17]; не действует на *Mycobacterium tuberculosis*. Подобно эритромицину, кларитромицин малоактивен против *M.hominis*.

Важным микробиологическим свойством кларитромицина является его мощный эффект *in vitro* и *in vivo* в отношении *H.pylori*. По уровню антихеликобактерной активности он превосходит другие макролиды (эритромицин, азитромицин) и метронидазол. Действие кларитромицина на *H.pylori in vitro* усиливается при сочетании с амоксициллином. Тем не менее, встречаются кларитромицин-резистентные штаммы *H.pylori* [3].

Кларитромицин подавляет жизнедеятельность грамположительных бактерий: *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium spp.*; грамотрицательных бактерий: *Haemophilus ducreyi*, *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Borrelia burgdorferi*, активен в отношении некоторых анаэробов: *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides melaninogenicus*; также в отношении *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium spp.*

Грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* и *Acinetobacter* обладают природной устойчивостью ко всем макролидным антибиотикам.

Антимикробный эффект в отношении *H. influenzae* и *S. pneumoniae* азитромицина и в некоторой степени кларитромицина зависит от создаваемой в очаге инфекции концентрации, а для остальных макролидов – от поддержания концентрации выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) на протяжении как минимум 40–50% временного интервала между приемами доз [18].

Как считают некоторые исследователи, кларитромицин оказывает "сбалансированный" антибактериальный эффект, проявляя активность против патогенов, имеющих как вне-, так и внутриклеточную локализацию. В то же время другой макролид – азитромицин – хорошо действует на внутриклеточные патогены, но слабее – на микроорганизмы, находящиеся во внеклеточной среде, а амоксициллин (как и другие бета-лактамы) оказывает действие только на внеклеточно локализирующиеся микрофлору [3, 19].

#### Неантибактериальные эффекты кларитромицина

Первые сведения о неантибактериальных эффектах макролидов были получены *in vitro* еще в 1996 г.: на нейтрофилах человека были установлены противовоспалительные и мембраностабилизирующие эффекты кларитромицина, азитромицина и некоторых других макролидов [20]. Высокую клиническую эффективность кларитромицина связывают с его воздействием на функциональную активность фагоцитов периферической крови, что, вероятно, обусловлено их выраженной антиоксидантной активностью и способностью снижать процессы окислительного ме-



таболизма в фагоцитах, понижая образование супероксидного иона. Кроме того, кларитромицин влияет на процессы иммунного реагирования макроорганизма через изменение синтеза моноцитами и макрофагами важнейших медиаторов иммунного ответа, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкины, колоние-стимулирующий фактор и др., что позволяет считать

его антибиотиком с иммуномодулирующим воздействием на организм человека. В дальнейшем были получены новые данные по этому вопросу как в отношении кларитромицина [21], так и группы в целом, которые суммированы и представлены в таблице 3 [16,20,22-25].

Таблица 3

*Эффекты макролидов, имеющие значение при воспалении респираторного тракта*

Ингибирование синтеза и/или секреции провоспалительных цитокинов

Эффекты в отношении нейтрофилов:

Снижение нейтрофильного оксидативного взрыва

Ингибирование миграции нейтрофилов в очаги воспаления

Увеличение апоптоза нейтрофилов

Ингибирование адгезии нейтрофилов

Ингибирование фагоцитоза

Снижение эозинофильного воспаления

Активация мукоцилиарного транспорта

Снижение секреции желез (уменьшение количества отделяемой мокроты)

Снижение бронхоконстрикции (обусловленной эндотелином-1, холинергическим ответом гладкой дыхательной мускулатуры)

Иммуотропное действие кларитромицина проанализировано в работе [26]: отмечается, что влияние на иммунную систему проявляется в диапазоне обычных доз кларитромицина, рокситромицина и азитромицина; кларитромицин обладает наибольшей ингибирующей активностью в отношении провоспалительных цитокинов в группе макролидов. Этот препарат способен блокировать процесс распространения инфекции за пределы первичного очага уже в первые 2–4 ч после приема, что связывают с быстрым захватом антибиотика моноцитарными клетками с последующей активацией медиаторов моноцитов, вызывающих гибель бактерий.

Кларитромицин способен влиять на процессы перекисного окисления липидов, а также, в отличие от других макролидов, уменьшать образование лейкотриена В<sub>4</sub>, ответственного за хемотаксис нейтрофилов, приводящий к инициации воспаления [27]. Кроме того, 14-членные макролиды, особенно кларитромицин, усиливают противовоспалительный эффект за счет увеличения продукции эндогенных глюкокортикоидов вследствие активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [28].

## Фармакокинетика кларитромицина

Кларитромицин относится к макролидам с высокой биодоступностью: по этому показателю он стоит на втором месте после рокситромицина (соответственно 72–85% и 52–55%), существенно опережая азитромицин (37%) и спирамицин (35%). У пожилых людей биодоступность несколько возрастает.

Высокая биодоступность препарата связана, в частности, с тем, что устойчивость кларитромицина к гидролизующему действию соляной кислоты в 100 раз выше, чем у эритромицина [3]. Степень фармакокинетической надежности кларитромицина определяется также тем, что пища не ухудшает всасывания препарата. При использовании его в суспензии скорость всасывания несколько уменьшается, однако пиковая концентрация в плазме возрастает во время приема во время еды на 28% [29], что дает ему некоторые преимущества перед другими макролидами – например, азитромицином, скорость всасывания которого при использовании в виде капсул уменьшается примерно в 2 раза [3].

Кларитромицин метаболизируется в печени. В процессе его метаболизма (в т.ч. пресистемного) образуется основной (составляющий 20%) микробиологически активный метаболит – 14-гидроксикларитромицин.

Обладая высокой липофильностью, кларитромицин и его метаболит хорошо распределяются в организме, создавая высокие уровни во многих органах, тканях и биологических жидкостях, а также высокие внутриклеточные концентрации. Высокие концентрации их, которые превышают МПК для основных респираторных патогенов, сохраняются в респираторном тракте более длительно, чем в плазме.

Фармакологической особенностью макролидов, в том числе кларитромицина, является их способность преодолевать клеточные мембраны и накапливаться в клетках микро- и макроорганизма, в том числе и в иммунокомпетентных клетках.

Приблизительно 30% кларитромицина выводится с желчью. С мочой выводится около 40% препарата в сочетании с активным метаболитом: он создает более высокие концентрации в моче по сравнению с другими макролидами, что полезно при лечении урогенитальных инфекций. У больных с почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина <30 мл/мин) дозу препарата следует снизить в 2 раза. Максимальная продолжительность курса лечения у пациентов этой группы должна быть не более 14 дней [30]. При тяжелых заболеваниях печени возрастает доля почечной экскреции кларитромицина; T<sub>1/2</sub> может несколько увеличиваться, однако коррекции режима введения препарата не требуется. Существенно, что выраженные нарушения функции печени сопровождаются заметным снижением образования 14-гидроксикларитромицина.

## Резистентность к кларитромицину

В настоящее время имеет место развитие определенной резистентности к макролидам основных респираторных патогенов, в частности пневмококка. Резистентность пневмококка связана с формированием двух главных механизмов:

1) модификации мишени (метилирование аденина в 23S-субъединице рибосомальной РНК ферментами

метилазами) – MLS-типа, в результате чего макролиды не связываются с рибосомами;

2) выталкивания антибиотика из микробной клетки ("эффлюкс").

Эти процессы контролируются различными генами, поэтому принято выделять различные виды резистентного пневмококка – ermAM (преобладает рибосомальный механизм) и mefE (преобладает "эффлюксный" механизм). MefE-резистентные штаммы могут формироваться не только при применении макролидов, но и в результате действия антибиотиков других классов (линкозамидов, стрептограминов – отсюда название- MLS). [31].

Синтез стрептококковых метилаз индуцируется всеми макролидами и линкозамидами, соответственно микроорганизмы проявляют устойчивость ко всем перечисленным антибиотикам.

У *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. Pylori* и некоторых других микроорганизмов известен и другой механизм модификации мишени для макролидов и линкозамидов - в результате мутаций в V домене 23S рРНК снижается сродство к антибиотикам и формируется клинически значимая устойчивость. При этом механизме наблюдают перекрестную резистентность ко всем макролидам и линкозамидам [3].

Сообщалось о том, что повышение потребления кларитромицина вызывает резистентность более медленно, чем потребление азитромицина [9]. Определенный вклад в развитие резистентности дает фармакокинетика макролидов (рис.2). (7,8).



Рис.2. Фармакокинетика азитромицина и кларитромицина после недельной терапии 10 мг/кг внутрь

**Примечание:** МАК – минимальная активная концентрация; МИК – минимальная ингибирующая концентрация. Если концентрация больше МАК, но меньше МИК, возможно развитие резистентности к препарату (закрашенная область, так называемое «окно резистентности»). Видно, что закрашенная область существенно больше для азитромицина, чем для кларитромицина

Формирование резистентности вследствие синтеза метилаз характерно также для золотистого стафилококка, микоплазм, листерий, хеликобактера и др. Синтез стафилококковых метилаз способны индуцировать только 14- и 15-членные макролиды, соответственно микроорганизмы проявляют устойчивость к перечисленным антибиотикам, но сохраняют чувствительность к 16-членным макролидам и линкозамидам. Таким образом, в клинической практике могут встречаться стафилококки устойчивые как ко всем макролидам и линкозамидам, так и только к 14- и 15-членным макролидам [3].

Другой механизм развития резистентности - «выталкивание» из микробной клетки - характерен для ряда грамположительных микроорганизмов. Соответствующий белок-транспортер стрептококков выводит 14- и 15-членные макролиды, при этом линкозамиды и 16-членные макролиды сохраняют активность. У стафилококков и энтерококков процесс осуществляют транспортные системы другого типа, обеспечивая активное выведение макролидов, но не линкозамидов [3].

Для стафилококка и энтеробактерий характерен 3-й механизм развития резистентности – разрушение микробными эстеразами. Некоторые из них обладают широким субстратным профилем, другие инактивируют только отдельные антибиотики. Клиническое значение ферментов, инактивирующих макролидные антибиотики, невелико [3].

Необходимо учитывать, что при использовании кларитромицина изменяется чувствительность к антибиотикам кишечной флоры пациентов, получавших препарат: широко распространён режим эрадикационной терапии способствует появлению резистентных энтерококков, которые могут персистировать в организме как минимум в течение 3 лет [32].

### Побочные эффекты кларитромицина

Макролиды в целом рассматриваются как одна из самых безопасных групп антибиотиков. Они очень редко вызывают серьезные нежелательные реакции. Частота отмены антибактериальных препаратов по причине развития нежелательных реакций при лечении ХОЗЛ по результатам мета-анализа рандомизированных исследований составила 0,8% для азитромицина, 1,0% для кларитромицина, 1,3% для цефаклора, 0,6% для амоксициллина, 2,3% для амоксициллин-клавуланата [33].

Большинство побочных эффектов, которые отмечались при приеме кларитромицина, были слабо выражены и носили преходящий характер. В инструкции к препарату отмечены (даже если отмечались редкие или единичные случаи) тошнота, рвота, диарея, боль в животе, стоматит, глоссит, кандидозный стоматит, изменение цвета языка, головная боль, артралгия, миалгия, редко — аллергические реакции (от незначительных высыпаний на коже и крапивницы до анафилаксии); описаны случаи развития синдрома Стивенса-Джонсона и тромбоцитопении. Могут отмечаться случаи нарушения вкусовых ощущений и изменения цвета зубов, единичные случаи гипогликемии (в основном у пациентов, которые одновременно принимали пероральные гипогликемизирующие препараты или инсулин), лейко- и тромбоцитопении. Сообщали о преходящих побочных эффектах со стороны ЦНС — тревожности, головокружении, бессоннице, судорогах, галлюцинациях и нарушении сознания. Были единичные сообщения о повышении уровня креатинина в сыворотке крови, развитии интерстициального нефрита, почечной недостаточности, панкреатита. Как и при применении других макролидов, применение кларитромицина в редких случаях ассоциировалось с удлинением интервала Q–T, развитием желудочковой тахикардии и мерцания-трепетания желудочков [34]. В редких случаях при назначении высоких доз кларитромицина, особенно больным с нарушениями функции почек,

наблюдаются обратимые ототоксические реакции, проявляющиеся ухудшением слуха и звоном в ушах [11].

Для «новых» 14-членных макролидов (кларитромицин) и азалидов (азитромицин) характерно более редкое развитие нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (табл.4) [35]. Только в

единичных случаях применение кларитромицина сопровождалось развитием псевдомембранозного колита (от слабо выраженного до представляющего угрозу для жизни), сообщалось о нарушении функции печени различной степени тяжести, изменении результатов лабораторных исследований, холестазах с желтухой или без нее и гепатите.

Таблица 4  
Частота нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта при применении кларитромицина (в сравнении с другими макролидами) (35)

№	Сравнение препаратов	Дозы (мг)	Дизайн исследования	Частота нежелательных реакций
1	Кларитромицин/ эритромицин стеарат	250 мг 2 раза в день 500 мг 4 раза в день	Двойное слепое	7% 27%*
2	Кларитромицин/ джосамицин	500 мг 2 раза в день 500 мг 3 раза в день	Открытое рандомизированное	7% 8%
3	Азитромицин/ кларитромицин	500 мг в день 250 мг 2 раза в день	Открытое рандомизированное	7% 5%
4	Азитромицин/ кларитромицин	500 мг в день 250 мг 2 раза в день	Открытое рандомизированное	6% 4%

\* -  $p < 0,05$

Установлено, что развитие диспептических расстройств при применении кларитромицина и других макролидов связано с их стимулирующим действием на моторику желудочно-кишечного тракта [36-38], по мнению большинства авторов, обусловленным активацией рецепторов, чувствительных к эндогенному агонисту мотилину [39]. Согласно другим данным, нежелательные реакции, вызванные макролидами, в частности, рвота, могут быть обусловлены возбуждением серотониновых рецепторов [40].

В редких случаях при внутривенном введении высоких доз эритромицина и кларитромицина, особенно больным с нарушениями функции почек, наблюдаются ототоксические реакции, проявляющиеся ухудшением слуха и появлением звона в ушах [41]. Предполагается, что они связаны с влиянием препаратов на центральные слуховые пути. Данные реакции являются обратимыми и проходят через несколько дней после отмены антибиотика.

Гиперчувствительность к макролидным антибиотикам отмечается очень редко. Данные о перекрестной аллергии сразу к нескольким макролидам отсутствуют.

#### Лекарственные взаимодействия кларитромицина

В процессе биотрансформации многие макролидные антибиотики способны связываться с цитохромом P450 и образовывать с ним неактивные комплексы, что может нарушить метаболизм тех лекарственных препаратов, которые также взаимодействуют с этими цитохромами, повышая их концентрацию в крови и усиливая их терапевтические эффекты и токсичность. Препараты по выраженности взаимодействия можно расположить в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин [42]. В связи с этим возможны клинически значимые взаимодействия препарата с теофиллином, карбамазепином, дигоксином, ловастатином, симвастатином, триазололом, мидазолам-

ом, фенитоином, циклоспорином, и алкалоидами спорыньи. Рекомендуется периодически контролировать протромбиновое время у пациентов, получающих кларитромицин одновременно с варфарином или другими пероральными антикоагулянтами.

#### Клинические аспекты применения кларитромицина

Применение кларитромицина при инфекциях ЛОР-органов

Кларитромицин, как и другие макролиды, традиционно рассматривается как альтернатива пеницилинам при тонзиллофарингите, вызванном *S. pyogenes*. Клинико-бактериологические исследования показали, что макролиды также эффективны при эрадикации стрептококка из миндалин (более 70%), как и феноксиметилпенициллин, поэтому обеспечивают вполне надежную профилактику серьезных осложнений тонзиллофарингита - ревматизма и гломерулонефрита [42].

При среднем отите, благодаря воздействию на стрептококки, кларитромицин также может использоваться вместо аминопенициллинов. Нужно отметить, что при отите внеклеточная концентрация антибиотика является более важным условием бактериальной эрадикации, чем внутриклеточная концентрация, макролиды же имеют высокие клеточные и низкие экстракеллюлярные концентрации; в связи с этим процент бактериальной эрадикации *H. influenzae* при среднем отите может быть низким – 33% (по сравнению с 87% при терапии амоксициллином/клавуланатом) [43]. В то же время имеется много данных о высокой клинической эффективности кларитромицина при отите у взрослых и детей. В исследовании немецких авторов [44] с участием 102 детей на 5-й день терапии кларитромицином клиническое излечение было достигнуто у 99% детей. В испанском исследовании по изучению эффективности кларитромицина при респираторных инфекциях участвовали 310 детей с острым средним отитом. Препарат пока-

зал свою эффективность у 96,1% детей [45]. В многочисленных контролируемых сравнительных исследованиях, описанных в обзорах по кларитромицину [46], показано, что кларитромицин не только не уступает пенициллинам, цефалоспорином, другим новым макролидам, но и нередко превосходит некоторые препараты, особенно пенициллины, по эффективности или безопасности. Так, в рандомизированной работе с участием 736 детей кларитромицин показал равную эффективность по сравнению с амоксициллин/клавуланатом и цефаклором. При рандомизированном сравнении отдаленных результатов лечения острого отита суспензией кларитромицина или амоксициллина эффект полного клинического излечения был получен в группе кларитромицина у 95% (у 20 из 21) детей, а в группе амоксициллина у 86% (у 19 из 22). При слепом рандомизированном сравнении кларитромицина и цефуросима аксетила показано, что препараты равно высокоэффективны при среднем отите, хорошо переносятся детьми и не различаются по частоте побочных эффектов. Установлено также, что короткий 5-дневный курс терапии кларитромицином не менее эффективен, чем 10-дневный курс: в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 138 детей показано, что назначение кларитромицина в течение 5 дней равно эффективно и безопасно, как и 10-дневный курс лечения [47]. При сравнении кларитромицина и азитромицина, назначаемых в течение 5 дней, оба препарата были равно эффективны (99%) при лечении детей со средним отитом. Не различались они и по частоте вызываемых ими нежелательных явлений.

Кларитромицин высокоактивен против основных возбудителей синуситов у взрослых и детей. Он хорошо проникает в слизистую придаточных пазух носа и накапливается там в концентрациях, превышающих сывороточные и минимальные подавляющие концентрации для возбудителей синусита [48]. По данным многоцентрового европейского исследования с участием 310 детей, страдающих острым синуситом, и 15 детей с ринитом эффективность кларитромицина при синусите составила 97,3%, а при рините - 93,8% [49]. На основании многоцентровых слепых рандомизированных сравнительных исследований эффективности кларитромицина при синуситах у взрослых, можно утверждать, что кларитромицин не уступает по эффективности азитромицину [50].

Применение кларитромицина при инфекциях нижних дыхательных путей (ХОЗЛ, внебольничной пневмонии)

Широкое применение кларитромицина при инфекциях нижних дыхательных путей обусловлено его высокой эффективностью в отношении респиратор-

ных патогенов, благоприятными особенностями распределения препарата, а также неантибактериальными механизмами его действия.

Как известно, бактериальные патогены выявляются у 50–60% больных с обострением ХОБЛ, наиболее часто присутствуют три микроорганизма: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, составляя около 66% в спектре возбудителей [51], при этом в этиологической структуре инфекционных заболеваний дыхательной системы *H. influenzae* преобладает над *S. pneumoniae*. В России и Украине доля *M. catarrhalis* приблизительно в 2 раза меньше по сравнению с европейскими показателями [33].

Выраженная активность кларитромицина в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* и *Moraxella catarrhalis* отмечается многими исследователями. Так, по данным многоцентрового российского исследования ПеГАС–1, устойчивые к кларитромицину и азитромицину штаммы пневмококков были выявлены в 6% случаев [52]. По данным мультинационального исследования PROTEKT, число штаммов *H. influenzae*, резистентных к азитромицину и кларитромицину, составляет 0,2% и 0,5%, однако отмечена тенденция к росту доли *H. influenzae* с промежуточной чувствительностью к кларитромицину [53].

Атипичные микроорганизмы также играют роль в развитии обострений ХОБЛ. Общая доля *Mycoplasma pneumoniae* среди всех возбудителей обострения ХОБЛ составляет 6–9%, а *Chlamydia pneumoniae* – 5–7% [54, 55].

Препарат демонстрирует высокую активность в отношении *Mycoplasma pneumoniae*. Устойчивость кларитромицина в кислой среде эндосом повышает его активность в отношении таких внутриклеточных патогенов, как *Legionella pneumophila* и *Chlamydomphila pneumoniae*. Важно при ХОЗЛ то, что препарат хорошо накапливается, в частности, в легочной ткани, в жидкости, выстилающей эпителий бронхов и альвеолы, бронхиальном секрете, а также в полиморфноядерных нейтрофилах, макрофагах, моноцитах. Сказанное выше, а также противовоспалительные эффекты кларитромицина, обосновывают целесообразность широкого применения препарата при внебольничной пневмонии и ХОЗЛ.

Данные теоретические предпосылки подтверждаются результатами клинических наблюдений, приведенных в ряде обзоров. Так, в статье [56] приведены данные ряда исследований по сравнительной эффективности кларитромицина и других широко применяемых при ХОЗЛ антибактериальных препаратов (табл. 5).

Таблица 5  
Результаты клинических исследований кларитромицина при обострении ХОЗЛ (58)

Страна/Год	Препараты	Число пациентов	Клиническая эффективность, %	Бактериологическая эффективность, %
США/2000	Кларитромицин 500 мг 10 дней	127	95	91
	Моксифлоксацин 400 мг 5 дней	135	94	94
Германия/2001	Кларитромицин 250 мг 5 дней	124	97	98
	Кларитромицин SR 1000 мг 5 дней	120	98	92
США/2001	Кларитромицин SR 1000 мг 7 дней	137	85	88
	Амоксициллин/клавуланат 875 мг 10 дней	133	87	89
США/2001	Кларитромицин 500 мг 10 дней	178	89	98
	Гатифлоксацин 400 мг 5 дней	174	89	98
	Гатифлоксацин 400 мг 7 дней	175	88	94
*/2001	Кларитромицин SR 500 мг 7 дней	113	93	74
	Амоксициллин/клавуланат 500/125 мг 10 дней	106	90	80
**/2002	Кларитромицин 500 мг 7 дней	361	85	82
	Гемифлоксацин 320 мг 5 дней	351	85	94
2004	Кларитромицин 250 мг 10 дней	254	80	84
	Левифлоксацин 500 мг 7 дней	250	83	96
***/2005	Кларитромицин 500 мг 10 дней	–	94	–
	Азитромицин 500 мг 3 дня	–	93	–

Примечание: \* – Австрия, Бельгия, Канада, Франция, Италия, Нидерланды, Испания, Швеция и Великобритания; \*\* – Австрия, Канада, Франция, Германия, Мексика, Испания, Великобритания и США; \*\*\* – Аргентина, Бразилия, Канада, Чили, Коста-Рика, Индия, Южная Африка, США

В соответствии с ними, кларитромицин при лечении ХОЗЛ имеет высокую как клиническую, так и микробиологическую эффективность, равноценную эффектам моксифлоксацина, гатифлоксацина, амоксициллина/клавуланата, азитромицина.

При внебольничной пневмонии основных возбудителей ВП можно разделить на две группы – «типичные» (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) и «атипичные» (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*). Роль атипичных возбудителей постоянно возрастает, и сегодня в мире около 30-40% от общего числа внебольничных пневмоний (определенным возбудителем) составляет пневмония, вызванная атипичной флорой. Легионелла является второй по частоте причиной госпитализации больных в ОРИТ в мире. Легионелла характеризуется высокой степенью тяжести вызываемой ВП, около 5% всех тяжелых пневмоний в России сопряжены с этим инфекционным агентом. Микоплазменные пневмонии характерны для закрытых коллективов молодых людей (20-40 лет) в осенне-весенний период. Хламидия встречается с одинаковой частотой во всех возрастных периодах. Наиболее часто высевается *S. pneumoniae*: ежегодно в мире регистрируется около 20 млн. пневмококковых пневмоний, более 1 млн. этих пациентов погибает [33].

С учетом многочисленных данных лабораторных и клинических исследований, приведенных выше, кларитромицин был введен в стандарты лечения в пульмонологии в качестве препарата выбора при лечении внебольничной пневмонии и ХОЗЛ. Как отмечено в приказе №128 МЗ Украины «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Пульмонология», (которым регламентируются основные принципы лечения бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), муковисцидоза, внебольничной и нозокомиальной (госпитальной) пневмонии (2007), он является препаратом выбора при лечении внебольничной

пневмонии у больных 1 клинической группы (в порядке монотерапии) и 111-1У клинической группы (в комбинации с бета-лактамами антибиотиками). При обострениях ХОЗЛ у больных младше 65 лет, с частотой обострения ХОЗЛ меньше 4 раз на год, при отсутствии сопутствующих заболеваний и факторов риска, с ОФВ<sub>1</sub> больше 50 % от надлежащего значения (основные возбудители в этой группе больных - *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и атипичные микроорганизмы) антибиотиком выбора также является макролидный антибиотик, в частности кларитромицин [59].

Есть данные о целесообразности применения кларитромицина при остром респираторном синдроме (SARS, или ТОРС): стандарты лечения взрослых пациентов с вероятным и подтвержденным диагнозом ТОРС включают антибактериальную терапию (кларитромицин, левофлоксацин, амоксициллин/клавуланат), глюкокортикоидную (метилпреднизолон, преднизолон) и противовирусную (рибавирин) терапию [57].

Применение кларитромицина в гастроэнтерологии. Поскольку кларитромицин обладает высокой активностью по отношению к *H. pylori*, а также повышенной кислотоустойчивостью [3], он находит широкое применение у больных язвенной болезнью для эрадикации *H. pylori*. Существенно, что кларитромицин имеет преимущества перед некоторыми другими макролидами (эритромицином, азитромицином) благодаря сохранению выраженности антихеликобактерного эффекта при снижении pH среды [58] и накоплению, в отличие от азитромицина, в желудочном секрете [59].

Применение кларитромицина для проведения эрадикационной терапии регламентировано Маастрихтским консенсусом-3 (2005). В соответствии с ним, терапия первой линии язвенной болезни (после диагностики возбудителя) проводится по схеме: ингибитор протонной помпы 2 раза в день + кларитромицин



+ амоксициллин (или метронидазол). Она может быть назначена, если резистентность наиболее распространенных штаммов *H. pylori* в данном регионе к кларитромицину не превышает 10%, к метронидазолу – 40%. В соответствии с Консенсусом-3, увеличена длительность эрадикационной терапии до 14 дней (14-дневная терапия на 12% эффективнее, чем 7-дневная). У пожилых могут быть несколько уменьшены дозы антибактериальных препаратов с учетом возраста [60].

#### **Применение кларитромицина при инфекциях у больных со СПИДом**

У больных со СПИДом *M. avium* могут вызывать диссеминированные инфекции, при которых с успехом применяя кларитромицин в обычных дозах в сочетании с этамбутолом и рифабутином [61]. Микобактерии могут вызывать также кожные и легочные инфекции, что характерно для *M. chelonae*, *M. xenopi*, *M. marinum* [62]. Кроме того, кларитромицин эффективен при инфекциях, вызванных *M. leprae* [63].

При тяжелых формах токсоплазмоза (например, при энцефалите у больных со СПИДом) с учетом статистического действия кларитромицина на *T. gondii* его необходимо применять в сочетании с пириметамином [64].

#### **Применение кларитромицина при инфекциях кожи и мягких тканей**

Установлена высокая клиническая эффективность кларитромицина (в 74-96% случаев) при инфекциях кожи и мягких тканей, которая сопровождается высокими показателями эрадикации возбудителей (в основном – *S. aureus*) на уровне 86-93% [65].

#### **Применение кларитромицина при урогенитальных инфекциях**

Поскольку в этиологии воспалительных заболеваний органов малого таза (эндометрит, сальпингит, пельвиоперитонит, tubo-овариальный абсцесс) и инфекционных осложнений абортов имеют значение *N. gonorrhoeae* (25-50%), *C. trachomatis* (25-30%), ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов (25-60%), *M. hominis* и *U. urealyticum*, в комплекс лечебных мероприятий включают макролидные антибиотики, в том числе и кларитромицин (в сочетании с ципрофлоксацином, или линкозамидами и аминогликозидами, или с карбапенемами, или с тикарциллин-клавуланатом) При послеродовом эндометрите также в состав антимикробных комплексов включают кларитромицин [3].

Эффективность кларитромицина при лечении урогенитальных инфекций изучена в нескольких контролируемых исследованиях. Наилучший клинический эффект отмечен при хламидийных уретритах и цервицитах [66]. У пациентов с уретритами, вызванными *U. urealyticum*, применение данного антибиотика также является весьма успешным. В то же время недостаточной является эффективность кларитромицина при гонорейных уретритах или имеющих смешанную (хламидии + гонококки) этиологию [67].

В статье [68] приведены данные о результатах применения кларитромицина в лечении урогенитальных инфекций: в 1988 году в Японии проводилось изучение эффективности кларитромицина у группы больных урогенитальными инфекциями, находившихся под наблюдением ряда клиник и практикующих врачей. По объединенным данным, из 204 больных

хламидийным уретритом, получавших кларитромицин в суточной дозе от 200 до 900 мг в течение 3–14 дней, клинический эффект был прекрасным или хорошим у 188, т.е. у 92%. Кроме того, из 116 больных уретритом, вызванным уреэплазмой, излечение было достигнуто у 99, т.е. у 85%. Приведены также данные Е. Calzolari и соавт. (1992) о результатах лечения кларитромицином эндоцервицита и эндоуретрита у больных внутриклеточными инфекциями. У 51 (100%) больного результаты ИФА были отрицательными через 7–10 дней после окончания терапии кларитромицином (по 500 мг 2 раза в день 7 дней). Из 64 женщин (контрольная группа), получавших эритромицин (по 1 г 2 раза в день 7 дней), отрицательный результат ИФА в те же сроки имели лишь 88% больных.

#### **Применение кларитромицина в педиатрии**

Среди всех антибиотиков наибольшее внимание клиницистов-педиатров в настоящее время привлекает группа макролидов, представителем которой является кларитромицин. Этому способствует рост частоты лекарственной аллергии к пенициллинам и цефалоспорином в детской популяции (до 10% случаев) [69], а также неэффективность бета-лактамов при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями. В то же время важен тот факт, что у детей имеет место высокая чувствительность респираторных патогенов, в частности гемофильной палочки к препарату: резистентность гемофильной палочки, включая штаммы с промежуточным уровнем устойчивости, составила к ампициллину 2,1%, к амоксициллину/клавуланату – 0,6%, к цефаклору – 0,6%, к котримоксазолу – 20,9%, к кларитромицину же были выявлены только штаммы с промежуточным уровнем резистентности [70].

Препарат является средством выбора при аллергии к бета-лактамам при лечении ангины, синуситов, отитов, бронхитов, пневмонии, инфекций кожи и мягких тканей.

Учитывая, что макролиды одинаково хорошо действуют как на внеклеточных, так и на внутриклеточных возбудителей, они стали антибиотиками первого ряда при лечении многих урогенитальных инфекций и бронхо-легочных инфекций, вызванных хламидиями, микоплазмой и т.д.

С учетом высокой к нему чувствительности, кларитромицин (как и другие макролиды) является антибиотиком первого ряда при лечении коклюша у детей (среднетяжелая и тяжелая форма), включаются в комплекс лечебных мероприятий при дифтерии зева.

Согласно результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором проводилось сравнение кларитромицина и плацебо у детей первых месяцев жизни при бронхолите, вызванном респираторно-синтициальным вирусом, выявлено, что его введение в комплекс лечения достоверно способствует не только более быстрому клиническому эффекту, но и улучшению иммунитета [28], снижению плазменных уровней ИЛ-; и ИЛ-8 [71]. Результаты применения кларитромицина при ЛОР-патологии у детей описаны выше.

В настоящее время при инфекциях дыхательных путей кларитромицин у детей принято назначать в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в сутки, разделенной на два приема (максимальная суточная доза 500 мг).

Длительность лечения обычно составляет 7-10 дней [46]. В других исследований у детей показано, что короткие (5 дней) курсы равны по эффективности обычным 7-и 10-дневным схемам при фарингите [72], остром среднем отите [73] и коклюше [74].

Кларитромицин широко применяется в педиатрической гастроэнтерологии, все чаще включается в схемы лечения хронических гастроудоденитов, ассоциированных с *H. pylori*, т.к. считается особенно эффективным в этой области [75].

#### Применение кларитромицина при беременности и лактации

В I триместре беременности кларитромицин назначают только по абсолютным показаниям. По мнению Р.С.Козлова, президента Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) (33), беременным женщинам из всех макролидов разрешено применять только азитромицин, (спирамицин и эритромицин во многих странах уже не рекомендуются). Данные о применении препарата в период кормления грудью отсутствуют (34), поэтому некоторые производители рекомендуют при необходимости применения препарата в период лактации прекратить грудное вскармливание.

#### Препараты кларитромицина на украинском фармацевтическом рынке

В Украине зарегистрирован бренд кларитромицина - это Кладид (Аббот, Италия), а также большое количество генерических препаратов, преимущество которых, по сравнению с брендом, является существенно меньшей стоимостью. При выборе наиболее приемлемого из генериков безусловные требования к ним – это качество препарата, обусловленное высокой технологичностью производства, биоэквивалентность бренду и защищенность от подделок.

Азиклар (FLAMINGO PHARMACEUTICALS, Индия) – одбу из последних генериков кларитромицина, зарегистрированных в Украине. Препарат производится в фармацевтической компании, технология производства которой была сертифицирована по GMP (повторно) в марте 2008 г. одним из ведущих регуляторных агентств мира - Регуляторным Агентством Великобритании по медикаментам (UK MHRA). Постмаркетинговые исследования Азиклара пока немногочисленны, однако уже есть данные о высокой терапевтической эффективности его в лечении урогенитальной хламидийной инфекции [76], что согласуется с приведенными выше [72] данными.

С учетом вышесказанного, новый генерический препарат Азиклар, представляет интерес для врачей Украины различных специальностей как качественный и экономически доступный препарат кларитромицина.

#### Литература

1. Карпов О.И. Сравнительная клинико-экономическая эффективность макролидов при остром синусите//Клин. фармакол. и тер.-2004.-№ 13 (1).-С. 53–56.
2. McCaig L.F., Besser R.E., Hughes J.M. Antimicrobial drug prescription in ambulatory care settings, United States, 1992–2000// Emerg Infect Dis.-2003.-N. 9(4).-P. 432–437.
3. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике: <http://www.antibiotic.ru/books/macrolid>
4. Шмелев Е.И. Применение кларитромицина при ХОБЛ//Русский медицинский журнал.-2006.-Т.14., №7.-С.518-520.

5. Мостовой Ю.М., Демчук А.В. Макролиды: известное и малоизвестное// Укр.пульмонолог.журн.-2007.-N.32.-С.46-48.
6. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Антибактериальная терапия респираторных заболеваний в амбулаторной практике врача-педиатра.- (Пук. для врачей). М., 1998.- 63 с.
7. Low D.E. Infections in Medicine// 1999. Suppl. Drug use and effect.- P. 18–23
8. Inderlied C.B., Kolonoski P.T., Wu M., Young L.S. //J. Infect. Dis.- 1989.-V. 159.-P. 994–997.
9. Shortridge V.D., Flamm R.K., Ramer N et al. Novel mechanism of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae*// Diagn Microbiol Infect Dis.- 1996.-V.26.-P.73–78.
10. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-III// КМАХ.-2006.-Т.8,№1.-P. 33–47.
11. Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Клиническая фармакология макролидов// ПМЖ.-1997.-N. 5 (21).-P.177-181.
12. Cumming A.D., Driedger A.A., McDonald J.W., Lindsay R.M., Solez K., Linton A.L. Vasoactive hormones in the renal response to systemic sepsis// Am J Kidney Dis.-1988.-V.1.-P.23–32.
13. Hardy D.J., Swanson R.N., Rode R.A., et al. Enhancement of the in vitro and in vivo activities of clarithromycin against *Haemophilus influenzae* by 14-hydroxy-clarithromycin, its major metabolite in humans// Antimicrob. Agents Chemother.-1990.-V.34.-P.1407-1413.
14. Brunton S., Carmichael B.P., Colgan R et al. Acute exacerbation of chronic bronchitis: a primary care consensus guideline// Am J Manag Care.-2004.-V.10 (10).-P.689–96.
15. Swanson R.N., Lainez-Ventosilla A., De Salvo M.C. et al. Once-daily azithromycin for 3 days compared with clarithromycin for 10 days for acute exacerbation of chronic bronchitis: a multicenter, double-blind, randomized study// Treat Respir Med.-2005.-V.4 (1).-P.31–9.
16. Olson C., Busman T., Palmer R., Notario G. Clarithromycin extended release once-daily is equally effective and better tolerated than comparator twice-daily therapy for treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis (ABECB)// Int J Antimicrob Agents.-2004.-V.24 (Suppl. 2).-P.162.
17. Naik S., Ruck R. In vitro activities of several new macrolide antibiotics against *Mycobacterium avium* complex// Antimicrob. Agents Chemother.-1989.-V.33.-P.1614-1616.
18. Bauernfeind A. In vitro activity of dirithromycin in comparison with other new and established macrolides// J. Antimicrob. Chemother.-1993.-V.31,(suppl. C).-P.39-49.
19. Scaglione F., Demartini G., Fraschini F. Distribution of clarithromycin to intracellular and extracellular sites of infection: an overview. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995.-P.380-385.
20. Anderson R., Theron A.J., Feldman C. Membrane-stabilizing, anti-inflammatory interactions of macrolides with human neutrophils // Inflammation.- 1996.-V.20 (6).-P. 693-705.
21. Banerjee O., Hussam S., Khair O., et al. The effects of oral clarithromycin on airway inflammation in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a double blind randomised controlled study [abstract]// Eur Respir J.-2001.-V.18.-P.338S
22. Culic, O., Erakovic, V., Parnham, M.J. (2001) Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics// Eur J Pharmacol.-N.429.-P.209-229.
23. Jaffe, A., Bush, A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease// Pediatr Pulmonol.-2001.-V.31.-P.464-473.
24. Rubin, B.K., Tamaoki, J. Macrolide antibiotics as biological response modifiers// Curr Opin Investig Drugs.-2000.-V.1.-P.169-172.
25. Zalewska-Kasubaska, J., Gorska, D. Anti-inflammatory capabilities of macrolides// Pharmacol Res.-2001.-V.44.-P.451-454.

26. О.И.Карпов. Кларитромицин замедленного высвобождения: фармакоэпидемиологическая парадигма// Консилиум медикум.- 2005.-Т.7,№ 10
27. Tamaoki J, Kadota J, Takizawa H. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides//Am J Med.-2004.-N.117(Suppl. 9A).-P.5S–11S
28. Юлиш Е.И.. Макролиды в лечении инфекций органов дыхания у детей. -www.medicusamicus.com
29. Gan V.N., Chu S.Y., Kusmiesz H.T., et al. Pharmacokinetics of a clarithromycin suspension in infants and children// Antimicrob. Agents Chemother.-1992.-V.36.-P.2478-2480.
30. Компендиум 2007 – лекарственные препараты/ под ред.В.Н.Коваленко, А.В.Викторова.- К.:Морион, 2007.- С. Л-652-653.
31. Zhanel GG. Targeting the problem of macrolide-resistant *S.pneumoniae*// Curr Issue Macr Ther MediMedia.- 2004.
32. M.Sjölund, K.Wreiber, D.Andersson et al. Long-Term Persistence of Resistant *Enterococcus* Species after Antibiotics To Eradicate *Helicobacter pylori*//Ann Intern Med.-2003.- V.139.- P.483-487.
33. Р.С. Козлов Современные аспекты рациональной антибиотикотерапии//Здоровье Украины.- 2007.-№ 11-12.- С.46.
34. Компендиум 2007 – лекарственные препараты/ под ред.В.Н.Коваленко, А.В.Викторова.- К.:Морион, 2007.- С. Л-651-652.
35. Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin//Am. J. Med.-1991.V.91 (suppl. 3A).-P.40-45.
36. Zara G., Qin X.Y., Pilot M.A., et al. Response of the human gastrointestinal tract to erythromycin//J. Gastrointest. Motil.-1991.-V.3.-P.26-31.
37. Sifrim D., Janssens J., Vantrappen G, Effect of midecamycin acetate on gastrointestinal motility in humans//Int. J. Clin. Pharm.-1992.V.12.-P.71-79.
38. Nakayoshi T., Izumi M., Tatsuta K. Effects of macrolide antibiotics on gastrointestinal motility in fasting and digestive states//Drugs Exptl. Clin. Res.-1992-V.18.-P. 103-109.
39. Peeters T.L., Matthys G., Depoortere I., et al. Erythromycin is a motilin receptor agonist//Am- J. Physiol.-1989.-N.257.-P.470-474.
40. Tomomasa T., Kuruome T., Arai H., et al. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract//Digest. Dis. Sci.-1986.-V.31.-P.157-161.
41. Brummett R.E. Ototoxic liability of erythromycin and analogues. Otolaryngol//Clin. North. Am.-1992.-V.26.-P.811-819.
42. Jacobs RF, Schutze GE, Young RA, et al. Antimicrobial agents. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases// Long SS, Pickering LK, Prober CG. (Eds.). New York, etc., 1997.-P.1604-62.
43. Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy//J Antimicrob Chemother.-2001.-V.47.-P.129–140.
44. Horst S. Study of the efficacy and toleration of clarithromycin suspension in children with acute otitis media//The Pediatrician.-1996.-V.4(27).-P.540-543
45. Drusano G.L., Craig W.A. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections//J Chemother.-1997.-V.9(3).-P.38-44
46. Н.В. Белобородова, С.М. Белобородов. Кларитромицин в педиатрии. <http://nature.web.ru/db/msg.html>
47. Lebel M.H., Schloss M., Mehra S. A Prospective, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of a 5-Day Versus 10-Day Course of Clarithromycin Suspension in Canadian Children with Acute Otitis Media. ICMASK, Barcelona, 1998.-P.148-149.
48. Periti P., Mazzei T. Clarithromycin: pharmacokinetic and pharmacodynamic interrelationships and dosage regimen//J Chemother.-1999.-V.11(1).-P.11-27
49. Farhat C.K. Use of clarithromycin in respiratory infection in pediatrics//Modern Pediatr.-1995.-V.31(2).-P.4-12.
50. Muller O. Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with upper respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother 1993; 31(E): 137-146.
51. Leeper KV, Jones AM, Tillotson G. The changing bacterial etiology of chronic obstructive pulmonary disease//Chest.-1997.-V.112.-P.21S.
52. Козлов РС, Кречикова ОИ, Сивая ОВ, и кол. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта PeFAC-I)//Клин. Микробиол. Антимикр. Химиотер.-2002.-№3.-P.267– 277.
53. Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections//J Antimicrob Chemother.-2002.-V.50 (Suppl.S1).-P.49–59.
54. Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and *Chlamydia pneumoniae* infection//Am J Respir Crit Care Med.-1999.-V.160.-P.349– 353.
55. Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of COPD//Eur Respir J.-1993.-V.6.-P.19–22.
56. Рачина С.А., Страчунский Л.С., Козлов Р.С. Кларитромицин: есть ли потенциал для использования в XXI веке?//Клин микробиол антимикроб химиотер.-2005.-№4,(т.7).-P. 369–392.
57. А.И. Синопальников, А.В. Воробьев, Ю.Г. Белоцерковская, И.В. Андреева. Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС, SARS)// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.-2003.-V.5.-V.225-242.
58. Darnailac V., Bouchard S., Lamouillat H., et al. Effects of pH on susceptibility of *Helicobacter pylori* to macrolides. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 5.13.
59. Sullivan B., et al. Азитромицин не является эффективным средством эрадикации *Helicobacter pylori*// Am. J. Gastroenterology.-2002.-V.97.-P.2536-2539.
60. И.В.Маев, А.А.Самсонов. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H.pylori* (материалы консенсуса Маастрихт-3)// Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium medicum.-2006.-Т.08,N1
61. Horsburgh C.R. Advances in the prevention and treatment of *Mycobacterium avium* disease//N. Engl. J. Med.-1996.-V.335.P.-428-430.
62. Wallace R.J., Tanner D., Brennan P.J., et al. Clinical trial of clarithromycin for cutaneous (disseminated) infection due to *Mycobacterium chelonae*//Ann. Int. Med.-1993.-V.119.-P.482-486.
63. Ji B., Jamet P., Perani E.G., et al. Powerful bactericidal activity of clarithromycin and minocycline against *Mycobacterium leprae* in the treatment of lepromatous leprosy//J. Infect. Dis.-1993.-V.168.-P.188-190.
64. Leport C., Fernandez-Martin J., Morlat P., et al. Combination of pyrimethamine-clarithromycin for acute therapy of toxoplasmic encephalitis. A pilot study in 13 AIDS patients. In: The 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlanta, 1990: abstr. 1158.
65. Peters D.H., Clissold S.P. Clarithromycin: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential//Drugs.-1992.-V.44.-P.117-164.
66. Stein G.E., Mummaw N., Christensen S. Randomized trial of clarithromycin and doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis/cervicitis. In: The 1st International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Santa Fe, 1992: abstr. 257.
67. Ito Y., Komeda H., Kobayashi K., et al. TE-031 (A-56268) against gonococcal and non-gonococcal urethritis//Chemotherapy.-1988.-V.36.-P.832-837.
68. Н.Н. Луценко, П.В. Козлов . Кларитромицин в лечении урогенитальных микстинфекций <http://www.medband.ru/article/35/50/>
69. Kendler J.S., Hartman B.J. Beta-Lactam Antibiotics // Infections Diseases / Amstrong D., Cohen J. eds. London: Mosby. Harcourt Publishers Ltd., 1999. 5.1-5.14.
70. Чувствительность к антибиотикам *Haemophilus influenzae*, выделенных у здоровых детей из организованных коллективов/ Л.С. Страчунский, О.И. Кречикова, Г.К. Решедько с соавт.// КМАХ – 2002.-Том 4, N 1
71. Tahan F., Ozcan A., Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial//Eur Respir J.-2006

72. MacLeon C.M. Novel clarithromycin research//In: Macrolides in New Millenium, 1998, 34-35.
73. Ramet J. A comparative safety and efficacy study of clarithromycin and azithromycin suspensions in the short course treatment of children with acute otitis media// In: Macrolides in New Millenium.- Crete 1998.-V.4.-P.26-27.
74. Aoyama T., Sunakawa K., Iwata S., Takeuchi Y., Fujii R. Efficacy of short-term treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin//J Pediatr.-1996.-V.129(5).-P.761-764.
75. Мамаева М.А. Возможности применения современных макролидов в практике педиатра.- <http://terramedica.spb.ru>
76. В.П. Федотов, Н.И. Темник, В.В. Горбунцов. Опыт клинического применения Азиклара в терапии урогенитальной хламидийной инфекции//Дерматовенерология, косметология, сексопатология.- 2005. – N.3-4(8).- С. 35-38.

### Summary

#### CLARITHROMYCIN - ONE OF THE MAJOR ITEMS IN THE RANGE OF MACROLIDES

Khomyak N. V., Opryshko V. I., Kovalenko E. Y.

**Key Words:** clarithromycin, Asiclar, macrolides, antibiotics, infections of ENT-organs, pneumonia, infections of cutis and soft tissues, urogenital infections, eradication therapy of duodenum ulcer

The scope of this summary is to describe peculiarities of pharmaceutical dynamics, scope of effect, pharmaceutical kinetics and clinical application of one of the most widespread macrolide – CLARITHROMYCIN.

It is mentioned that both inhibition of protein synthesis on the level 50S- sub-item by ribosome and suppression of product by bacterium of protection layer (biofilm) are substantial in the effect of preparation which as a result of its effect increase penetration of its membranes for antibiotics.

Peculiarity of pharmaceutical kinetics of clarithromycin are its higher biological availability (less only compared to roxithromycin) and lipophily as well as the fact that having post antibiotic effect exposition of its subinhibitory concentration is low which is determined by rare generation of strains resistant to this preparation.

Examination results and analysis of sensitivity of the most clinically important bacterium to clarithromycin macrolide antibiotics: its microbiological activity to gram-positive coccus, H.pylori, not typical mycobacterium considered as the highest amongst macrolides, preparation is characterized by one of the lowest MPK<sub>90</sub> against clamidia and hemophilic bacteria described herein. Anti-inflammatory, membrane-stabilizing and immunomodulatory actions are referred to the basic effects of CLARITHROMYCIN.

Results of comparison study which distinguished higher clinical efficiency of CLARITHROMYCIN having infected ENT-organs, inferior respiratory tract, cutis and soft tissues with urogenital infections in gastroenterology and other clinical situations with adults and in paediatric practice.

Vendor Company provided data about certification of preparation Asiclar (*FLAMINGO PHARMACEUTICALS*, India) by GMP 2008 Regulatory Agency in Great Britain for medicines (UK MHRA), and in this relation can be recommended as qualitative and economically available preparation of clarithromycin.

Dnepropetrovsk state medical akademy, Dnepropetrovsk.

*Матеріал надійшов до редакції 8.0.08.*