

Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія»  
Українська Академія наук національного прогресу

# Проблеми екології та медицини

Том 14 №5-6 2010

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997 році

Виходить 1 раз на 2 місяці

## Зміст

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ЭВОЛЮЦИОНИРОВАНИЕ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
(ЧАСТЬ I)

**Кайдашев И.П., Шлыкова О.А., Измайлова О.В.**..... 3

### КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

ОСОБЛИВОСТІ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ХВОРИХ З ДОБРОЯКІСНИМИ ТА  
ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ ГОРТАНО-ГЛОТКИ

**Безрук В.А., Воронцова Л.Л.**..... 13

РОЛЬ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ У ФОРМУВАННІ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРИ АЛКОГОЛЬНИХ  
ЦИРОЗАХ ПЕЧІНКИ\*

**Лобанець Н. В., Самогальська О. Є., Шостак С. Є., Складанюк Л.І., Боровик І. О.,  
Дуць Р. П., Депутат Б. М.**..... 16

ОСОБЛИВОСТІ КРОВООБІГУ В ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОМУ КОМПЛЕКСІ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

**Ліхачов В.К., Добровольська Л.М., Талаш В.В., Дудченко А.А., Петренко Ю.В.**..... 21

ОСОБЛИВОСТІ ПАРАМЕТРІВ ТКАНИННОГО ДИХАННЯ ПРИ СИМУЛЬТАННИХ ОПЕРАТИВНИХ  
ВТРУЧАННЯХ У ХВОРИХ З ЖОВЧОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ

**Малик С.В., Аль Ширафі М. А.** ..... 25

ВАРІАНТИ ГЛЮКОМЕТАБОЛІЧНИХ ТА ЛІПІДНИХ ПРОФІЛІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ  
З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

**Піонова О.М.** ..... 29

СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
СЕРДЦА ПОСЛЕ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

**Смолина А.М., Воронцова Л.Л.**..... 34

КОМП'ЮТЕРНО-ТОМОГРАФІЧНІ ОЗНАКИ НОРМАЛЬНОГО СТАНУ ПРЯМОЇ КИШКИ ТА СТРУКТУР, ЩО ЇЇ ОТОЧУЮТЬ

**Югов В. К., Чорнобай А. В.** ..... 37

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ЩУРІВ В ДИНАМІЦІ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

**Трач Росоловська С.В., Боднар Я.Я.**..... 42

## ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

ОСОБЛИВОСТІ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НАСЕЛЕННЯ ЕКОКРИЗОВОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ НА СТЕНОКАРДІЮ ТА ІНФАРКТ МІОКАРДУ

**Іщейкіна Ю.О., Іщейкін К.Є.**..... 46

ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ПРОВІДНИКІВ ПАСАЖИРСЬКИХ ВАГОНІВ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ СТАНЦІЇ ПОЛТАВА СТГО «ПІВДЕННА ЗАЛІЗНИЦЯ»

**Руденко Л.А.** ..... 51

МЕДИЧНЕ ОСНАЩЕННЯ СПЕЦІАЛЬНОГО АВТОМОБІЛЬНОГО ТРАНСПОРТУ

**Слабкий Г.О., Марков Ю.І.**..... 54

## КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ТИГОФАСТ® В ЛЕЧЕНИИ СЕЗОННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

**Киреева Т.В., Булахова Е.К.**..... 58

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАМИПРИЛА НА УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ВЫРАЖЕННОСТЬ ПРОТЕИНУРИИ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ ПОЧЕК (ХБП) II СТАДИИ

**Курята А.В., Караванская И.Л.** ..... 63

## СІМЕЙНА МЕДИЦИНА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

КОНСУЛЬТУВАННЯ В СИСТЕМІ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

**Коршенко В.О.**..... 68

## З ЮВІЛЕЄМ

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

© Кайдашев И.П., Шлыкова О.А., Измайлова О.В.

УДК [577.21+615]:616-071

**ЭВОЛЮЦИОНИРОВАНИЕ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ  
ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ЧАСТЬ I)***Кайдашев И.П., Шлыкова О.А., Измайлова О.В.*

Высшее государственное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», НИИ Генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики, г.Полтава

*Проблема генетичної варіації (поліморфізм генів) має безпосереднє відношення як до механізмів виникнення хвороб, так і до ефективності фармакоterapiї. Генетичний поліморфізм може по-різному відбиватися на ефективності лікарських препаратів за рахунок як модифікації їх метаболізму, всмоктування, екскреції, так і зміни структури і функції рецепторів, на які впливають ліки. Дисципліною, що вивчає генетично детерміновану відповідь на лікарську терапію на рівні одиничних генів, є фармакогенетика, на рівні цілого геному людини - фармакогеноміка. Досягнення в галузі молекулярної біології за останні десятиліття перетворили фармакогенетику зі складової частини дисципліни в самостійний розділ клінічної фармакології, і в даний час фармакогенетика є дисципліною в області прикладних біомедичних досліджень, що найбільш активно розвивається. Взаємодії між природою лікувального препарату і генотипом хворого, що виявляють особливості реакції організму пацієнтів з різними генотипами, все частіше враховуються в різних схемах лікування захворювань. Кінцева мета фармакогенетики - озброїти лікарів знаннями і методами, які дозволять індивідуалізувати фармакоterapiю, оцінити переваги використання фармакогенетичних підходів до терапевтичних результатів, а також визначити їх роль у щоденній клінічній практиці. Своєчасність розвитку цього напрямку визначає необхідність проведення подальших науково-практичних досліджень, які відкривають нові шляхи до розуміння клініко-генетичних детермінант розвитку найбільш поширених захворювань, а також допоможуть вирішити проблему чутливості різних людей до різноманітних класів лікарських препаратів.*

Ключові слова: фармакогенетика, поліморфізм генів, клінічна фармакологія

**Фармакогенетика отдельных  
крупных генов  
и клинические проявления**

Фармакогенетика как наука ведет свое начало от анализа достаточно редких экстремальных реакций (фенотипов), которые наблюдались у некоторых людей; в качестве таких фенотипов были или врожденные заболевания, или необычные реакции на лекарственные препараты или факторы внешней среды. Описано около 12 миллионов однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в геноме человека, а также большое число других геномных вариаций. Важность врожденной химической индивидуальности в функциях метаболических ферментов хорошо известна уже более 100 лет [1]. Ниже будет приведен пример зависимости реакций человека на лекарственные вещества от наследственных вариантов генов.

Таким образом, первая часть обзора направлена на освещение полиморфизмов, имеющих выраженное и подтвержденное значение в измененной реакции на лечение препаратами, эффект которых изменен полиморфными белками (табл.1).

**Генетические различия в ферментативном метаболизме лекарственных препаратов****Глюкоза-6-фосфат дегидрогеназа**

Дефицит фермента глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы (G6PDH) был выявлен, когда около 10% солдат афроамериканцев пострадало от гемолиза во время лечения противомаларийными препаратами (примахин и другие препараты), в то время как белые американцы нормально переносили эти лекарства [2]. Электрофильные реактивные метаболиты многих препаратов могут плохо детоксифицироваться у носителей унаследовавших G6PDH недостаточность с X-хромосомой [3]. В настоящее время охарактеризовано более 150 мутаций, являющихся причиной дефицита G6PDH. Из-за такого сложного генетического фона, клиническая диагностика заболевания по-прежнему основывается на анализе фенотипа – оценка активности фермента в эритроцитах. К счастью, эта болезнь в основном самостоятельно проходит при отмене препаратов, вызывающих гемолиз. Тем не менее, носители генов, определяющих недостаточность G6PDH, должны избегать приема таких препаратов.

Таблица 1  
Доказанные биомаркеры: фармакогенетические полиморфизмы с доказанными функциональными влияниями, которые следует регулярно учитывать при разработке лекарственных препаратов

Белок	Аббревиатура	Типичные субстраты, лиганды или лекарственные препараты, для которых полиморфизм может быть существенным
Глюкоза-6-фосфат дегидрогеназа	G6PDH	Многие лекарства, образующие электрофильные реактивные метаболиты в клетках человеческого организма
Бутирилхолин эстераза	BCHE	Мивакуриум, прокаин, сукцинилхолин
N-ацетилтрансфераза 2 типа	NAT2	Изониазид, ароматические амины (гигиена и токсикология)
Цитохром P450 2D6	CYP2D6	Амитриптилин, кломипрамин, дезипрамин, доксепин, дулоксетин, имипрамин, нортриптилин, тримипрамин, пароксетин, венлафаксин; галоперидол, перфеназин; хлорпромазин, перазин, прометазин, тиоридазин, циклопентиксол; арипипразол, оланзапин; амфетамин, атомоксетин; карведиол, метопролол, небиволлол, пропранолол, тимолол; перексиллин; энкаирид, флекаинид, мексилетин; ондансетрон, трописетрон; кодеин, трамадол; тамоксифен
Цитохром P450 2C19	CYP2C19	Омепразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол; вориконазол; диазепам, алпразолам; амитриптилин, имипрамин, доксепин; моклобемид; циталопрам; S-мефенитоин, фенитоин, примидон; клопидогрель; прогванил; циклофосфамид, тенипозид
Цитохрома P450 2C9	CYP2C9	S-варфарин, аценокумарол, фенпрокумон; глимеирид, толбутамид, глибурид, нателгинид; лосартан, кандесартан, ирбесартан; цефекоксид, диклофенак, ибупрофен, флурбипрофен, супрофен, напроксен, мелоксикам, теноксикам, пироксикам, лорноксикам; фенитоин; флувастатин; торсемид
Тиопурин S-метилтрансфераза	TPMT	6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, азатиоприн
Дигидропиримидин дегидрогеназа	DPD	5-фторурацил, капецитабин
трансфераза уридин дифосфоглюкуроновой кислоты тип 1A1	UGT1A1	Билирубин, иринотекан
Витамин K эпиксид редуктаза	VKORC1	Варфарин, аценокумарол, фенпрокумон
Коагуляционный фактор V	FV	Гепарин, оральные контрацептивы, эстрогены
Органические анионы транспортирующий полипептид 1	OATP1B1	Почти все статины, метотрексат, репаглинид, рифампин, торсемид
Основные локусы гистосовместимости	HLA-B	HLA-B * 5703 -прогнозирование гиперчувствительности Абакавиру

Второй вывод по вопросу о влиянии межэтнических различий был сделан, основываясь на соотношении риск/польза лекарственных препаратов. Гемолиз после приема примаксина очень редко выявляется в северной Европе у белых народов, однако он встречается более чем у 10% представителей африканских и некоторых средиземноморских народов. Эти межэтнические различия в частоте генетических полиморфизмов населения имеют чрезвычайно важное значение с точки зрения применения лекарственных препаратов в разных регионах всего мира. Каждой компании, заинтересованной в маркетинге препарата, рекомендуется тщательно изучить фармакогенетику, в отношении межэтнических различий в генах, имеющих значение в биотрансформации препаратов и фармакодинамике [4]. И, конечно, эти межэтнические разногласия, также следует учитывать в системе фармаконадзора, а также в сообщениях о неблагоприятном влиянии лекарственных препаратов, всегда учитывая этнические признаки. Различия в частоте фармакогенетических полиморфизмов является наиболее важной причиной межнациональных различий в ответе на лекарственные препараты [5].

Пример с G6PDH раскрывает третий очень важный момент – важной является, прежде всего ответственность изучения фармакогенетики для юридических, социальных и этических последствий, т.к. многие фармакогенетические варианты положительно или

отрицательно влияют на здоровье человека - носителя генов, определяющих недостаточность G6PDH подвержены гемолизу, вследствие действия противомалярийных препаратов.

#### Бутирилхолин эстераза

Было замечено, что мышечные релаксанты сукцинилхолин и мивакуриум примерно у 0,1% пациентов действуют значительно сильнее и, если врачи не принимают соответствующих мер у этих пациентов, то это может привести к гибели в результате апноэ. Продолжительное действие сукцинилхолина и мивакуриума объясняется унаследованной недостаточностью холинэстеразы плазмы, известной также как бутирилхолин эстераза (BCHE) [6]. Несмотря на то, что стало доступным генотипирование пациентов (например, путем анализа молекулярно-генетических методов) для выявления основных генетических вариантов, изучение фенотипа (BCHE активность), по-прежнему предпочтительней, вследствие легкого использования и информативности при приобретенных заболеваниях печени.

#### N-ацетилтрансфераза тип 2

Ацетилирование представляет собой вторую фазу метаболизма некоторых ксенобиотиков, в том числе противотуберкулезных препаратов, таких как изониазид. Показано, что приблизительно у половины белого населения быстрее протекают процессы ацетилирования изониазида, тогда как у другой половины

населения медленнее [7, 8]. Был определен фермент, отвечающий за этот процесс – фермент 2 типа ариламин-N-ацетилтрансфераза (NAT2) [9]. Наличие нескольких аминокислотных замен в ферменте приводит к его низкой стабильности или низкой активности [10]. При одинаковой дозе препарата изониазида, у пациентов с медленным ацелированием повышается концентрация изониазида в крови, и, как следствие, повышается его антибактериальная эффективность, но это также может усиливать побочные действия противотуберкулезного препарата. У остальных пациентов с быстрым ацелированием изониазида определяется низкий уровень концентрации препарата в крови и тканях. В этой группе действие препарата менее эффективно, но, вероятнее, и меньшее проявление негативных влияний на организм.

Уже более 50 лет врачам известно о влиянии полиморфизма на процессы ацелирования, но по-прежнему NAT2 полиморфизм, как правило, не учитывается при назначении изониазида. Это, общая черта фармакогенетических исследований: знание всех значимых, с медицинской точки зрения генетических полиморфизмов, не обязательно означает использование врачами этого знания на благо пациента. Еще окончательно не завершены клинические исследования, свидетельствующие, что коррекция дозы изониазида, в соответствии с генотипом NAT2, действительно снижает гепатотоксичность данного препарата и улучшает терапевтический эффект, [11], даже спустя 50 лет после открытия NAT2 полиморфизма.

#### Цитохром P450 2D6

Полное отсутствие активности фермента цитохром P450 2D6 (CYP2D6) было впервые выявлено в 1975 году на основании увеличения негативных эффектов у пациентов, получающих препараты дебризокин (debrisoquine) и спартин (sparteine) [12, 13]. После изучения многочисленных вариантов генов [14, 15] в белой популяции с недостаточной активностью, низкой активностью и ультрабыстрой активностью фермента [16-18], было показано, что медленное протекание метаболизма зависит от определенного генетического полиморфизма CYP2D6 [19]. Существует широкий спектр ферментативной активности, начиная от полного отсутствия активности фермента, у так называемых медленных метаболизаторов (ММ), очень низкой активности у носителей аллеля низкой активности или отсутствия этого аллеля, до промежуточной активности у гетерозиготных носителей активного и недостаточно активного аллеля, от высокой активности быстрых метаболизаторов (БМ) и до очень высокой активности ультрабыстрых метаболизаторов (УМ).

Клинические проявления CYP2D6 генотипа зависят от того, биоактивируются лекарственные препараты цитохромом P450 2D6 (CYP2D6) или инактивируются. Некоторые из субстратов CYP2D6 представлены в таблице 1 [20]. Большинство из них метаболизируется до неактивных метаболитов. Однако существуют исключения для некоторых препаратов, таких как кодеин, трамадол, тамоксифен и энкаинид (encainide), которые биоактивируются CYP2D6. Трудно понять, почему такой широкий спектр генетических вариантов ферментативной активности CYP2D6 практически не используется в клинической практике. Неблагоприятные влияние доз лекарственных препара-

ратов и, как следствие, качество жизни и выживание больных раком молочной железы, получающих тамоксифен, может зависеть от активности этого фермента [21]. Необходимо дальнейшее исследование фармакогенетического генотипирования CYP2D6 для более широкого применения в медицинской практике - коррекции рекомендованной дозы лекарственного препарата на основе имеющихся опубликованных фармакокинетических данных (см. [22-24]). Эта взаимосвязь, рекомендованных доз лекарственных препаратов на основе полиморфных вариантов генотипа CYP2D6, показывает, как индивидуальный подход в медицине может работать в повседневной медицинской практике.

#### Цитохром P450 C19

Полное отсутствие фермента CYP2C19 было впервые описано в результате медленной элиминации S-энантиомера противосудорожного препарата мепрентин [25]. CYP2C19 метаболизирует все ингибиторы протонного насоса, некоторые антидепрессанты и противогрибковый препарат вориконазол. Примерно у 3% белых и около 20% населения Азии абсолютно отсутствует активность этого фермента. Это связано с несколькими вариантами, у белых большинство вариантов активности фермента объясняется генетическим вариантом CYP2C19\*2 [26], в то же время в мире рассматривается большое число других генетических вариантов, в частности CYP2C19\*3 [27, 28]. В результате ко-доминантного способа наследования гетерозиготные носители составляют около половины гомозиготных носителей CYP2C19. Промоторный вариант, названный CYP2C19\*17, описан недавно и связан с очень быстрым метаболизмом [29]. Медицинское значение CYP2C19 зависит от того, в активные или неактивные метаболиты преобразуются лекарственные препараты. Так, трициклические антидепрессанты преобразуются CYP2C19 в активные метаболиты. Такое пролекарство как клопидогрель, очень важный антитромботический агент, частично биоактивируется с участием CYP2C19 [30]. Однако до сих пор неоднозначно изучены перспективы генотипирования CYP2C19 для определения эффектов при применении клопидогреля: возможность снижения тромбоза с одной стороны или уменьшения кровоточивости с другой. В то же время, инактивирование протонного насоса, а также существенное улучшение терапии ингибиторами протонного насоса, можно получить при назначении их с учетом результатов генотипирования CYP2C19 [31].

#### Цитохром P450 2C9

Давно известна генетически обусловленная низкая активность CYP2C9, обнаруженная при изучении метаболизма толбутамида и фенитоина. У белых это главным образом абберация, которая происходит из-за замены двух аминокислотных остатков в ферментах, названных CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 [32, 33]. В то же время, в мире рассматривается большое число других генетических вариантов CYP2C9 [34, 35]. Наличие полиморфизмов CYP2C9 являются определяющими в эффективности действия и проявлении неблагоприятных эффектов многочисленных нестероидных противовоспалительных средств [36-39], антидиабетических препаратов на основе сульфонилмочевины [40-43] и, что самое важное, оральных антикоагулянтов, принадлежащих к классу ингибиторов

эпоксидредуктазы витамина К (VKORC1) [44]. Многочисленные исследования показали, что полиморфизм CYP2C9 следует учитывать в терапии варфарином, и разработаны практические алгоритмы его применения [45].

#### Тиопурин S-метилтрансфераза

Около 30 лет назад был обнаружен аутосомальный кодоминантный генетический полиморфизм гена тиопурина S-метилтрансферазы. Это один из основных факторов, определяющих эффективность и токсичность 6-меркаптопурина, 6-тиогуанина и азатиоприна [46]. Аминокислотные замены Ala18Pro, Ala154Thr и сочетание Ala154Thr с Tyr240Cys, известны как TPMT аллели \*2, \*3C, \*3A. У белых народов частота аллелей составляет, соответственно, 0,4; 0,2 и 4,4%, что объясняет, более низкое фенотипическое проявление тиопурина S-метилтрансферазы. Частота встречаемости гомозиготных носителей двух неактивных TPMT аллелей в белой популяции – 0,3%. Однако, у 10% гетерозиготных носителей дефицит TPMT приводит к потенциально опасным последствиям [47], этот факт рекомендуется даже указывать на ярлыке тиопуриновых препаратов [48]. Несмотря на рекомендации, по-прежнему в Европейском Союзе менее 12% онкологических, гематологических и педиатрических отделений регулярно осуществляют TPMT генотипирование или фенотипирование до назначения тиопуриновых препаратов, а в 2005 году в 53% случаев тест не выполнялся [49].

#### Дигидропиримидин дегидрогеназа

Фермент дигидропиримидин дегидрогеназа (DPD) ограничивает скорость катаболизма урацила и тимина, преобразует 5-фторурацил (5-ФУ) в неактивный дигидрофторурацил. У человека, более 80% поступающего 5-ФУ инактивируется DPD. Дефицит DPD имеет большое значение не только с терапией 5-ФУ, но и может быть связан с серьезными неврологическими недостатками, хотя нет простого соотношения генотип-фенотип [50]. Недостаточная или очень низкая активность DPD может привести к серьезным неблагоприятным последствиям от применения 5-ФУ [51] или капецитабина (capecitabine). В некоторых клиниках, пациенты обычно тестируются на один относительно частый IVS14 +1G>A сплайсинг-сайт полиморфизм [52]. Однако, есть ряд других редких генетических вариантов в DPD, и только незначительная часть пациентов с проявлениями тяжелой токсичности от 5-ФУ имеют IVS14 +1G>A сплайсинг-сайт вариант. Неизвестно, что будет лучше для данных пациентов: уменьшение дозы 5-ФУ или выбор альтернативных препаратов.

Уридин дифосфоглюкуроновой кислоты трансфераза тип 1A1

UGT1A1 является билирубинглюкуронидазой и вызывает мягкую доброкачественную гипербилирубинемию известную как болезнь Жильбера-Мейленграхта, которая главным образом объясняется промотерным вариантом с более низкой транскрипционной активностью гена (TA)<sub>7</sub> у его носителей по сравнению с носителями гена (TA)<sub>6</sub> [53]. UGT1A1 также способствует глюкуронидации препаратов и, в частности, глюкуронидации ингибитора топоизомеразы иринотекана. Определение UGT1A1 генотипа перед назначением рекомендовано на этикетке препарата иринотекан [48]. Генотип UGT1A1 повышает риск

развития тяжелой (класс 3 и 4) гематотоксичности в схеме лечения высокими дозами иринотекана [54]. Полное влияние полиморфизма UGT1A1, по-видимому, еще не известно. Кроме того, несколько других препаратов также могут способствовать глюкуронидации, так как могут существовать так называемые метаболические перекрестные реакции, т.е. низкая глюкуронидация билирубина потенциально может привести к конкурентному ингибированию. Таким образом, высокий уровень несвязанного билирубина может вызываться введением нескольких препаратов у данных носителей.

#### Генетические разновидности транспортировки лекарственных препаратов

Только в последние 15 лет фармакологам стало известно о влиянии трансмембранных переносчиков на всасывание лекарственных препаратов из кишечника в организм человека и распространение их в тканях, а также на метаболизм и элиминацию из органов. Для молекул с большими молекулярными массами особенно важным становится посредничество переносчиков в трансмембранном транспорте [55]. Фармакокинетика лекарственных средств в одной клетке проходит в несколько этапов: фаза 0 (поступление переносчиков), 1 этап (в основном окислительная или редуктивная биотрансформация), 2 этап (конъюгация) и 3 этап (выведение переносчиков). Существуют лишь несколько лекарственных препаратов для которых полностью определены все транспортные белки, начиная от поглощения до окончательного выведения метаболитов из организма. Ситуация становится еще более сложной, в результате изучения большинства органов человеческого организма. Переносчики выступают в качестве наиболее важных факторов, которые определяют наличие барьера между частями тела, например, такими как барьер между кровью и мозгом. Объяснение этих минимум четырех фаз (0, 1, 2 и 3) фармакокинетики лекарственного средства в экспериментальных и клинических исследованиях, может быть первым шагом на пути к полному пониманию биологической фармакогенетики лекарственных препаратов может быть, как минимум, объяснение четырех фаз (0, 1, 2 и 3) фармакокинетики лекарственного средства в экспериментальных и клинических исследованиях.

В плане генетического полиморфизма, одним из первых переносчиков, определяющих устойчивость к многочисленным лекарственным препаратам (multiple drug resistance (MDR)), был MDR1. Были выявлены несколько генетических вариантов с определенными функциональными проявлениями [56]. Однако, дальнейшие исследования часто приводили к противоречивым результатам [57, 58], поскольку полиморфизмы в MDR1 пока не могут считаться настоящими биомаркерами, т.к. не ясно, как именно эти полиморфизмы должны быть рассмотрены в отношении лекарственной терапии и действия лекарственных препаратов. Существуют многочисленные нон-синонимы (т.е. изменчивость последовательности белка) полиморфизмов в MDR1 и в других транспортных белках, например, таких как белок сопротивления раку молочной железы (BRCP) и белки, связанные с множественной лекарственной устойчивостью (MRPs) (табл. 2).



Таблица 2  
Потенциальное влияние полиморфизма переносчиков препаратов и метаболизм ферментов в зависимости от химической природы препаратов

Молекулярная характеристика	Примеры типичных переносчиков (гены)	Типичные ферменты
Крупные амфипатические, преимущественно аполярные	MDR1 (ABCB1), BCRP (ABCG2), MRP1 (ABCC1), MRP2 (ABCC2)	CYP3A4, CYP3A5
Органические анионы	OATP1A2, OATP1B1, OATP2B1, OAT1, OAT2, OAT3, OAT4	CYP2C9
Органические катионы	OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2	CYP2D6
Аминокислоты и белковые производные	LAT1, LAT2, TAT1, PepT1, PepT2	Многочисленные ферменты метаболизма аминокислот
Нуклеозидные аналоги	hCNT1, hCNT2, hCNT3, hENT1, hENT2, hENT3	Многочисленные ферменты метаболизма азотистых оснований, нуклеозидов и нуклеотидов

Полипептид – переносчик органических анионов OATP1B1 (синоним OATP-C) экспрессируется, в первую очередь, в гепатоцитах и катализирует приток других переносчиков органических анионов (табл. 2). Был обнаружен ряд его генетических полиморфизмов [59], из которых два варианта были клинически проанализированы: вариант с высокой активностью Asn130Asp и вариант с низкой активностью Val174Ala [60]. Приток переносчиков органических анионов катализируется с OATP1B1, а CYP2C9, как правило, метаболизирует такие органические анионы, изучение эпистатического эффекта между OATP1B1 и CYP2C9 может стать важным направлением молекулярно-фармакологических и клинических исследований [61] (табл. 2). Почечная канальцевая секреция органических анионов происходит благодаря переносчикам OAT1, OAT3 и OAT4, но полиморфизм этих переносчиков можно объяснить лишь сравнительно небольшую часть межиндивидуальных фармакокинетических вариантов предполагаемых субстратов этих переносчиков [62].

Многие препараты, принадлежащие к органическим катионам, могут транспортироваться в клетки переносчиками органических анионов OCT1, OCT2 и OCT3. Эти три переносчика отличаются их распределением в тканях. OCT1 может быть значимым для печени, участвуя в поглощении катионов метформина в гепатоцитах. Небольшое изменение фармакокинетики метформина в плазме объясняется полиморфизмами в OCT1, исследование полиморфизмов в этом гене показали, что есть возможность модулировать в клетках печени доступ метформина к своим целевым сайтам [63]. Хотя эти данные носят предварительный характер из-за небольшого размера выборки, результаты иллюстрируют важный аспект, относительно фармакогенетики переносчиков препаратов: с одной стороны, плазма пригодна для фармакокинетических анализов, с другой – она не удобна для изучения соответствующих клинических эффектов полиморфизмов переносчиков препаратов. Для понимания медицинского влияния полиморфизма генов переносчиков лекарственных препаратов, необходимо, чтобы концентрации препаратов были проанализированы отдельно. Кроме того, можно искать и использовать разрешенные тканевые и клеточные системы для изучения отдельных этапов метаболизма.

#### Генетическая изменчивость в направленности действия лекарственных препаратов

Витамин К эпоксид редуктаза

Гены, кодирующие витамин К эпоксид редуктазу (VKORC1), были выявлены сравнительно недавно

[64]. Определенному гаплотипу в VKORC соответствует низкий уровень экспрессии и высокая чувствительность к таким оральным антикоагулянтам как варфарин, аценокумарол и фенпрокумон (дикумарол) [65]. Генотипирование по CYP2C9 совместно с VKORC вскоре может стать обычным делом в клинике для пациентов, получающих оральные антикоагулянты, такие как варфарин или аценокумарол.

Фактор V

Коагуляционный фактор V является кофактором активации протромбинового комплекса и замещения аргинина<sub>560</sub> на глутамин в аминокислотной последовательности фактора V и известен как вариант Лейден [66]. Это замещение приводит к повышению стабильности белка и, таким образом, к большей коагуляционной способности по сравнению с наличием аргинина<sub>560</sub> дикого типа. Полиморфизм фактора V является важным модулятором риска развития тромбоза при приеме лекарственных препаратов. Протромботический риск значительно увеличивается у носителей варианта Лейден фактора V, что особенно касается курильщиков, пациентов принимающих оральные контрацептивы. В клинической дифференциальной диагностике венозного тромбоза молекулярно-генетический анализ этого варианта стал обычной составляющей. Существуют рекомендации проводить генотипирование до начала приема лекарственных препаратов, а пациентам с повышенным риском образования тромбоза по результатам генотипирования не рекомендуется постоянно принимать оральные контрацептивы, эстрогены или селективные модификаторы эстрогеновых рецепторов, таких, как тамоксифен или другие препараты способствующие тромбообразованию [67]. Однако эти рекомендации не выполняются, фармакогенетическое тестирование фактора V в настоящее время зависит от ряда социальных, медицинских и экономических условий и, следовательно, эти рекомендации по генотипированию могут измениться в ближайшие годы.

В повседневной практике разработки лекарств было внедрено генотипирование для полиморфизма фактора V (во II фазе клинических испытаний препаратов (испытания, в которых преимущество препарата еще не доказано)) при использовании лекарственных средств, имеющих риск тромбообразования, при этом все носители варианта Лейдена фактора V исключаются из исследования в целях безопасности. Это может служить примером того, как фармакогенетическое генотипирование способствует повышению безопасности добровольцев на начальных стадиях клинических испытаний препаратов.

Бета-адренергические рецепторы ADRB1 и ADRB2

Известны генетические полиморфизмы в гене, кодирующем бета<sub>1</sub>-адренергические рецепторы (ADRB1), и в гене, кодирующем бета<sub>2</sub>-рецептор (ADRB2). В ADRB1, Ser49Gly вариант может быть связан с повышением агонист-индуцирующей обратной регуляции, тогда как вариант Gly389Arg обеспечивает повышение передачи сигналов от агонистов к белку G в четыре раза [68, 69] по сравнению с Gly аллелью. Последние данные показывают, что эффекты ADRB1 полиморфизма могут отличаться в зависимости от использования определенных бета-блокаторов [70]. Существуют обширные клинические данные касающиеся взаимосвязи этих двух ADRB1 полиморфизмов и гипертонии, ответа на лечение бета-блокаторами, восприимчивости сердечной недостаточности к лечению. Однако, существуют некоторые данные, которые согласуются со всеми исследованиями [71] и, в соответствии с пониманием авторов, генетические полиморфизмы ADRB1 не могут быть рассмотрены в качестве валидных биомаркеров (табл. 1) в повседневной медикаментозной терапии.

Кроме того, в рецепторе гена ADRB2, есть два часто встречающихся варианта замещения аминокислот Arg16Gly и Glu27Gln. Наравне с полученными перспективными результатами показано, что эти замены повышают риск развития бронхиальной астмы, а также другие заболевания в ответ на медикаментоз-

ную терапию, последующие данные многих исследований были противоречивы [72].

За последние 15 лет были изучены полиморфизмы многих рецепторов лекарственных препаратов, и разные группы исследователей часто приходили к различным выводам. Однако, реальными оказались не все предположения. Существуют различные уровни фармакогенетических и геномных исследований (табл. 3), начиная с исследований на молекулярном уровне (уровень 1), затем разные уровни трансляционного исследования и, наконец, уровень доклинического терапевтического исследования (уровень 4), заканчивая уровнем клинической диагностики (уровень 6). Генетический вариант с функционально доказанным влиянием на начальном 1 уровне сложности может не иметь каких-либо клинических последствий, которые могут быть выявлены при всех или только при определенных условиях воздействия. С другой стороны, пока неясны молекулярные эффекты, мы не будем удовлетворены лишь ассоциацией исследований с вариантами клинического воздействия. В то время как в терапевтических исследованиях клинические параметры (уровень 4) являются незаменимыми при принятии решения о стоимости того или иного лечения, а фармакогенетические и геномные исследования зачастую менее сложные (уровни 2 и 3) и более предпочтительней, по крайней мере в начале исследований.

**Таблица 3**  
Уровни исследования в фармакогенетике и геномике: от четко определенных молекул до сложных биологических и социальных взаимодействий

Уровень	Фокус	Сложность изучения системы	Некоторые возможные для рассмотрения осложнения
1.	Одномолекулярный	Низкий, четко определены	
2.	Цитология	Умеренный	Тип клетки, число пассажей клетки, питательной среды, субстрата и концентрации субстрата
3.	Клинический эндотип	Высокий	Доза, этническая принадлежность, длительность воздействия, возраст, пол, совместное лечение
4.	Реакция людей на лекарства (эффективность и побочные реакции)	Очень высокий	Доза, этническая принадлежность, вид заболевания, возраст, пол, другие включения и исключения критериев
5.	Восприимчивость к болезни	Экстремально высокий	Тип и продолжительность воздействия факторов окружающей среды
6.	Стоимость исследований по клинической диагностике фармакогенетике		
7.	Экономические и этические аспекты фармакогенетики		В зависимости от соответствующей системы медицинского страхования, препаратов и медицинских расходов

Иммунологические механизмы и неблагоприятные влияния препаратов

Большинство полиморфизмов, представленных выше, связаны с неблагоприятными реакциями типа А, развивающимися при приеме лекарственных препаратов (ухудшение состояния, передозировка), в то же время негативные реакции по типу В (идиосинкразия, множественная аллергия) могут быть следствием полиморфизма генов главного комплекса гистосовместимости. Тяжелые (в некоторых случаях с летальным исходом) аллергические реакции на ВИЧ нуклеозид, аналог препарата абакавир, объясняется HLA-B\*5701 аллелью, а также HLA-B\*5701, HLA-DR7 и HLA-DQ3 гаплотипами, что имеют, соответственно, позитивный и негативный прогнозы в 100 и 97% случаев [73]. В связи с этим, некоторые исследователи настоятельно выступают за введение регулярного те-

стирования по данным полиморфизмам, перед назначением абакавира. Такое тестирование может быть необходимо не только с медицинской точки зрения, но оно также может быть экономически выгодным [74].

### Концепция индивидуальной лекарственной терапии

Фармакогенетика концентрации лекарственных препаратов

Индивидуальная лекарственная терапия означает, что выбор препарата и выбор режимов дозирования препаратов подбираются в зависимости от индивидуальных потребностей пациента. Кроме того, необходимость дополнительного контроля или дополнительной терапии может зависеть от индивидуальных особенностей пациента, в том числе данных фарма-



когенетики. Оптимальные препараты и дозировки зависят от возраста, пола, веса тела, сопутствующих заболеваний, функции органов, взаимодействия препаратов, образа жизни, культуры, этнической принадлежности и фармакогенетических данных. Все эти данные и, в частности, их меняющиеся сочетания, говорят о том, что теоретически не может быть двух пациентов, для которых в равной степени будут оптимальными одинаковые препараты.

В последние 50 лет клиническая фармакогенетика развивалась, в основном, изучая зависимость концентрации препарата в крови от генетических особенностей, при условии, что концентрация в крови отражает концентрацию в органе-мишени. В определенных терапевтических областях эта концепция оказалась терапевтически ценной, например, мониторинг концентрации в крови аминогликозидов или иммуносупрессивных препаратов приводит к более безопасному и эффективному лечению этими препаратами. Так как более 50% всех неблагоприятных реакций при приеме лекарственных препаратов связаны с реакциями типа А, то понимание причин, лежащих в основе неправильного подбора индивидуальной концентрации препаратов в крови, значительно уменьшает развитие неблагоприятных реакций на них. Однако, во многих случаях концентрация в органе-мишени это не плазменная концентрация, а концентрация в определенных тканях конкретных органов. Одним из примеров является недавнее исследование связи ОСТ1 полиморфных вариантов с фармакокинетикой и динамикой метформина [63]. По-видимому, не было выявлено функционального влияния ОСТ1 полиморфных вариантов на изменение концентрации метформина в крови [63], но в тоже время показано, что полиморфные варианты у их носителей имели определенное влияние на последствия действия метформина, что свидетельствует об их воздействии на перенос препаратов к своей конечной цели, печени.

Эффекты препаратов и рекомендации по терапии

В 2007 году, фенотипирование или генотипирование полиморфизмов для фармакогенетики регулярно проводились лишь в нескольких больницах или кабинетах врачей. Однако, в большинстве институтов, генотипирование иногда осуществляется у некоторых пациентов с неблагоприятными реакциями на препараты или у пациентов невосприимчивых к терапии определенными лекарственными препаратами [75, 76]. Как и в случае любого лабораторного теста, фармакогенетическое генотипирование не имеет смысла, если невозможно сделать практические выводы из результатов генотипических исследований. Основываясь на концепции биоэквивалентности для достижения аналогичных концентраций препарата в крови у всех пациентов, необходимо рассчитать предварительные дозы, зависящие от генотипических различий в бионакоплении и биологической очистке от препаратов [77]. Эти рекомендации соответствуют биоэквивалентности, то есть, если при использовании двух различных марок препаратов достигается определенная концентрация их в крови, которая не значительно отличается друг от друга, то можно полагать, что два бренда считаются эквивалентными. Точно так же можно найти в фармакокинетике эквивалент дозы для разных генотипов.

Существуют определенные особенности при назначении так называемых пропрепаратов, это такие препараты, как кодеин, трамадол, тамоксифен, клопидогрель и другие, биоактивация которых происходит с помощью полиморфного фермента, и зависит от их метаболизма. При плохом или очень медленном метаболизме этих препаратов необходимо подумать о целесообразности назначения альтернативных препаратов, при промежуточном метаболизме – можно назначать дозы, несколько выше чем средние и пациенты с ультрабыстрым метаболизмом должны получать дозы меньше средней, вместо повышения этой дозы [78].

Такая концепция предварительной фармакогенетической диагностики и корректировки дозы нуждается в проверке на основе фактических данных, полученных при проведении диагностических контролируемых исследований. Получены данные некоторых контролируемых исследований, показывающие, что ингибиторы протонного насоса должны быть дозированы в соответствии с генотипом CYP2C19 [31]. Данные, подтверждающие концепцию приоритетного NAT2 генотипирования в терапии изониазидом датируются 50-ми годами [7]. Тем не менее, исследования по NAT2 генотипированию в лечении изониазидом остаются актуальными [11], поскольку теоретические выводы, и некоторые ранние клинические данные, касающиеся проблемы гепатотоксичности изониазида, свидетельствуют как «за», так и «против» быстрого и медленного его ацетилирования. Есть исходные данные, подтверждающие, что потенциальное генотипирование для CYP2C9 может сделать терапию варфарином более безопасной, чем нынешняя терапия [80]. На первый взгляд удивляет то, что фармакогенетика может улучшить терапию оральными антикоагулянтами, ведь существует хороший контроль в применении оральных антикоагулянтов. Однако, если врачи знают заранее, кто из пациентов находится в зоне риска развития последствий антикоагулянтной терапии, они могут выбрать индивидуальные нагрузочные дозы. Несколько исследований проводится для проверки концепции, предполагающей, что проведение генотипирования CYP2C9 и VKORC1 повышает безопасность применения для пациентов варфарина и аценокумарола. Эти исследования необходимы особенно тогда, когда принимается во внимание тот факт, что в некоторых группах пациентов ежегодный риск развития тяжелого кровотечения может достигать 13%, как, например, в подгруппе пожилых людей, в течение первого года лечения [81]. Построение таких испытаний является концептуально и этически очень необходимым, так как мы заранее знаем, что проведение генотипирования может предотвратить гибель людей.

До масштабного проведения фармакогенетической диагностики в общей медицинской практике, возникает вопрос о ее экономической выгоде. Проведенные первые экономические оценки свидетельствуют о том, что фармакогенетическая диагностика может быть экономически эффективной [82]. Было подсчитано, что проблемы в лечении психиатрических заболеваний, возникающие в результате экстремальной (недостаточной или ультрабыстрой) биотрансформации могут вызвать дополнительные расходы от 4000

до 6000 долл. США у пациентов, являющихся носителями данных генотипов [83].

### Литература

- Garrod AE (1902) The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet* 2:1616–1620.
- Earle DP, Bigelow FS, Zubrod CG, Kane CA (1948) Studies on the Chemotherapy of the Human Malarial. 10. Effect of Pamaquine on the blood cells of man. *J Clin Invest* 27:121–129.
- Childs B, Zinkham WH, Browne EA et al (1958) A genetic study of a defect in glutathione metabolism of the erythrocyte. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1-2:21–37.
- Kalow W, Meyer UA, Tyndale R (2005) *Pharmacogenomics*, 2nd edn. Taylor & Francis, Oxford.
- Kalow W (1982) Ethnic differences in drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 7:373–400.
- Kalow W (1952) Butyrylcholine esterase in the blood serum of man and animal. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol* 215:370–377.
- Bönicke R, Lisboa BP (1957) Über die Erbedingtheit der intraindividuellen Konstanz der Isoniazidausscheidung beim Menschen. *Naturwissenschaften* 44:314.
- Evans DA, Manley KA, Mc KV (1960) Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br Med J* 2:485–491.
- Blum M, Grant DM, McBride W, Heim M, Meyer UA (1990) Human arylamine N-acetyltransferase genes: isolation, chromosomal localization, and functional expression. *DNA Cell Biol* 9:193–203.
- Cascorbi I, Drakoulis N, Brockmüller J, Maurer A, Sperling K, Roots I (1995) Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) mutations and their allelic linkage in unrelated Caucasian individuals: correlation with phenotypic activity. *Am J Hum Genet* 57:581–592.
- Kinzig-Schippers M, Tomalik-Scharte D, Jetter A, Scheidel B, Jakob V, Rodamer M, Cascorbi I, Doroshenko O, Sorgel F, Fuhr U (2005) Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? *Antimicrob Agents Chemother* 49:1733–1738.
- Eichelbaum M, Spannbrucker N, Steincke B, Dengler HJ (1979) Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. *Eur J Clin Pharmacol* 16:183–187.
- Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith RL (1977) Polymorphic hydroxylation of Debrisoquine in man. *Lancet* 2:584–586.
- Gonzalez FJ, Skoda RC, Kimura S, Umeno M, Zanger UM, Nebert DW, Gelboin HV, Hardwick JP, Meyer UA (1988) Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. *Nature* 331:442–446.
- Kimura S, Umeno M, Skoda RC, Meyer UA, Gonzalez FJ (1989) The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene. *Am J Hum Genet* 45:889–904.
- Heim M, Meyer UA (1990) Genotyping of poor metabolizers of debrisoquine by allele-specific PCR amplification. *Lancet* 336:529–532.
- Ingelman-Sundberg M (2005) Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics* 5:6–13.
- Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, Ingelman-Sundberg M (1993) Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:11825–11829.
- Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I (1997) Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 60:284–295.
- Rendic S (2002) Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data. *Drug Metab Rev* 34:83–448.
- Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, Reynolds C, Couch FJ, Lingle WL, Flockhart DA, Desta Z, Perez EA, Ingle JN (2005) Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 23:9312–9318.
- Kirchheiner J, Heesch C, Bauer S, Meisel C, Seringer A, Goldammer M, Tzvetkov M, Meineke I, Roots I, Brockmüller J (2004) Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 76:302–312.
- Kirchheiner J, Meineke I, Müller G, Roots I, Brockmüller J (2002) Contributions of CYP2D6, CYP2C9 and CYP2C19 to the biotransformation of E- and Z-doxepin in healthy volunteers. *Pharmacogenetics* 12:571–580.
- Kirchheiner J, Müller G, Meineke I, Wernecke KD, Roots I, Brockmüller J (2003) Effects of polymorphisms in CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 on trimipramine pharmacokinetics. *J Clin Psychopharmacol* 23:459–466.
- Kupfer A, Preisig R (1984) Pharmacogenetics of mephenytoin: a new drug hydroxylation polymorphism in man. *Eur J Clin Pharmacol* 26:753–759.
- de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA (1994) The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem* 269:15419–15422.
- De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA (1994) Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol* 46:594–598.
- Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K, de Morais SM, Bell D, Krahn PM, Evans DA (1997) Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics* 7:59–64.
- Sim SC, Risperger C, Dahl ML, Aklilu E, Christensen M, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M (2006) A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 79:103–113.
- Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvalle C, Aiach M, Lechat P, Gaussem P (2006) Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 108:2244–2247.
- Furuta T, Shirai N, Kodaira M, Sugimoto M, Nogaki A, Kuriyama S, Iwaizumi M, Yamada M, Terakawa I, Ohashi K, Ishizaki T, Hishida A (2007) Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori*. *Clin Pharmacol Ther* 81:521–528.
- Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK (1999) Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 353:717–719.
- Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA, Zhang ZY, Kaminsky LS, Shenfield GM, Miners JO, Birkett DJ, Goldstein JA (1996) The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics* 6:341–349.
- Blaisdell J, Jorge-Nebert LF, Coulter S, Ferguson SS, Lee SJ, Chanas B, Xi T, Mohrenweiser H, Ghanayem B, Goldstein JA (2004) Discovery of new potentially defective alleles of human CYP2C9. *Pharmacogenetics* 14:527–537.
- Kidd RS, Curry TB, Gallagher S, Edeki T, Blaisdell J, Goldstein JA (2001) Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin. *Pharmacogenetics* 11:803–808.
- Kirchheiner J, Meineke I, Freytag G, Meisel C, Roots I, Brockmüller J (2002) Enantiospecific effects of cytochrome P450 2C9 amino acid variants on ibuprofen pharmacokinetics and on the inhibition of cyclooxygenases 1 and 2. *Clin Pharmacol Ther* 72:62–75.
- Kirchheiner J, Meineke I, Steinbach N, Meisel C, Roots I, Brockmüller J (2003) Pharmacokinetics of diclofenac and inhibition of cyclooxygenases 1 and 2: no relationship to the CYP2C9 genetic polymorphism in humans. *Br J Clin Pharmacol* 55:51–61.
- Kirchheiner J, Stormer E, Meisel C, Steinbach N, Roots I, Brockmüller J (2003) Influence of CYP2C9 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of celecoxib and its metabolites. *Pharmacogenetics* 13:473–480.

39. Martin JH, Begg EJ, Kennedy MA, Roberts R, Barclay ML (2001) Is cytochrome P450 2C9 genotype associated with NSAID gastric ulceration? *Br J Clin Pharmacol* 51:627–630.
40. Kirchheiner J, Bauer S, Meineke I, Rohde W, Prang V, Meisel C, Roots I, Brockmüller J (2002) Impact of CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tolbutamide kinetics and the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Pharmacogenetics* 12:101–109.
41. Kirchheiner J, Brockmüller J, Meineke I, Bauer S, Rohde W, Meisel C, Roots I (2002) Impact of CYP2C9 amino acid polymorphisms on glyburide kinetics and on the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 71:286–296.
42. Kirchheiner J, Meineke I, Muller G, Bauer S, Rohde W, Meisel C, Roots I, Brockmüller J (2004) Influence of CYP2C9 and CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of nateglinide in genotyped healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 43:267–278.
43. Holstein A, Plaschke A, Ptak M, Egberts EH, El-Din J, Brockmüller J, Kirchheiner J (2005) Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycaemia on medication with sulphonylurea hypoglycaemic agents. *Br J Clin Pharmacol* 60:103–106.
44. Kirchheiner J, Brockmüller J (2005) Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 77:1–16.
45. Reynolds KK, Valdes R Jr, Hartung BR, Linder MW (2007) Individualizing warfarin therapy. *Personalized Med* 4:11–31.
46. Weinshilboum RM, Sladek SL (1980) Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 32:651–662.
47. Schutz E, Gummert J, Mohr F, Oellerich M (1993) Azathioprine-induced myelosuppression in thiopurine methyltransferase deficient heart transplant recipient. *Lancet* 341:436.
48. Haga SB, Thummel KE, Burke W (2006) Adding pharmacogenetics information to drug labels: lessons learned. *Pharmacogenet Genomics* 16:847–854.
49. Woelderink A, Ibarreta D, Hopkins MM, Rodriguez-Cerezo E (2006) The current clinical practice of pharmacogenetic testing in Europe: TPMT and HER2 as case studies. *Pharmacogenomics* 7:3–7.
50. Van Kuilenburg AB, Vreken P, Abeling NG, Bakker HD, Meisma R, Van Lenthe H, De Abreu RA, Smeitink JA, Kayserili H, Apak MY, Christensen E, Holopainen I, Pulkki K, Riva D, Botteon G, Holme E, Tulinius M, Kleijer WJ, Beemer FA, Duran M, Niezen-Koning KE, Smit GP, Jakobs C, Smit LM, Van Gennip AH et al (1999) Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Hum Genet* 104:1–9.
51. Harris BE, Carpenter JT, Diasio RB (1991) Severe 5-fluorouracil toxicity secondary to dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. A potentially more common pharmacogenetic syndrome. *Cancer* 68:499–501.
52. Van Kuilenburg AB, Vreken P, Beex LV, Meisma R, Van Lenthe H, De Abreu RA, van Gennip AH (1997) Heterozygosity for a point mutation in an invariant splice donor site of dihydropyrimidine dehydrogenase and severe 5-fluorouracil related toxicity. *Eur J Cancer* 33:2258–22564.
53. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, Lindhout D, Tytgat GN, Jansen PL, Oude Elferink RP et al (1995) The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 333:1171–1175.
54. Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, Ibrahim JG, McLeod HL (2007) UGT1A1\*28 Genotype and Irinotecan-Induced Neutropenia: Dose Matters. *J Natl Cancer Inst* (in press). DOI 10.1093/jnci/djm115.
55. Seelig A (2007) The role of size and charge for blood-brain barrier permeation of drugs and Fatty acids. *J Mol Neurosci* 33:32–41.
56. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmüller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U (2000) Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:3473–3478.
57. Chinn LW, Kroetz DL (2007) ABCB1 pharmacogenetics: progress, pitfalls, and promise. *Clin Pharmacol Ther* 81:265–269.
58. Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M, Johnson MR (2007) ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research. *Pharmacogenom J* 7:154–179.
59. Tirona RG, Leake BF, Merino G, Kim RB (2001) Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J Biol Chem* 276:35669–35675.
60. Mwinyi J, John A, Bauer S, Roots I, Gerloff T (2004) Evidence for inverse effects of OATP-C (SLC21A6) 5 and 1b haplotypes on pravastatin kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 75:415–421.
61. Vormfelde SV, Toliat MR, Schirmer M, Meineke I, Nürnberg P, Brockmüller J (2007) The polymorphisms Asn130Asp and Val174Ala in the organic anion transporting polypeptide OATP1B1 independently affect toremide pharmacokinetics and -dynamics. *Clin Pharmacol Ther* (in press).
62. Vormfelde SV, Schirmer M, Hagos Y, Toliat MR, Engelhardt S, Meineke I, Burckhardt G, Nürnberg P, Brockmüller J (2006) Toremide renal clearance and genetic variation in luminal and basolateral organic anion transporters. *Br J Clin Pharmacol* 62:323–335.
63. Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, Ianculescu AG, Yue L, Lo JC, Burchard EG, Brett CM, Giacomini KM (2007) Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest* 117:1422–1431.
64. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hortnagel K, Pelz HJ, Lappegard K, Seifried E, Scharrer I, Tuddenham EG, Muller CR, Strom TM, Oldenburg J (2004) Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 427:537–541.
65. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, Blough DK, Thummel KE, Veenstra DL, Rettie AE (2005) Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 352:2285–2293.
66. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH (1994) Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369:64–67.
67. Vandenbroucke JP, van der Meer FJ, Helmerhorst FM, Rosendaal FR (1996) Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *Br Med J* 313:1127–1130.
68. Liggett SB (2000) Pharmacogenetics of beta-1- and beta-2-adrenergic receptors. *Pharmacology* 61:167–173.
69. Mason DA, Moore JD, Green SA, Liggett SB (1999) A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta1-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 274:12670–12674.
70. Rochais F, Vilardaga JP, Nikolaev VO, Bunemann M, Lohse MJ, Engelhardt S (2007) Real-time optical recording of beta1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol. *J Clin Invest* 117:229–235.
71. Brodde OE, Stein CM (2003) The Gly389Arg beta1-adrenergic receptor polymorphism: a predictor of response to beta-blocker treatment? *Clin Pharmacol Ther* 74:299–302.
72. Contopoulos-Ioannidis DG, Kouri I, Ioannidis JPA (2007) Pharmacogenetics of the response to beta2-agonist drugs: A systematic overview of the field. *Pharmacoeconomics* 8:933–958.
73. Rodriguez-Novoa S, Barreiro P, Jimenez-Nacher I, Soriano V (2006) Overview of the pharmacogenetics of HIV therapy. *Pharmacogenomics* 7:234–245.
74. Hughes DA, Vilar FJ, Ward CC, Alfirevic A, Park BK, Pirmohamed M (2004) Cost-effectiveness analysis of HLA B\*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenetics* 14:335–342.
75. Sjoqvist F, Eliasson E (2007) The convergence of conventional therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing in personalized medicine: focus on antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 81:899–902.

76. Heller T, Kirchheiner J, Armstrong VW, Luthe H, Tzvetkov M, Brockmöller J, Oellerich M (2006) AmpliChip CYP450 GeneChip: a new gene chip that allows rapid and accurate CYP2D6 genotyping. *Ther Drug Monit* 28:673–677.
77. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmoller J (2004) Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 9:442–473.
78. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lotsch J, Roots I, Brockmöller J (2007) Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 7:257–265.
79. Kirchheiner J, Brøsen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, Sjoqvist F, Spina E, Brockmöller J (2001) CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 104:173–192.
80. Caraco Y, Blotnick S, Muszkat M (2007) CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther* (in press). Epub: 12 Sept 2007. PMID: 17851566.
81. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S (2007) Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 115:2689–2696.
82. Phillips KA, Van Bebber SL (2004) A systematic review of cost-effectiveness analyses of pharmacogenomic interventions. *Pharmacogenomics* 5:1139–1149.
83. Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, Pho M, Xiao V, Ryder TB, Liu WW, Teiling C, Wedlund PJ (2000) Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 20:246–251.

### Summary

#### EVOLUTION AND CURRENT CONDITION OF PHARMACOGENETICAL RESEARCHES

I. P. Kaidashev, O. A. Shlykova, O. V. Izmaylova

Key words: pharmacogenetics, polymorphisms genes, clinical pharmacology

The problem of genetic variation (gene polymorphism) is directly related to the mechanisms of disease, as well as to pharmacotherapy effectiveness. Genetic polymorphism may in various ways affect the efficacy of medicines due to modification of their metabolism, absorption, excretion, and on account of structure and function changes of receptors that are affected by medicines. Discipline that studies the genetically determined response to drug therapy at the level of individual genes is pharmacogenetics, at the level of the entire human genome – pharmacogenomics. Achievements in the sphere of molecular biology over the past decade have transformed pharmacogenetics out of a discipline's constituent into a separate section of clinical pharmacology; currently pharmacogenetics is one of the most rapidly developing disciplines in the field of applied biomedical research. The relationships between the nature of drug and patient's genotype which reveal the peculiarities of the organism response among patients with different genotypes for the drug, are increasingly found in various schemes of diseases treatment. The ultimate purpose of pharmacogenetics is to equip doctors with knowledge and techniques that will enable them to individualize the drug therapy, to evaluate the benefits of applying the pharmacogenetic approaches in relation to therapeutic results, as well as to determine their role in daily order of clinical practice. The timeliness of this direction development determines the need for further theoretical and practical researches which open the new ways to understanding the basis of clinical and genetic determinants of the most widespread diseases, and also will help to solve the problem of sensitivity of different people to various classes of medicines.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine “Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava  
Research Institute for Genetics and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics.

*Матеріал надійшов до редакції 07.09.2010 р.*



## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Безрук В.А., Воронцова Л.Л.

УДК [616. 321 + 616. 22] – 006. 03 / 04 – 078. 73

### ОСОБЛИВОСТІ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ХВОРИХ З ДОБРОЯКІСНИМИ ТА ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ ГОРТАНО-ГЛОТКИ

Безрук В.А., Воронцова Л.Л.

Запорізька медична академія післядипломної освіти, м. Запоріжжя

Онкологические заболевания являются одними из наиболее распространенных во всем мире. Среди всех злокачественных опухолей ЛОР-органов преобладает рак гортани, которым страдают 60-70 % этих больных. В большинстве случаев развитию злокачественных опухолей предшествуют доброкачественные заболевания. В работах последнего десятилетия, изучающих патофизиологию заболеваний ЛОР-органов, все большую важность приобретают научные взгляды на систему иммунитета, как ключевого звена патогенеза. Цель: установить особенности неспецифической иммунологической реактивности, которая сопровождает развитие доброкачественного и злокачественного опухолевого процесса. Нами было исследовано 20 доноров, 20 больных с доброкачественными и 20 больных со злокачественными опухолями гортано-глотки. Определение фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов проводили по методике Фримеля. Кислородозависимый метаболизм нейтрофилов оценивали по способности клеток к восстановлению нитросинего тетразолия (НСТ-тест). У больных с доброкачественными опухолями гортано-глотки отмечается: снижение функциональной активности нейтрофилов на 30-й и 120-й мин. и моноцитов – на 30-й мин., переваривающей способности нейтрофилов и моноцитов, катионных белков и миелопероксидазы; увеличение функциональной активности моноцитов на 120-й мин. и поглотительной способности нейтрофилов; поглотительная способность моноцитов и показатели НСТ-теста отвечали значениям доноров. У больных со злокачественными новообразованиями было выявлено: снижение функциональной активности нейтрофилов на 30-й мин., показателей НСТ-теста, катионных белков и миелопероксидазы; увеличение функциональной активности моноцитов на 30-й и 120-й мин., поглотительной и переваривающей способностей нейтрофилов и моноцитов, а также показателей НСТ-теста. Выводы. Анализ полученных данных свидетельствует, что у больных с доброкачественными и злокачественными опухолями гортано-глотки отмечался дисбаланс неспецифического звена иммунной системы, что проявляется в незавершенности фагоцитоза нейтрофильного и моноцитарного звена на фоне сохраненного функционально-метаболического резерва нейтрофилов и снижении бактерицидной активности крови.

Ключові слова: злокачественные новообразования, доброкачественные новообразования, иммунный статус.

#### Вступ

Онкологічні захворювання є одними з найпоширеніших у всьому світі. Вони характеризуються динамічним клінічним перебігом, часто швидким прогресуючим ростом та супровідним розвитком у пацієнтів тяжкого інтоксикаційного стресу [7]. Порушення процесів клітинного метаболізму, що відбувається при злоякісних пухлинах веде до змін функціональної активності усіх систем гомеостазу організму, зокрема до зниження кількості гемопоетичних та імунокомпетентних клітин. Послаблення імунного контролю організму у купі з іншими порушеннями сприяє подальшому прогресуванню злоякісних новоутворень [8].

Серед усіх злоякісних пухлин ЛОР-органів переважає рак гортані, яким страждають 60-70 % цих хворих [9]. В багатьох випадках розвитку злоякісних пухлин гортані передують доброякісні захворювання, які тривають місяцями, а іноді роками [2]. У роботах останнього десятиріччя, що вивчають патофізіологію захворювань ЛОР-органів, усе більшу вагу набувають наукові погляди на систему імунітету, як ключову ланку патогенезу [6]. Одним із активних компонентів неспецифічної ланки імунітету є нейтрофіли. Висока реактивність та здатність до швидкої функціо-

нальної перебудови у відповідь на дію подразників різноманітної природи дозволяють розглядати нейтрофіли як своєрідний індикатор порушень гомеостазу і один з найбільш чутливих механізмів, що беруть участь у його відновленні [4]. Зараз велику увагу в онкоімунології приділяють пошуку критеріїв прогнозу клінічного перебігу злоякісних новоутворень [5].

Мета: встановити особливості неспецифічної імунологічної реактивності, що супроводжує розвиток доброякісного та злоякісного пухлинного процесу.

#### Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 20 донорів та 40 хворих, які були поділені на дві групи: друга група (20 чол.) – хворі з доброякісними пухлинами гортано-глотки та третя група – 20 хворих з діагнованими злоякісними новоутвореннями гортано-глотки з гістологічним підтвердженням діагнозом – плоскоклітинна форма раку.

Визначення фагоцитарної активності нейтрофілів та моноцитів проводили по методиці Фримеля [3]. Оцінку фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів проводили по фагоцитарних індексах й числу (ФІМ, ФІН, ФЧМ, ФЧН) через 30 - 120 хв після інкубації з добовою культурою штаму *Staphylococcus epidermidis*.



Кисневозалежний метаболізм нейтрофілів оцінювали по здатності клітин до відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест). Про функціональний резерв клітин судили по відношенню спонтанного НСТ-тесту (НСТсп) до стимульованого НСТ-тесту (НСТст) [1].

Статистичний аналіз даних проводився за загальноприйнятою методикою методом варіаційної статистики на персональній електронно-обчислювальній машині за допомогою пакета прикладних програм «Excel». Обчислювали середнє арифметичне (М), помилку середньої (m). Вірогідність результатів дослідження визначали за t-критерієм Ст'юдента. Порівняльний результат вважався достовірним при  $P < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

В результаті дослідження було виявлено, що у хворих з доброякісними пухлинами гортано-глотки відмічається зниження функціональної активності нейтрофілів (ФІН) на 30-й хв. та 120-й хв. відносно до значень групи донорів на 22 % та 11 %, відносно у хворих зі злоякісними новоутвореннями – на 12 % та 4 % відповідно. Поглинаюча здатність була збільшена на 30 %, тоді як перетравлююча – знижена на 57 % відносно до значень групи донорів. У групи зі злоякісними новоутвореннями було відмічено підвищення як поглинаючої, так і перетравлюючої здатності на 254 % та 50 % відповідно (табл.).

Таблиця  
Стан функціонально-метаболического статусу нейтрофілів та моноцитів у хворих з доброякісними та злоякісними новоутвореннями гортані (М ± m)

Показник	Донори n = 20	Пухлини	
		Доброякісні n = 20	Злоякісні n = 20
ФІН на 30-й хв, %	67,5 ± 4,1	52,7 ± 3,2*	59,3 ± 4,4**
ФЧН на 30-й хв, у. о.	1,1 ± 0,04	1,43 ± 0,1	3,9 ± 0,8***
ФІН на 120-й хв, %	57,4 ± 1,3	51,1 ± 4*	53,4 ± 2,2
ФЧН на 120-й хв, у. о.	2,8 ± 0,3	1,21 ± 0,01*	4,2 ± 0,7***
ФІМ на 30-й хв, %	34,5 ± 1,3	27,1 ± 1,5*	42,1 ± 5,6**
ФЧМ на 30-й хв, у. о.	1,2 ± 0,2	1,23 ± 0,1	2,1 ± 0,7***
ФІМ на 120-й хв, %	19,5 ± 0,1	27,2 ± 1,3	45,7 ± 2,7***
ФЧМ на 120-й хв, у. о.	2,5 ± 0,05	1,22 ± 0,2*	2,7 ± 0,8**
НСТсп, у. о.	1,2 ± 0,01	1,17 ± 0,04	1,3 ± 0,09
НСТст, у. о.	1,3 ± 0,01	1,31 ± 0,02	1,1 ± 0,1
КБ, у. о.	2,2 ± 0,2	1,19 ± 0,1*	1,1 ± 0,04*
МПО, у. о.	2,3 ± 0,2	1,34 ± 0,1*	1,6 ± 0,06

Примітки: \* - достовірна різниця ( $P < 0,05$ ) відносно групи донорів; \*\* - достовірна різниця ( $P < 0,05$ ) відносно групи з доброякісними пухлинами

Функціональна активність моноцитів (ФІМ) на 30-й хв. була знижена відносно значень донорів на 22 % та збільшена на 120-й хв. на 39 %, тоді як відносно групи зі злоякісними новоутвореннями підвищення відмічалось як на 30-й хв. на 22 %, так і на 120-й хв. на 134 % відповідно. Поглинаюча здатність моноцитів відповідала значенням донорів, перетравлююча була знижена на 52 %. Що стосується групи хворих зі злоякісними новоутвореннями поглинаюча та перетравлююча здатність моноцитів були підвищені на 75 % та 8 % відповідно.

При вивченні НСТ-тесту (спонтанного та стимульованого) у групи хворих з доброякісними пухлинами показники відповідали значенням донорів. Відносно групи зі злоякісними новоутвореннями відмічалось підвищення показників НСТсп-тесту на 8 %, тоді як показники НСТст-тесту були зменшені на 15 % відповідно.

У групи хворих з доброякісними пухлинами відносно групи донорів відмічалось зниження показників бактеріцидної активності: катіонних білків (КБ) – на 46 %, мієлопероксидази (МПО) – на 42 %. Тоді як відносно групи зі злоякісними новоутвореннями – рівень КБ – був знижений на 50 %, а МПО – на 30 %.

### Висновки

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить, що у хворих з доброякісними та злоякісними пухлинами гортано-глотки відмічався розлад неспецифічної лан-

ки імунної системи, що проявляється в незавершеності фагоцитозу нейтрофільної та моноцитарної ланки на тлі збереженого функціонально-метаболического резерву нейтрофілів і зниженні бактеріцидної активності крові.

### Література

- Виксман М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия.: [Методические рекомендации] / М. Е. Виксман, А.Н. Маянский – Казань, 1979. – 10 с.
- Кожанов Л.Г. Принципы ранней диагностики злокачественных новообразований ЛОР-органов / Л.Г. Кожанов, Н.Х. Шацкая, Л.А. Лучихин. // Вестник оториноларингологии. – 2008. - № 5. – С. 7-11.
- Медведев К. А. Иммунологическая недостаточность (выявление и лечение) / К. А.Медведев, И. Д. Понякина. – М.: Мед. книга, 2003. – 443 с.
- Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. – 256.
- Олейник Е.К. Динамика экспрессии маркеров активации лимфоцитов больных с опухолями желудочно-кишечного тракта на различных стадиях заболевания / Е.К. Олейник, М.И. Шибяев, В.М. Олейник. // Вопросы онкологии. – 2005. - Т. 51, № 5. – С. 571-574.
- Плужников М.С. Основные принципы иммунокорригирующей терапии в оториноларингологии / М.С. Плужников, Г.В. Лавренова, Е.Б. Катинас. // Вестник оториноларингологии. – 2008. - № 4. – С.38-44.
- Фартушок Н.В. Стан прооксидантної та антиоксидантної систем при різних онкопатологіях / Н.В. Фартушок, О.П.

- Хавронова, О.П. Мелех. // Медична хімія. – 2006. - Т. 8, № 3. – С. 48-50.
8. Хасанов А.И. Исследование иммунного статуса в процессе химиотерапии злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух / А.И. Хасанов // Российский онкологический журнал. – 2009. - № 5. – С. 36-39.
9. Хрусталева Е.В. Изменение состояния иммунной системы у больных раком гортани с различной выраженностью опухолевого процесса / Е.В. Хрусталева // Вестник оториноларингологии. – 2005. - № 4. – С.22-24.

### Summary

#### FEATURES OF IMMUNOLOGICAL REACTIVITY IN PATIENTS WITH BENIGN AND MALIGNANT TUMORS OF LARYNX AND THROAT

V. A. Bezruk, L. L. Vorontzova

Key words: malignant neoplasms, benign neoplasms, immune status.

Oncological diseases are one of the most widespread all over the world. Throat cancer from which suffer 60-70 % of patients prevails among all malignant tumours of otorhinolaryngological organs. In many cases development of malignant tumours is preceded with benign diseases. In the works of last decade studying pathophysiology of otorhinolaryngological organs diseases, the increasing significance belongs to the scientific views on immunity system, as a key link of pathogenesis. The aim of the research is to establish the features of nonspecific immunologic reactivity which accompanies the development of benign and malignant tumoral processes. 20 donors, 20 patients with benign and 20 patients with malignant tumours of larynx and throat were examined. Phagocytic activity of neutrophils and monocytes was determined by Frimel's method. Oxygen dependent metabolism of neutrophils (NBT-test) were estimated by the cells capability of nitroblue tetrazolium recovery (NBT-test). The results of research and their discussion. In patients with benign larynx and throat tumours the decrease in functional neutrophils activity on the 30-th minute and 120-th minute was observed; the decrease of monocytes activity - on the 30-th minute; the decrease of digesting abilities of neutrophils and monocytes, cation proteins and myeloperoxidase; the increase of functional monocytes activity on the 120-th minute and neutrophils absorbing ability; absorbing ability of monocytes and parameters of the NTZ-test answered to indexes of donors. In patients with malignant new growths we have revealed decrease in functional activity of neutrophils on the 30-th minute, the decrease of NBT-test parameters after stimulation, of cation proteins and myeloperoxidase; increase of monocytes functional activity on the 30-th and 120-th minute, the absorbing and digesting abilities of neutrophils and monocytes, as well as the parameters of the spontaneous NBT-test. The analysis of the received data displays that in patients with benign and malignant tumors of larynx and throat the disbalance of non-specific link of the immune system was observed, which appeared in the incompleteness of neutrophils and monocytes phagocytosis against the background of the retained functional metabolic reserve of neutrophils. In these patients the decline of bactericidal activity of blood was discovered.

Ministry of Public Health of Ukraine

Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education, Zaporizhzhya

*Матеріал надійшов до редакції 3.09.2010 р.*

© Лобанець Н. В., Самогальська О. Є., Шостак С. Є., Складанюк Л.І., Боровик І. О., Дуць Р. П., Депутат Б. М.  
УДК 616.36-004-02:616.3-055]-036.8

## РОЛЬ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ У ФОРМУВАННІ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРИ АЛКОГОЛЬНИХ ЦИРОЗАХ ПЕЧІНКИ\*

Лобанець Н. В., Самогальська О. Є., Шостак С. Є., Складанюк Л.І., Боровик І. О., Дуць Р. П.,  
Депутат Б. М.

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. Я. І. Горбачевського»

Данные мировой и отечественной статистик отмечают тенденция к увеличению количества больных алкогольным циррозом печени (АЦП). В механизмах прогрессирования АЦП важную роль играет снижение активности адаптационных процессов и эндогенная интоксикация, которые потенцируют возникновение портальной гипертензии. Цель исследования: повысить эффективность медикаментозного лечения больных с АЦП на основе розширенных представлений о клинко-патогенетических особенностях возникновения, течения и коррекции портальной гипертензии лизиноприлом и мебикаром под торговым названием «Адаптол» (АТ «Олайн-фарм»). Материалы исследования: обследовано 122 больных с АЦП, репрезентативных по полу и возрасту, контрольная группа состояла из 20 практически здоровых особей (ПЗО). Методы исследования: общеклинические (выявление клинических симптомов, общий анализ крови), биохимические (уровень общего билирубина, активность АсАТ, АлАТ, и ЛФ), исследование состояние системы ПОЛ-АОЗ (супероксиддисмутазы (СОД) и малонового альдегида (МА), эндогенной интоксикации – средние молекулярные пептиды (СМП) фракции 1,2, ЦИК (циркулирующих иммунных комплексов), математические (формализованные интегративные показатели – лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), индекс смещения лейкоцитов крови (ИСЛК), лимфоцитарный индекс (Лимф.), статистические. Все больные были разделены на лечебные группы. Базовая (I) группа (45 пациентов) принимала стандартную терапию. Основная (II) (77 пациентов), в которой подгруппа II А состояла из 40 особей, которым также назначен мебикар 1000 мг/д на протяжении 2 недель и подгруппа II Л – мебикар 1000 мг/с и лизиноприл в дозе 5 мг/с на протяжении 2 недель. Выводы: комплексная терапия с применением препарата „Адаптол” влияет на психопатологические проявления - уменьшает агрессивность и тревожность данных пациентов. Включение в лечебный комплекс препаратов „Адаптол” и „Лизиноприл” приводит к более выраженному регрессу клинических симптомов АЦП, уменьшает частоту возникновения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, понижает активность эндогенной интоксикации.

Ключевые слова: алкогольный цирроз печени, синдром портальной гипертензии, эндогенная интоксикация.

### Вступ

За вітчизняними статистичними даними з 1999 по 2006 рік відбулося зростання поширеності АЦП у 2,1 рази, захворюваності майже в 2,7 рази [1]. Поряд з цим підвищення рівня смертності на цирроз печінки (ЦП) з 2005 по 2006 рік складало майже 15,0 %. Внаслідок ЦП у світі щорічно помирає біля 300 тис. населення. 5-тирічне виживання після вперше діагностованого ЦП складає 50-60 %, після першого прояву ускладнень – цей показник різко знижується до 5% [8].

В механізмах токсичної дії алкоголю розглядають порушення мітосомального окислення в печінці, активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та зниження активності адаптивних процесів нейрогормональних структур нервової системи, що сукупно призводить до формування синдрому ендогенної інтоксикації (ЕІ) [2, 5]. Цим обумовлено включення у комплексну терапію денного транквілізатора з ансіолітичними властивостями – мебікару під торговою назвою „Адаптол” з врахуванням таких властивостей препарату, як хімічна інертність, відсутність сонливості й загальмованості та синдрому звикання [7].

Дифузний фіброз, сформовані вузли регенерації, активація ренін-ангіотензинової системи (РАС) призводять до підвищення портального судинного опору при АЦП і розвитку синусоїдальної та постсинусоїдальної портальної гіпертензії (ПГ) [1, 3, 9]. Ендотоксини (специфічні ліпополісахариди) спричиняють вивіль-

нення цитокінів, які запускають продукцію фіброгенних чинників, останні синтезують фіброзну тканину [4, 5].

Враховуючи вище вказане, свою увагу привертає лизиноприл. У наукових працях зустрічаються однічні дослідження про застосування лизиноприлу у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та стеатогепатитом, ефективність якого доведена на основі покращення функціонального стану печінки [6].

Тому, метою нашого дослідження було визначення впливу лизиноприлу на прояви ПГ, а також мебікару на синдром ЕІ та стан системи перекисного окислення ліпідів й антиоксидантного захисту (ПОЛ-АОЗ) та вивчення взаємозалежності між даними патогенетичними ланками.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 122 пацієнта з АЦП, репрезентативних за віком та статтю, які знаходились на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні ТМКЛ № 2 у 2006-2010 рр. Загалом вибірка включала 80 (66,0 %) чоловіків й 42 (34,0 %) жінки, контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб (ПЗО). Медіана віку серед чоловіків була 55 р., (нижній-верхній квартилі – 49-59 рр.), серед жінок – 56 р., (нижній-верхній квартилі – 51-67 рр.).

Діагноз АЦП встановлювали згідно наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005 року „Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальніс-

\* Дисертаційна робота є частиною планової міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського „Клініко-патогенетичне обґрунтування нових лікувальних технологій при актуальних інфекційних та паразитарних хворобах” № держреєстрації 0109U002922.

тю гастроентерологія". Верифікували алкогольну етіологію за позитивним алкогольним анамнезом, опитувальником CAGE, виявленням соматоневрологічних стигм за тестом - "Сітка LeGo" й характерних лабораторних показників. Важкість захворювання визначали за ступенем компенсації (клас за Чайлдом-П'ю).

У 18,9 % жінок діагностовано стадію декомпенсації захворювання (клас С за Чайлдом-П'ю) проти 15,6 % жінок у стадії субкомпенсації (клас В за Чайлдом-П'ю). Тоді як у чоловіків ступені компенсації діагностовано у 47,5 % та 18,0 % відповідно.

На основі клініко-інструментальних змін вивчали прояви синдрому ПГ при поступленні та через 14 днів. Досліджували основні патогенетичні ланки ЕІ: стадії токсемії за СМП фракціями<sup>1</sup> й 2, стадії ендотоксикозу за формалізованими інтегративними показниками - лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК), лімфоцитарний індекс (ЛІІМ), вторинну імунну агресію за рівнем циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) на момент госпіталізації та в динаміці. Дисбаланс у системі ПОЛ-АОЗ виявляли за

активністю супероксиддисмутази (СОД) та малонового альдегіду (МА) при поступленні та через 14 днів.

Шляхом випадкового підбору 122 хворих розділено на співмірні лікувальні групи. Базова (І) група (45 пацієнтів) отримали загальноприйнятну терапію згідно протоколів лікування: есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) по 2 таблетки 3 рази на добу, дезінтоксикаційну терапію (0,9 % розчин натрію хлориду 200,0), сечогінні та ферменти за показаннями, вітаміни групи В протягом 2 тижнів. Основна (ІІ) група (77 пацієнтів), в якій підгрупа ІІ А становила 40 чоловік, яким поряд із загальноприйнятною терапією додатково призначено мебікар 1000 мг/д впродовж 2 тижнів, тоді як підгрупа ІІ Л – 37 осіб із додатковим застосуванням мебікару 1000 мг/д й лізіноприлу 5 мг/д протягом 14 днів.

### Результати та їх обговорення

При об'єктивному обстеженні пацієнтів (враховуючи документальні дані попередніх досліджень) вдалося виявити симптоми, які наведені у таблиці 1.

Таблиця 1  
Клінічні симптоми у хворих на АЦП залежно від статі, n (%)

Клінічний симптом	Чоловіки, n=80		Жінки, n=42		Загалом, n=122	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Асцит	48,0	60,0*	33,0	78,6	81,0	66,4
Колатеральні вени на животі	28,0	35,0	15,0	35,7	43,0	35,3
Жовтяниця	59,0	73,6	30,0	71,4	89,0	72,9
Свербіж	51,0	63,6	29,0	69,1	80,0	65,8
Гепатомегалія	79,0	98,6	40,0	95,2	119,0	97,5
Спленомегалія	64,0	80,0	37,0	88,1	101,0	82,8
ВРВС (дані ЕГДС анамнестично)	46,0	57,5*	30,0	71,4	76,0	62,3
Агресивність	35,0	43,8*	17,0	40,5	52,0	42,6
Постійний неспокій	53,0	66,3	28,0	66,7	81,0	66,5
Порушення сну	75,0	93,8*	39,0	92,6	114,0	93,4

Примітка. \* – різниця статистично значуща ( $p < 0,05$ ) між частотою симптомів у чоловічій групі порівняно з групою жінок (точний критерій Фішера)

За даними таблиці 1, виявлені симптоми є характерними для синдрому ПГ й ускладнень останнього - печінкової енцефалопатії (ПЕ) у хворих на АЦП [1, 5, 9]. Частотота виявлення асциту, варикозного розширення вен стравоходу (ВРВС), агресії та порушення сну серед

чоловік й жінок були статистично значущими (точний критерій Фішера,  $p < 0,05$ ). Серед обстежених жінок порівняно з чоловіками ВРВС діагностовано на 13,9 % більше (точний критерій Фішера,  $p < 0,05$ ).

Зміни показників синдрому ЕІ подано у таблиці 2.

Таблиця 2  
Характеристика показників ендотоксикозу у хворих залежно від статі, n

Характеристика	Величина показника у групах, медіана (мінімум-максимум) [нижній-верхній кuartиль]			
	Група ПЗО, n=20	Чоловіки, n=80	Жінки, n=42	Загалом, n=122
СМП <sub>1</sub> , ум. од.	320,0 (228,0-342,0), [229,0-350,0]	509,0 (310,0-970,0), [420,0-622,0]	541,0 (294,0-871,0), [492,0-625,0]	524,0 (294,0-970,0), [420,0-625,0] <sup>Δ</sup>
СМП <sub>2</sub> , ум. од.	145,0 (139,0-150,0), [144,0-148,0]	261,0 (149,0-473,0), [192,5-325,0]	291,0 (127,0-422,0), [229,0-310,0]	276,0 (127,0-473,0), [192,5-325,0]
ЛІІ	0,8 (0,6-0,9), [0,7-0,8]	2,3 (0,2-8,2), [1,7-2,9]	1,8 (0,8-5,1), [1,5-2,9]	2,1 (0,2-8,2), [1,5-2,9] <sup>Δ</sup>
ІЗЛК	1,9 (1,7-2,1), [1,7-1,8]	2,9 (1,4-6,5), [2,5-3,0] *	2,6 (1,3-4,8), [2,2-3]	2,7 (1,3-6,5), [2,2-3,0] <sup>Δ</sup>
ЛІІМФ	0,6 (0,5-0,6), [0,5-0,6]	0,4 (0,1-0,8), [0,3-0,5]	0,4 (0,2-0,9), [0,4-0,5]	0,4 (0,1-0,9), [0,3-0,5]
ЦІК, ум. од.	58,0 (52,0-63,0), [55,0-59,0]	308,0 (90,0-739,0), [203,0-463,0]	380,0 (160,0-675,0), [222,0-475,0]	352,0 (90,0-739,0), [203,0-475,0] <sup>Δ</sup>

Примітки: 1. \* – різниця значуща ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою жінок (критерій Манн-Вітні); 2. <sup>Δ</sup> – різниця статистично значуща ( $p < 0,05$ ) щодо групи ПЗО (критерій Манн-Вітні).

За даними таблиці 2 виявлено токсемію на основі фракцій СМП: рівень СМП<sub>1</sub> перевищував аналогічний групи ПЗО у 1,6 рази. Вірогідні зміни у порівнянні з групою ПЗО спостерігались серед інтегративних показників: ЛІІ переважав у 2,7, ІЗЛК – 1,5 рази (критерій Манн-Вітні,  $p < 0,05$ ). Зазначені показники вказують на формування ендотоксикозу у даних хворих. Підвищення рівня ЦІК у 6,1 рази порівняно з групою ПЗО

(критерій Манн-Вітні,  $p < 0,05$ ) свідчить про вторинну імунну агресію [2].

Результати дослідження показників у системі ПОЛ-АОЗ зазначені у таблиці 3.

У хворих на АЦП має місце зниження активності системи антиоксидантного захисту (табл. 3): рівень СОД був понижений у 1,5 рази (критерій Манн-Вітні,  $p > 0,05$ ). Рівень МА, який є показником ПОЛ, значуще підвищився у 2,1 рази (критерій Манн-Вітні,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 3  
Характеристика показників ПОЛ-АОЗ у хворих залежно від статі,  $n$

Характеристики	Величина показника у групах, медіана (мінімум-максимум) [нижній-верхній кuartиль]			
	Група ПЗО, $n=20$	Чоловіки, $n=80$	Жінки, $n=42$	Загалом, $n=122$
СОД, ум.од.	59,1 (57,2-60,6), [59,2-60,3]	39,8 (24,8-56,3), [29,8-49,2]	38,1 (28,3-52,3), [31,9-47,8]	38,8 (24,8-56,3), [29,8-49,2]
МА, мкмоль/л	2,8 (2,4-3,3), [2,6-2,7]	5,6 (3,2-10,7), [4,0-6,9]	5,7(1,9-9,7), [4,7-7,1]	5,7 (1,9-10,7), [4,0-7,1] <sup>Δ</sup>

Примітки: 1.\* – різниця значуща ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою жінок (критерій Манн-Вітні);  
2. <sup>Δ</sup> – різниця статистично значуща ( $p < 0,05$ ) щодо групи ПЗО (критерій Манн-Вітні).

При повторному обстеженні у хворих усіх лікувальних груп спостерігалась позитивна динаміка щодо визначення клінічних симптомів із найбільш вираженими змінами у підгрупі ІІ Л. Частота виявлення жовтяниці у хворих підгрупи ІІ Л була вірогідно нижчою 12,3 % у порівнянні з хворими підгрупи ІІ А (точний критерій Фішера,  $p < 0,05$ ). Порушення сну спостерігали на 7,2 % менше у пацієнтів підгрупи ІІ А у порівнянні з хворими І групи, різниця була значущою (точ-

ний критерій Фішера,  $p < 0,05$ ). Виявлено вірогідну різницю на 2,6 % у підгрупах основної групи щодо проявів агресивності хворих на АЦП. Первинно кровотечі з ВРВС спостерігались у підгрупі ІІ Л на 10,6 % менше у порівнянні з хворими І групи (точний критерій Фішера,  $p < 0,05$ ).

Зміни показників ЕІ представлені у таблиці 4 та на рисунку 1.

Таблиця 4  
Зміни показників синдрому ЕІ у лікувальних групах у динаміці хвороби,  $n$

Показник	Величина показника у групах, медіана (мінімум-максимум) [нижній-верхній кuartиль]			
	До лікування $n=122$	І група, $n=45$	ІІ група, $n=77$	
			Підгрупа ІІ А, $n=40$	Підгрупа ІІ Л, $n=37$
СМП <sub>1</sub> , ум. од.	524,0 (294,0-970,0), [420,0-625,0]	410,0 (220,0-710,0), [367,0-545,0] <sup>Δ</sup>	368,5 (108,0-726,0), [293,0-510,0]	345,0 (215,0-674,0), [280,0-411,0]
СМП <sub>2</sub> , ум. од.	276,0 (127,0-473,0), [192,5-325,0]	209,0 (25,0-385,0), [143,0-281,0] <sup>Δ/ΔΔ</sup>	201,0 (100,0-379,0), [153,0-281,0]	201,0 (100,0-379,0), [164,0-245,0]
ІЗЛК	2,7 (1,3-6,5), [2,2-3,0]	2,0 (1,2-10,1), [1,5-2,3] <sup>Δ/ΔΔ</sup>	2,2 (1,4-5,5), [2,0-2,3] <sup>†</sup>	2,1 (1,3-2,8), [2,0-2,2] <sup>*</sup>
Ілімф	0,4 (0,1-0,9), [0,3-0,5]	0,4 (0,1-0,8), [0,4-0,6] <sup>Δ/ΔΔ</sup>	0,5 (0,1-0,9), [0,3-0,8]	0,5 (0,2-0,7), [0,4-0,5]
ЦІК, ум. од.	352,0 (90,0-739,0), [203,0-475,0]	200,0 (118,0-875,0), [148,0-285,0] <sup>Δ/ΔΔ</sup>	177,5 (76,0-621,0), [136,0-213,0]	173,5 (75,0-62,0), [141,0-281,0]

Примітки: 1.\* – різниця статистично значуща ( $p < 0,05$ ) на момент вступу та при повторному дослідженні (парний критерій Вілкоксона);  
2.<sup>Δ</sup> – різниця значуща ( $p < 0,05$ ) порівняно з підгрупою ІІ А (критерій Манн-Вітні);  
3.<sup>ΔΔ</sup> – різниця статистично значуща ( $p < 0,05$ ) щодо підгрупи ІІ Л (критерій Манн-Вітні);  
4.<sup>†</sup> – різниця статистично значуща ( $p < 0,05$ ) щодо підгрупи ІІ Л (критерій Манн-Вітні).

Рівень СМП<sub>1</sub> в динаміці хвороби у більшості пацієнтів усіх груп знизився, у порівнянні з визначеним рівнем до лікування (парний критерій Вілкоксона,  $p > 0,05$ ). Вірогідну різницю визначено у І групі й підгрупі ІІ А (критерій Манн-Вітні,  $p < 0,05$ ). Аналогічні зміни в динаміці спостерігались щодо показника СМП<sub>2</sub>. Значущу різницю відмічено у І групі стосовно підгрупи ІІ А й підгрупи ІІ Л (критерій Манн-Вітні,  $p < 0,05$ ). Виявлено значущу різницю ЛІІ й ІЗЛК у хворих І групи та між ІІ А й ІІ Л (критерій Манн-Вітні,  $p < 0,05$ ) (табл.4, рис.1). Спостерігалась статистично значуща різниця Ілімф між І групою та підгрупами ІІ групи (критерій Манн-Вітні,  $p < 0,05$ ). Вірогідну різницю ЦІК відмічено між І групою та ІІ А й ІІ Л підгрупами (критерій Манн-Вітні,  $p < 0,05$ ).



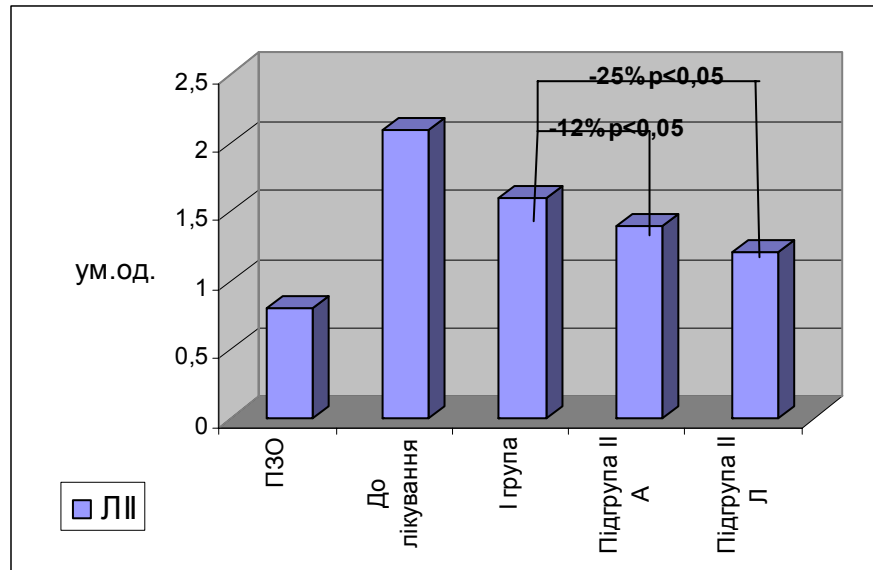


Рис. 1. Динаміка ЛПІ у лікувальних групах

Динаміка показників у системі ПОЛ-АОЗ зазначена у таблиці 5.

Таблиця 5

Зміни показників ПОЛ-АОЗ у лікувальних групах в динаміці хвороби, п

Показник	Величина показника у групах, медіана (мінімум-максимум) [нижній-верхній кватиль]			
	До лікування n=122	I група, n=45	II група, n=77	
			Підгрупа II А, n=40	Підгрупа II Л, n=37
СОД, ум.од.	38,7 (24,8-56,3), [29,8-49,2]	39,4 (25,6-56), [29,9-47,5] <sup>Δ ΔΔ</sup>	43,2 (26,2-58,2), [33,7-51,0] <sup>‡</sup>	47,5 (26,2-59,4), [38,8-59,9]
МА, мкмоль/л	5,7 (1,9-10,6), [4,0-7,1]	5,1 (1,9-9,5), [3,7-5,9] <sup>Δ ΔΔ</sup>	3,8 (1,9-8,9), [2,7-5,1]	3,3 (2,1-6,3), [2,9-4,6] <sup>*</sup>

Примітки: 1.\* – різниця статистично значуща ( $p < 0,05$ ) на момент вступу та при повторному дослідженні (парний критерій Вілкоксона);

2.<sup>Δ</sup> – різниця значуща ( $p < 0,05$ ) порівняно з підгрупою II А (критерій Манн-Вітні);

3.<sup>ΔΔ</sup> – різниця статистично значуща ( $p < 0,05$ ) щодо підгрупи II Л (критерій Манн-Вітні);

4.<sup>‡</sup> – різниця статистично значуща ( $p < 0,05$ ) щодо підгрупи II Л (критерій Манн-Вітні).

Відмічено вірогідну різницю СОД між I групою та підгрупами II А й II Л (критерій Манн-Вітні,  $p < 0,05$ ). У динаміці зафіксовано вірогідну різницю МА між I групою та підгрупами основної групи (критерій Манн-Вітні,  $p < 0,05$ ).

Повторно через 3 місяці обстежено 21 хворий I групи, 20 осіб - II А підгрупи та 15 хворих підгрупи II Л, які протягом даного часу приймали лізиноприл у дозі 5 мг на добу щоденно. Рецидиви кровотеч з ВРВС констатовано у 2 рази менше у пацієнтів підгрупи II Л щодо інших груп хворих, різниця значуща (точний критерій Фішера,  $p < 0,05$ ). Зауважимо, що частота виявлення спленоменгалії, гепатомегалії та асцитів у хворих II Л були вірогідно нижчими відповідно на 10,7 %, 9,6 % та 7,2 % у порівнянні з хворими I групи (точний критерій Фішера,  $p < 0,05$ ). Порушення сну спостерігали на 2,9 % менше у пацієнтів підгрупи II А у порівнянні з хворими I групи та на 7,9 % у підгрупі II Л щодо I групи, різниця значуща (точний критерій Фішера,  $p < 0,05$ ).

До лікування у переважної більшості хворих було відмічено зниження кількості еритроцитів загальною до  $3,5 \times 10^{12}/л$ . Через 3 місяці при повторному дослідженні у пацієнтів I та II А груп показник рівня еритроцитів сягнув  $3,7 \times 10^{12}/л$  (парний критерій Вілкоксона,  $p > 0,05$ ),

у підгрупі II Л -  $3,8 \times 10^{12}/л$  (парний критерій Вілкоксона,  $p > 0,05$ ). Рівень лейкоцитів знаходився на позначці  $5,4 \times 10^9/л$ , у більшості хворих I групи, тоді як підгрупи II А -  $6,0 \times 10^9/л$  й підгрупи II Л -  $5,9 \times 10^9/л$ , без вірогідних змін (критерій Манн-Вітні,  $p > 0,05$ ). Кількість паличкоядерних нейтрофілів, яка коливалась на початку хвороби у більшості хворих від 6,0 до 10,0 %, нівелювалась у динаміці до 4,0 % у I групі, до 5,0 % - у підгрупі II А й 3,0 % - у підгрупі II Л (парний критерій Вілкоксона,  $p > 0,05$ ). Показник рівня ШОЕ поступленні у більшості пацієнтів склав 17,0 мм/год, а при повторному дослідженні було виявлено 13,0 мм/год у I групі, 14,0 мм/год - у підгрупі II А й 12,0 мм/год - у підгрупі II Л (парний критерій Вілкоксона,  $p > 0,05$ ). Значущу різницю зафіксували при порівнянні рівня ШОЕ II А й II Л груп (критерій Манн-Вітні,  $p < 0,05$ ).

У більшості хворих при поступленні рівень білірубину сягав 49,3 мкмоль/л, у I групі в динаміці - 32,9 мкмоль/л, 34,5 мкмоль/л - у підгрупі II А та 31,3 мкмоль/л - у підгрупі II Л (парний критерій Вілкоксона,  $p > 0,05$ ). АлАТ коливалась у межах норми як при поступленні, так і при повторному обстеженні у хворих усіх груп. Відзначено зниження активності ферменту АсАТ у порівнянні з вихідним рівнем, який загальною при госпіталізації був 1,2 ммоль/год·л, при повторно-

му дослідженні відмічено як 1,0 ммоль/год·л у більшості пацієнтів I й II A груп (парний критерій Вілкоксона,  $p > 0,05$ ) та 0,9 ммоль/год·л – у підгрупі II Л (парний критерій Вілкоксона,  $p < 0,05$ ). При повторному дослідженні у переважачої частки I групи рівень ЛФ становив 1546,9 ммоль/л, у підгрупі II A – 1438,7 ммоль/л та дещо нижчий без вірогідної різниці у підгрупі II Л – 1240,3 ммоль/л, тоді як показник ЛФ у більшості хворих при поступленні дорівнював 1182,4 ммоль/л, (парний критерій Вілкоксона,  $p > 0,05$ ).

### Висновки

1. У результаті проведеного дослідження відмічено, що ендогенна інтоксикація, перекисне окислення ліпідів та зниження активності адаптивних процесів потенціюють розвиток синусоїдальної та постсинусоїдальної портальної гіпертензії при ЦП алкогольної етіології.

2. Комплексна терапія АЦП із застосуванням "Адаптолу" впливає на психопатологічні прояви: зменшує агресивність та тривожність даних хворих.

3. Додаткове включенням препаратів "Лізиноприл" та "Адаптол" у лікувальні заходи призводить до більш вираженого регресу клінічних проявів АЦП, зменшує частоту виникнення кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу, знижує активність ендогенної інтоксикації та перекисного окислення ліпідів.

4. Рекомендується включати препарати "Лізиноприл" та "Адаптол" у комплексну терапію алкогольних циррозів печінки з метою попередження виникнення ускладнень портальної гіпертензії - кровотеч з вари-

козно розширених вен стравоходу та печінкової енцефалопатії.

### Література

1. Алкогольная болезнь органов пищеварения: Клинические очерки / Под ред. Н. Б. Губергриц, Н. В. Харченко. – Киев, 2009. – 180 с.
2. Андрейчин М.А. Исследовательские приемы эндогенной интоксикации организма / М. А. Андрейчин, М.Д. Бех, В.В. Демьяненко. Методические рекомендации МЗ Украины. – К., 1998. – С.1-31.
3. Бабак О.Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 6 (32). – С. 4 - 9.
4. Вірстюк Н.Г. Аутоімунні порушення при алкогольній хворобі печінки / Н. Г. Вірстюк // Український медичний альманах. – 2001. – Т.4, №4 – С.31-34.
5. Гріднев О.Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка / О.Є. Гріднев // Сучасна гастроентерологія. —2005. — № 5 (25). —С. 80—83.
6. Драпкина О.М. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с заболеваниями печени /О.М. Драпкина, Д.А. Тутнов // Рос. мед. вести. - 2008, №3. —С. 43—48.
7. Лапшина Л. И. Коррекция адаптолом психопатологических проявлений и оксидативного стресса / Лапшина Л. И., Кравчук П. Г, Щеченко О. С. // Врачебная практика. – 2008. - № 1 (61). – С. 23-30.
8. Нейко В. Є. Діагностика та лікування хронічних невірусних захворювань печінки / Є. М. Нейко, Н. Г. Вірстюк, О. І. Дельцова // автореф. НДР. – Івано-Франківський НМУ МОЗ України.- 2010. – 9 с.
9. Ergerer G., Stikel F., Seitz H.K. Alcohol and the gastrointestinal tract // In: Reviews in Food and Nutrition Toxicity / Ed. : V.R. Preedy, R.R. Watson — London: Taylor & Francis, 2005. — Vol.2. — P. 559-572.

### Summary

#### ENDOGENIC INTOXICATION IN SYNDROM OF PORTAL HYPERTENSION FORMATION BY ALCOHOLIC CIRRHOSIS OF LIVER

N. V. Lobanets, O. Y. Samogal'skaya, S. Y. Shostak, L. I. Skladanyuk, I. O. Borovyk, R. P. Duts, B. M. Deputat

Key words: alcoholic liver cirrhosis, syndrome of portal hypertension, syndrome of endogenic intoxication.

According to the data from the world and domestic statistics there is a tendency for increase of amount of patients with alcoholic liver cirrhosis (ALC). The activity decrease of adaptive processes and endogenic intoxication (EI) promote the development of portal hypertension and play the important role in the ALC progression mechanisms. The aim of the research was to improve the efficiency of medicament treatment of patients with ALC on the basis of developed understanding of the clinical and pathogenic features of the origin, course and correction of portal hypertension with Lisinopril and Mebikar (trade name "Adaptol" (JSC "Olainfarm")). 122 patients with ALC, representative by age and gender were examined. The control group consisted of 20 healthy subjects. All patients were divided into comparable treatment groups. The first group (control, 45 patients) received the generally accepted therapy. The second group (main group, 77 patients) was divided into subgroup A (40 patients) who additionally received Mebikar in dose 1000 mg/d for 2 weeks, and subgroup L (37 patients), who additionally obtained Mebikar in dose 1000 mg/d and Lisinopril in dose 5 mg/d during 14 days. The combined therapy of ALC using "Adaptol" affects the psychopathological symptoms, in particular reduces aggression and anxiety of the patients. Additional administration of Lisinopril and "Adaptol" results in more marked regression of ALC clinical manifestations as well as reduces the incidence of bleeding from ecophageal varicose veins dilatation (EVVD) and reduces the activity of EI.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment "I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University"

Матеріал надійшов до редакції 10.11.2010 р.

© Ліхачов В.К., Добровольська Л.М., Талаш В.В., Дудченко А.А., Петренко Ю.В.

УДК 618.36:612.15-08

## ОСОБЛИВОСТІ КРОВООБІГУ В ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОМУ КОМПЛЕКСІ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Ліхачов В.К., Добровольська Л.М., Талаш В.В., Дудченко А.А., Петренко Ю.В.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

*Преэклампсия встречается в 10% случаев от общего количества беременных, рожениц и родивших и сопровождается серьезными осложнениями: материнской смертностью, увеличением частоты преждевременных родов, аномалий родовой деятельности, акушерских кровотечений и др. Преэклампсия характеризуется развитием гиповолемии, генерализованным сосудистым спазмом и перфузионно-инфузионной недостаточностью, в том числе в плаценте, способствует возникновению нарушений маточно-плацентарного кровотока [5, 7]. При длительной и тяжелом течении гестоза нарушение маточно-плацентарного кровотока развивается почти у 100% женщин [1, 9, 10]. Цель обследования: Изучить влияние нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока на внутриутробное состояние плода у беременных с преэклампсией. Материалы и методы обследования: Клинико-лабораторными методами было обследовано 55 беременных в III триместре: 12 здоровых беременных и 43 беременных с преэклампсией (легкой степени тяжести – 21; средней степени тяжести – 14; тяжелой степени – 8 женщин). Исследовался маточно-плацентарно-плодовый кровоток – доплерометрическим методом; внутриутробное состояние плода – с помощью УЗИ (биофизический профиль плода) и КТГ. Прогрессирующее ухудшение маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных с преэклампсией приводит к резкому снижению функций плаценты и соответствующего внутриутробного страдания плода. Динамика патологического процесса при преэклампсии имеет четкую закономерность и последовательность. Так, при преэклампсии легкой степени страдает маточно-плацентарное кровообращение, а плодовый кровоток практически не изменяется, имея тенденцию к ухудшению. При преэклампсии средней степени тяжести снижается и плодово-плацентарный кровоток, что приводит к централизации плодового кровотока с обеспечением кровоснабжения жизненно важных органов плода (в том числе и его головного мозга). У женщин с преэклампсией тяжелой степени, когда периферическое сопротивление в терминальном русле плаценты превышает диастолическое перфузионное давление (что обусловлено значительными морфологическими изменениями в ворсинах хориона [4,10]), а периферический спазм сосудов плода достигает максимальных значений, компенсаторные возможности плода исчерпываются: состояние кровотока в артериях пуповины и средней мозговой артерии становится критическим, что создает условия для его антенатальной гибели.*

Ключевые слова: Преэклампсия, маточно-плацентарно-плодовый кровоток, гиповолемия, инфузионно-перфузионная недостаточность, плод.

### Вступ

Преэклампсія відноситься до найбільш актуальних проблем акушерства. Вона зустрічається майже у 10 % випадків до загальної кількості вагітних, роділь та породіль і супроводжується серйозними ускладненнями: материнською смертністю, підвищеною частотою передчасних пологів, аномалій пологової діяльності, акушерських кровотеч та ін. [2,3].

До цього часу залишається високою перинатальна захворюваність та смертність, яка в 3-4 рази перевищує таку в групі здорових жінок. Тому преєклампсію слід вважати не тільки захворюванням материнського організму, а й патологією плода, вираженість якої відповідає тяжкості стану матері. Преєклампсія, яка характеризується розвитком гіповолемії, генералізованого судинного спазму та перфузійно-інфузійної недостатності, в тому числі в плаценті, сприяє виникненню порушень матково-плацентарного кровотоку [5,7]. При довготривалому гестозі і при його тяжкому перебігу порушення плацентарного кровообігу розвивається майже у 100% жінок [1, 9, 10].

В Україні та за її межами широко вивчається проблема преєклампсії, особливо її гемодинамічний ас-

пект [8]. Разом з тим, ряд показників плацентарної гемодинаміки вивчені недостатньо, одержані відомості та інтерпретація виявлених змін часто неоднозначні та фрагментарні [4, 7, 8]. Мета дослідження. Вивчити вплив порушень матково-плацентарно-плодового кровотоку на внутрішньоутробний стан плода у вагітних з преєклампсією.

### Матеріали та методи дослідження

Клініко-інструментальними методами було обстежено 55 вагітних в III триместрі: 12 здорових вагітних і 43 вагітних з преєклампсією (легкого ступеню тяжкості – 21; середнього ступеню тяжкості – 14; тяжкого ступеню – 8 хворих).

Досліджувалися: матково-плацентарно-плодовий кровоток – доплерометричним методом; стан внутрішньоутробного плода – застосовуючи УЗД (біофізичний профіль плода) і КТГ.

Встановлення діагнозу та ведення вагітних з преєклампсією проводилось згідно Наказів МОЗ України № 620 від 29.12.2003 р. «Про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги в Україні» та № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

\* Робота є фрагментом НДР кафедри акушерства та гінекології ВДНЗУ «УМСА» «Особливості гомеостазу внутрішнього середовища організму жінок з гінекологічними захворюваннями і вагітних з акушерською та екстрагенітальною патологією, вплив методів їх консервативного та оперативного лікування на стан репродуктивного здоров'я, перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, стан плода і новонародженого» (№ держреєстрації 0103U001314).

### Результати дослідження та їх обговорення

У вагітних з пreeкламписією легкого ступеню виявлено помірне зменшення інтенсивності матково-плацентарного кровотоку, про що свідчить збільшення індексів судинного опору в маткових артеріях, а саме СДВ підвищується з  $1,81 \pm 0,10$  у здорових вагітних до  $2,25 \pm 0,14$  у вагітних із пreeкламписією ( $p < 0,05$ ); ІР та ПІ зростають із  $0,58 \pm 0,05$  та  $0,60 \pm 0,04$  у здорових вагітних до  $0,69 \pm 0,03$  та  $0,77 \pm 0,04$  у вагітних із пreeкламписією легкого ступеню, відповідно ( $p < 0,02$  та  $0,01$  відповідно).

Величини індексів судинного опору в артеріях пуповини у вагітних із пreeкламписією легкого ступеню мають лише тенденцію до збільшення, а показники ІСО в середній мозковій артерії практично не відрізняються від таких у здорових вагітних, що свідчить про великі адаптаційні можливості плодового кровотоку при даній формі гестозу для забезпечення достатнього рівня метаболічних процесів, росту і розвитку плода.

При оцінці стану внутрішньоутробного плода у вагітних з пreeкламписією легкого ступеню за даними біофізичного профілю ми не виявили достовірного погіршення його стану за загальною сумою балів ( $8,4 \pm 0,7$  бали у хворих порівняно з  $10,3 \pm 1,1$  бали у здорових вагітних;  $p > 0,05$ ). Але деякі показники БПП знижувались достовірно, а саме: показник нестресового тесту – до  $1,30 \pm 0,11$  балів, рухової активності плода до  $1,48 \pm 0,1$  бали порівняно із такими у здорових вагітних ( $1,72 \pm 0,16$  бали,  $1,81 \pm 0,17$  бали відповідно).

У вагітних із пreeкламписією легкого ступеню середня оцінка КТГ за шкалою W. Fisher et al. практично не відрізнялася від такої у здорових вагітних ( $7,6 \pm 0,5$  бали та  $8,2 \pm 0,7$  бали відповідно;  $p > 0,5$ ). Разом із тим, амплітуда та частота миттєвих осциляцій достовірно знижувались ( $10,0 \pm 0,7$  уд/хв. та  $5,7 \pm 0,4$  уд/хв. порівняно із такими у здорових вагітних –  $16,3 \pm 1,4$  уд/хв. та  $7,2 \pm 0,6$  уд/хв. відповідно).

Отже, прогресуюча гіповолемія у вагітних з пreeкламписією легкого ступеню зумовлює помірну гіперфузію органів і тканин (в тому числі і плаценти) у хворих. Причому, завдяки значним компенсаторним можливостям системи мати-плацента-плід на початкових стадіях гестозу страждає тільки матково-плацентарний кровоток, тоді як плодово-плацентарний кровоток та внутрішньоутробний стан плода залишаються незмінними.

У вагітних з пreeкламписією середнього ступеню тяжкості спостерігається суттєве зниження показників матково-плацентарного кровотоку. Так, в маткових артеріях у цих вагітних СДВ становить  $2,75 \pm 0,14$ ; ІР  $0,80 \pm 0,06$ ; ПІ  $0,92 \pm 0,06$  порівняно з СДВ  $2,25 \pm 0,14$ ; ІР  $0,69 \pm 0,03$ ; ПІ  $0,77 \pm 0,04$  у вагітних з пreeкламписією легкого ступеню. В артеріях пуповини при пreeкламписі середнього ступеню тяжкості СДВ виросло до  $3,18 \pm 0,18$ ; ІР – до  $1,02 \pm 0,07$ ; ПІ – до  $1,13 \pm 0,1$  в порівнянні з  $2,63 \pm 0,14$ ; ІР  $0,72 \pm 0,07$ ; ПІ  $1,0 \pm 0,09$  у вагітних із пreeкламписією легкого ступеню.

При підвищенні індексів судинного опору в артеріях пуповини плода, що свідчить про зменшення в них кровотоку, переважно за рахунок кінцевого діастолічного компоненту, відмічено достовірне зниження показників судинного опору в середній мозковій артерії плода (СДВ  $3,85 \pm 0,24$ ; ІР  $0,60 \pm 0,08$ ; ПІ  $1,15 \pm 0,08$ )

порівняно зі здоровими вагітними та вагітними із пreeкламписією легкого ступеню, що вказує на компенсаторну централізацію кровообігу в організмі плодів у жінок із пreeкламписією середнього ступеню тяжкості [8,9].

У вагітних із пreeкламписією середнього ступеню тяжкості існує також зв'язок між погіршенням матково-плацентарного та плодового кровотоку: знайдена достовірна кореляція між зростанням ІР в маткових артеріях та ІР в артеріях пуповини плода ( $r = + 0,46$ ;  $p < 0,05$ ).

При пreeкламписі середнього ступеню тяжкості виявили прогресивне погіршення стану внутрішньоутробного плода, що констатували по достовірному зниженню загальної суми балів БПП до  $6,8 \pm 0,5$  бали порівняно як із здоровими ( $10,3 \pm 1,1$  бали;  $p < 0,001$ ), так і з вагітними з пreeкламписією легкого ступеню ( $8,4 \pm 0,7$  бали;  $p < 0,05$ ). Показник нестресового тесту достовірно зменшується і складає  $1,0 \pm 0,1$  бали порівняно з  $1,72 \pm 0,16$  балів у здорових вагітних ( $p < 0,01$ ).

Аналогічно нестресовому тесту змінювався показник дихальних рухів, рухової активності, м'язового тону плода, зменшувалась кількість навколоплідних вод у таких вагітних.

Виявлений достовірний кореляційний зв'язок при пreeкламписі середнього ступеню між погіршенням стану внутрішньоутробного плода за сумарною бальною оцінкою його біофізичного профілю та зниженням плодового кровотоку, а саме між зменшенням БПП і зростанням ПІ в пуповині плода ( $r = - 0,39$ ;  $p < 0,05$ ).

Про значні компенсаторні можливості плода свідчить наявність централізації кровотоку при середньому ступені тяжкості пreeкламписі, про що ми судимо по зниженню індексів судинного опору в середній мозковій артерії плодів на фоні зростання ІСО в артеріях пуповини цих плодів. Про виникнення централізації кровообігу при даній формі гестозу свідчить також позитивний кореляційний зв'язок між ІР середньої мозкової артерії плода і його бальною оцінкою за БПП при середньому ступені тяжкості пreeкламписі ( $r = + 0,49$ ;  $p < 0,05$ ).

При кардіотокографічному дослідженні серцевої діяльності плода пreeкламписія середнього ступеню тяжкості характеризується прогресивним збільшенням базальної ЧСС, зменшенням амплітуди і частоти миттєвих осциляцій, порідшенням акселерацій і ростом кількості децелерацій за 30 хвилин. Це при даній формі гестозу супроводжувалося достовірним падінням бальної оцінки стану серцевої діяльності плода за даними КТГ до  $6,3 \pm 0,6$  бали (порівняно із  $7,6 \pm 0,5$  бали при пreeкламписі легкого ступеню;  $p < 0,01$ ).

Таким чином, по мірі утяжеління гестозу прогресивно погіршується перфузія плаценти, показники плодово-плацентарного кровотоку, функціональний стан внутрішньоутробного плода, що призводить до його дистресу. Разом з тим, організм плода при цій формі гестозу ще має достатні компенсаторні можливості.

Пreeкламписія тяжкого ступеню характеризується значними змінами матково-плацентарно-плодового кровотоку. СДВ в маткових артеріях сягає величини  $3,27 \pm 0,40$ , індекс резистентності наближається до одиниці ( $0,91 \pm 0,10$ ); ПІ складає  $1,3 \pm 0,12$  ( всі відмінності порівняно з пreeкламписією легкого ступеню достовірні).



При поглибленні патологічного процесу в плаценті, поряд з прогресуючим падінням матково-плацентарного кровотоку, значно порушується і плодово-плацентарний кровоток. При цій формі гестозу відмічається критичний стан кровотоку в артеріях пуповини, про що свідчить наявність нульових або від'ємних значень кінцевого діастолічного кровотоку, в зв'язку з чим нами не були проведені розрахунки СДВ, а визначений індекс резистентності в артеріях пуповини, що сягає  $1,20 \pm 0,11$ ; ПІ складає  $1,22 \pm 0,09$ . Разом з тим, в середній мозковій артерії плода відбувається збільшення індексів судинного опору: СДВ зростає до  $5,31 \pm 0,33$ , ІР – до  $0,91 \pm 0,10$ , ПІ – до  $1,65 \pm 0,12$  (порівняно з показниками у вагітних із прееклампсією середнього ступеню, які становлять  $3,85 \pm 0,24$ ,  $0,60 \pm 0,08$ ,  $1,15 \pm 0,08$  відповідно; розбіжності достовірні). Зростання індексів судинного опору в середній мозковій артерії плодів у жінок з прееклампсією тяжкого ступеню свідчить про зрив централізації кровообігу в організмі плодів у таких вагітних, що призводить до порушення кровопостачання життєво важливих органів, в тому числі і головного мозку. Тезис про неспроможність централізації кровообігу при прееклампсії тяжкого ступеню підтверджується зміною зворотного кореляційного зв'язку між ПІ в артеріях пуповини та середній мозковій артерії плода при прееклампсії середнього ступеню ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ) на прямий кореляційний зв'язок цього індексу в даних артерій при тяжкій формі прееклампсії ( $r = +0,46$ ;  $p < 0,01$ ).

Показники нестресового тесту при прееклампсії тяжкого ступеню склали  $0,88 \pm 0,22$  бали, дихальних рухів плода –  $1,03 \pm 0,20$  бали, рухової активності плода –  $1,93 \pm 0,14$  бали, його м'язового тону –  $1,10 \pm 0,14$  бали, об'єму навколоплідних вод –  $0,86 \pm 0,1$  бали, ступеню зрілості плаценти –  $0,60 \pm 0,08$  балів, що майже вдвічі гірше показників у здорових вагітних. Загальна бальна оцінка БПП склала  $5,4 \pm 0,5$  балів (при показнику  $10,3 \pm 1,1$  бали у здорових;  $p < 0,001$ ). Отже, комплексний показник функціонального стану фетоплацентарного комплексу демонструє прогресуюче погіршення стану внутрішньоутробного плода по мірі утяжеління ступеню гестозу і зниження плацентарної перфузії.

Аналіз серцевої діяльності плода при прееклампсії тяжкого ступеню за даними кардіотокографії вказує на вичерпання його компенсаторних можливостей: монотонний ритм (зменшення амплітуди миттєвих осциляцій більше ніж в 3 рази), значне зменшення кількості акселерацій (з  $5,5 \pm 0,3$  за 30 хвилин у здорових до  $2,0 \pm 0,3$  за 30 хвилин у хворих) та збільшення кількості децелерацій (до  $2,8 \pm 0,3$  за 30 хвилин порівняно із  $0,4 \pm 0,03$  у здорових вагітних). При цьому загальна бальна оцінка по W. Fisher et al. була  $5,0 \pm 0,53$  бали, що склало 60,9 % від показника у здорових жінок.

### Висновки

Прогресуюче погіршення стану матково-плацентарно-плодового кровотоку у вагітних з прееклампсією призводить до різкого зниження функцій

плаценти та відповідного страждання внутрішньоутробного плода.

Динаміка патологічного процесу при прееклампсії має чітку закономірність і послідовність. Так, при прееклампсії легкого ступеню страждає матково-плацентарний кровообіг, а плодовий кровоток практично не змінюється, маючи лише тенденцію до погіршення. При прееклампсії середнього ступеню знижується і плодово-плацентарний кровообіг, що призводить до централізації плодового кровотоку зі збереженням кровопостачання життєво важливих органів плода (в тому числі і його головного мозку). У жінок з прееклампсією тяжкого ступеню, коли периферичний опір в термінальному судинному руслі плаценти перевищує діастолічний перфузійний тиск (що обумовлено значними морфологічними змінами в ворсинах хоріона [4,10]), а периферичний спазм судин плода сягає максимальних значень, компенсаторні можливості плода вичерпуються: стан кровотоку в артеріях пуповини та середній мозковій артерії стає критичним, що створює умови для його антенатальної загибелі.

Перспективи подальших розробок у даному напрямку. Для профілактики значних порушень матково-плацентарного кровотоку у жінок з групи високого ризику по виникненню прееклампсії перспективним, на нашу думку, є профілактичне призначення їм малих доз аспірину (80 мг /добу) з раннього терміну вагітності.

### Література

1. Гайструк Н.А., Гайструк А.Н., Мельник А.В. Прогнозування плацентарної недостатності у вагітних з артеріальною гіпертензією // Здоров'я жінчини. – 2006. – № 3 (27). – С. 16 – 19.
2. Грищенко О.В., Лахно І.В., Ткачов А.Е. Нові можливості фармакологічної корекції порушень кровообігу у фетоплацентарній системі: Навч. посіб. – Х.: Торнадо, 2002. – 42с.
3. Энкин М., Кейрс М., Нейлсон Дж. и др. «Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка». – СПб: Петрополис, – 2003. – 480 с.
4. Запорожан В.М., Свірський О.О., Гоженко А.І. та ін. Клінічна патофізіологія та патогенетична терапія прееклампсії. – Одеса: Одеський мед. університет, – 2004. – 247 с.
5. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анатезиолога. – Петрозаводск. – 1997. – 346 с.
6. Клінічна доплерівська ультрасонографія / За ред. Пола Л. Аллана та ін. – Пер. з англ. – Львів: Медицина світу, 2001. – 293с.
7. Козаева Т.З., Быстрицкая Т.С., Путлицева О.Г. и др. Состояние системной гемодинамики у юных первородящих с гестозом при нарушениях становления репродуктивной функции // Вестник Российской ассоц. акушеров-гинекологов. – 2000. – № 3. – С. 23 – 25.
8. Кузьміна І.Ю. Стан системи мати-плацента-плід при хронічній гіпоксії плоду та його корекція: Автореф. дис. ...доктора мед. наук / Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України. – К., 2004. – 35 с.
9. Ліхачов В.К., Ухналь Л.В. Вплив змін центральної гемодинаміки на матково-плацентарний та плодовий кровоток у вагітних з плацентарною недостатністю//Український мед. альманах.–2006.–Т. 9, № 3.–С. 97 – 99.
10. Ліпко О.П. Сучасні уявлення про етіопатогенез пізнього гестозу // ПАГ. – 1997. – № 3. – С. 92 – 94.

### Summary

PARTICULARITIES OF BLOOD STREAM IN FETOPLACENTAL COMPLEX IN PREGNANT WITH PREECLAMPSIA  
V. K. Likhachev, L. M. Dobrovolska, V. V. Talash, A. A. Dudchenko, Y. V. Petrenko

Key words: preeclampsia, uteroplacental and fetal blood stream, hypovolemia, infusion and perfusion insufficiency, fetus.



Preeclampsia is the most topical obstetric problem. It happens in 10% cases of general amount of pregnant women, and it is accompanied with serious complications: maternal death, increase of premature births frequency, labor pain anomalies, obstetric bleeding and others. Preeclampsia is characterized by the development of hypovolemia, general vascular spasm, perfusion and infusion insufficiency, inclusive of placenta, it also promotes the disorders of uteroplacental blood stream. At protracted and heavy course of gestosis the of uteroplacental blood stream develops almost in 100% of women. The aim of the research was to examine the influence of uteroplacental and fetal blood stream impairment on the intrauterine state of fetus in pregnant women with preeclampsia. By clinical and laboratory methods 55 pregnant in the III trimester: 12 healthy pregnant and 43 pregnant with preeclampsia (21 women with easy degree; 14 women with medium degree; 8 women with heavy degree) were examined. Uteroplacental and fetal blood stream was examined by dopplerometrical method; intrauterine condition of fetus was examined with ultrasound (biophysical type of fetus) and CT. Results of the research and their discussion. The progressing aggravation of uteroplacental and fetal blood stream in pregnant women with preeclampsia causes the decrease of placental functions and intrauterine suffering of a fetus. The dynamics of pathological process at preeclampsia has clear consistent pattern and progression. Thus, uteral and placental blood circulation suffers at easy degree of preeclampsia, and a fetus blood stream practically does not change, having the tendency to decrease. At medium degree of preeclampsia a fetal-placental blood stream decreases which results in fetul blood stream centralization with providing of blood supply to vitally important organs of fetus (including the brain). In women with preeclampsia of heavy degree, when peripheral resistance in the terminal placental vessel exceeds diastolic perfusion pressure (resulting from considerable morphological changes in chorionical fibre), and the peripheral spasm of fetus vessels arrives at maximal values, compensation abilities of a fetus become exhausted: condition of blood stream in umbilical cord arteries and middle cerebral artery becomes critical which creates terms for its antenatal death.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

*Матеріал надійшов до редакції 29.11.2010 р.*

© Малик С.В., Аль Ширази М. А.

УДК: 616- 001- 002-084

## ОСОБЛИВОСТІ ПАРАМЕТРІВ ТКАНИННОГО ДИХАННЯ ПРИ СИМУЛЬТАННИХ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАННЯХ У ХВОРИХ З ЖОВЧОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ

Малик С.В., Аль Ширази М. А.

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

*Заболеваемость людей желчнокаменной болезнью постоянно растет и в большинстве случаев она сочетается с патологией брюшной полости и других органов. Хирургические вмешательства являются одними из основных методов лечения сочетанных заболеваний брюшной полости. При традиционных методах хирургического лечения частота осложнений остается достаточно высокой. Возникновение осложнений, таких как нарушение процессов внешнего дыхания, гемодинамики может привести к нарушению тканевого метаболизма. Цель: изучить и сравнить параметры тканевой перфузии у больных с желчнокаменной болезнью при лапароскопических и традиционных симультанных операциях. У 42 больных выполнена холецистэктомия открытым доступом и в 99 холецистэктомия выполнялась лапароскопическим способом. Изучали показатели кислотно-щелочного состава крови, а именно: уровень сатурации ( $\text{SaO}_2$ ), уровень кислорода в артериальной крови ( $\text{CaO}_2$ ), парциальное давление углекислого газа ( $\text{PaCO}_2$ ), и парциальное давление кислорода ( $\text{PaO}_2$ ) и pH крови. Мониторинг указанных показателей тканевого дыхания проводился в течение всего курса лечения пациентов. У больных при лапароскопических симультанных оперативных вмешательствах при ЖКБ наблюдались существенные изменения показателей тканевого дыхания. На что указывает снижение уровня  $\text{SaO}_2$  через 24 часа в 1,14 раза и на 48 час в 1,16 раза по сравнению с дооперационным значением. В то же время уровень кислорода в артериальной крови достоверно снижался в течение всего раннего послеоперационного периода. На 24 час повышался уровень  $\text{PaCO}_2$  в 1,2 раза и в 1,1 раза через 48 часов от исходного уровня. У пациентов этой группы уровень  $\text{PaO}_2$  снижался в 1,3 раза в первые сутки послеоперационного периода и в 1,2 раза через 48 часов по сравнению с дооперационными значениями у пациентов этой же группы. Также наблюдалось достоверное уменьшение уровня pH крови в сторону ацидоза в оба исследуемые периода после операции. Подобные, но более выраженные изменения наблюдались у больных с ЖКБ которым проводили симультанные оперативные вмешательства традиционным методом. При этом показатели газового состава крови нормализовались в более отдаленные сроки. Лапароскопические и традиционные симультанные операции у больных с ЖКБ сопровождаются расстройством тканевого дыхания. Видеолапароскопическая методика имеет значительные преимущества в послеоперационном периоде, а именно: раньше нормализуются показатели газового состава крови, гораздо меньше выражен болевой синдром, психическая нагрузка и более активное поведение пациента.*

Ключевые слова: желчекаменная болезнь, симультанные операции.

### Вступ

Захворюваність людей на жовчнокам'яну хворобу постійно зростає значними темпами, яка у більшості випадків поєднується з патологією черевної порожнини та інших органів [1, 6, 7]. Хірургічні втручання є одними з основних методів лікування поєднаних захворювань черевної порожнини [1]. При традиційних методах хірургічного лікування частота ускладнень лишається досить високою, особливо у осіб з супутніми захворюваннями органів дихання і кровообігу [8]. Запровадження лапароскопічних методів лікування дозволило розширити показання до операцій, однак виникли проблеми пов'язані з карбоксиперитонеумом [2]. Це супроводжується змінами центральної гемодинаміки і параметрів зовнішнього дихання, які суттєво впливають на гомеостаз взагалі [2, 3].

Порушення процесів зовнішнього дихання, гемодинаміки може призвести до порушення тканинного метаболізму. Тому ми вивчали зміни процесів тканинної перфузії які виникають у відповідь на оперативне

втручання у хворих з ЖКХ при проведенні симультанних лапароскопічних оперативних втручаннях і операцій виконаних традиційним способом.

Мета дослідження – вивчити і порівняти параметри тканинної перфузії у хворих з жовчнокам'яною хворобою при лапароскопічних і традиційних симультанних операціях.

### Матеріали і методи дослідження

У 42 хворих виконана холецистектомія відкритим доступом та у 299 холецистектомія виконувалася лапароскопічним способом. Лапароскопічний доступ виконувався трьома, а в технічно складних випадках – чотирма портами (2 троакара діаметром 10 мм, 1 або 2 троакара діаметром 5 мм. Лапаротомія виконувалася середнім розрізом від мечовидного відростка до пупка або косим розрізом у правому підребр'ї. Традиційні холецистектомії виконувались при протипоказаннях до лапароскопії.

Функціональна діагностика процесів тканинного дихання проводилася шляхом визначення наступних параметрів: досліджено показники кислотно-лужового

\* Робота виконана відповідно до плану НДР Вищого державного навчального закладу України „Української медичної стоматологічної академії” (м. Полтава) в рамках теми: “Порушення гомеостазу організму при хірургічній патології, прогнозування і корекція виявлених порушень, оптимізація діагностичної і лікувальної тактики” номер державної реєстрації 0105U007095.

складу крові серед яких рівень сатурації ( $\text{SaO}_2$ ), рівень кисню в артеріальній крові ( $\text{CaO}_2$ ), парціальний тиск вуглекислого газу ( $\text{PaCO}_2$ ), та парціальний тиск кисню ( $\text{PaO}_2$ ) рН крові. Моніторинг вказаних показників тканинного дихання проводився на протязі всього курсу лікування пацієнтів.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію t Ст'юдента [2, 3].

### Результати та їх обговорення

Узагальнюючи отримані дані при дослідженні показників зовнішнього дихання і центральної гемодинаміки при проведенні лапароскопічних і традиційних оперативних втручань хворим з ЖКХ, вочевидь можна зробити висновок, що ці зміни взаємно обтяжуються. Враховуючи можливість посилення респіраторної дисфункції, яка неминуче призведе до виникнення гіпоксії, ми зробили акцент на вивчення змін показників газового складу і кислотно-лужної рівноваги крові які виникають у відповідь на порушення зовнішнього дихання та центральної гемодинаміки.

Показники кисневого балансу являються розрахунковими і залежать від переважної більшості факторів легеневого, гематичного і тканинного обміну і тому інтегрально характеризують стан відповідних видів гомеостазу.

Результати вимірювання значень доставки кисню у вигляді груп взаємопов'язаних параметрів чітко ві-

дображають характерні зміни гемодинамічних і дихальних порушень при проведенні симультанних оперативних втручань хворим з ЖКХ лапароскопічним і традиційним методом.

Тому нами досліджено показники кислотно-лужного складу крові серед яких: рівень сатурації ( $\text{SaO}_2$ ), рівень кисню в артеріальній крові ( $\text{CaO}_2$ ), парціальний тиск вуглекислого газу ( $\text{PaCO}_2$ ), та парціальний тиск кисню ( $\text{PaO}_2$ ) рН крові (табл. 1). Дослідження проводилось в динаміці в післяопераційному періоді на протязі перших трьох діб з урахуванням доопераційного стартового показнику, при умові наявності самостійного дихання та відсутності кисневої підтримки.

При аналізі газового складу крові при лапароскопічних симультанних оперативних втручаннях у хворих з ЖКХ спостерігались суттєві зміни показників (табл. 1). На що вказує зниження рівня  $\text{SaO}_2$  через 24 години у 1,14 рази і на 48 годину в 1,16 рази порівняно з доопераційним значенням. В той же час рівень кисню в артеріальній крові вірогідно знижувався на протязі всього раннього післяопераційного періоду. На 24 годину підвищувався рівень  $\text{PaCO}_2$  в 1,2 рази і в 1,1 рази на 48 годину порівняно з вихідним показником. У пацієнтів цієї групи рівень  $\text{PaO}_2$  знижувався у 1,3 рази на першу добу післяопераційного періоду і у 1,2 рази через 48 годин порівняно з доопераційними значеннями у пацієнтів цієї ж групи.

*Таблиця 1*  
Зміни показників газового складу крові, тканинного дихання і кислотно-лужної рівноваги при лапароскопічних симультанних оперативних втручаннях у хворих з жовчокам'яною хворобою

Години дослідження	$\text{SaO}_2, \%$	$\text{CaO}_2$	$\text{PaCO}_2$	$\text{PaO}_2$	pH
1. До операції	98,1±3,67	98,9±1,82	44,1±1,23	93,3±3,87	7,39±0,006
2. Через 24 год P <sub>1-2</sub>	85,1±3,92 <0,05	93,2±1,53 <0,05	54,6±2,38 <0,002	73,2±4,12 <0,002	7,30±0,007 <0,001
3. Через 48 год P <sub>1-3</sub>	88,1±3,10 <0,05	95,4±1,67 <0,1	48,2±1,24 <0,05	77,8±4,33 <0,05	7,34±0,007 <0,001
4. Через 72 год P <sub>1-4</sub>	93,2±4,78 >0,25	96,8±1,73 >0,25	46,7±2,03 >0,25	85,8±4,29 >0,25	7,36±0,006 >0,25

У результаті досліджень встановлено зміни з боку кислотно-лужної рівноваги крові у пацієнтів з ЖКХ після проведення симультанних лапароскопічних втручань, які характеризувались вірогідним зменшенням рівня рН крові в бік ацидозу в обох досліджуваних періодах після оперативного втручання (табл. 1).

Таким чином, дослідження параметрів тканинного дихання після проведення симультанних оперативних втручань на фоні пневмоперитонеума відмічалось вірогідне зниження рівня доставки кисню в ткани, кисню в артеріальній крові. А також патологічні різнонаправ-

лені зміни парціального рівня вуглекислого газу і кисню в крові. Всі ці зміни відбувались на фоні змін кислотно-лужної рівноваги у бік ацидозу.

Подальше динамічне дослідження показників газового складу крові і тканинного дихання показало, що більшість параметрів нормалізувались на третю добу після оперативного втручання.

Подібні, але більш виражені зміни спостерігались у хворих з ЖКХ яким проводили симультанні оперативні втручання традиційним методом (табл. 2).

*Таблиця 2*  
Зміни показників газового складу крові, тканинного дихання і кислотно-лужної рівноваги при симультанних оперативних втручаннях традиційним методом у хворих з жовчокам'яною хворобою

Години дослідження	$\text{SaO}_2, \%$	$\text{CaO}_2$	$\text{PaCO}_2$	$\text{PaO}_2$	pH
1. До операції	98,3±3,30	99,2±1,67	43,5±1,31	93,7 ±3,53	7,38±0,005
2. Перша доба P <sub>1-2</sub>	84,2±3,46 <0,01	85,4±1,77 <0,001	56,2±1,69 <0,001	71,4±3,73 <0,001	7,30±0,005 <0,001
3. Друга доба P <sub>1-3</sub>	85,1±3,11 <0,02	90,7±1,73 <0,01	52,1±1,56 <0,01	75,3±4,51 <0,05	7,33±0,006 <0,001
4. П'ята доба P <sub>1-4</sub>	93,8±4,49 >0,25	94,4±1,93 >0,25	46,9±2,12 >0,25	87,9±4,11 >0,25	7,36±0,008 >0,25

Це підтверджується зниженням рівня  $\text{SaO}_2$  на першу добу після оперативного втручання 1,3 рази порівняно з рівнем показника до операції (табл. 2). При

цьому  $\text{SaO}_2$  на другу добу знижувався в 1,2 рази порівняно з доопераційним значенням. Рівень  $\text{CaO}_2$  через 24 години знижувалося у 1,2 рази порівняно з по-

чатковим значенням. Аналогічна тенденція зберігалась при дослідженні цього показника і на другу добу раннього післяопераційного періоду (табл. 2). При проведенні симультанних оперативних втручань традиційним методом значення рівня  $\text{PaCO}_2$  на 24 годину післяопераційного періоду зростав в 1,3 рази, а на 48 годину в 1,2 рази порівняно з доопераційним рівнем. При цьому реципропно вірогідно зменшувався  $\text{PaO}_2$  у період раннього післяопераційного періоду. Показники рН, аналогічно з показниками попередньої групи, через 24 і 48 годин вірогідно зменшувались порівняно з початковим значенням, тобто свідчили про розвиток ацидозу.

Отже, дослідження параметрів тканинного дихання і кислотно-лужної рівноваги після проведення симультанних оперативних втручань хворим з ЖКХ традиційним методом свідчило про вірогідне зниження доставки кисню в тканини, а також кисню в артеріальній крові. Такі зміни відбувались на фоні вірогідного збільшення парціального рівня вуглекислого газу і зниження кисню у крові. При цьому спостерігались зменшення рН крові, що вказувало на зміни кислотно-лужної рівноваги і розвиток післяопераційного ацидозу.

Подальше динамічне дослідження показників газового складу крові і тканинного дихання показало, що більшість параметрів були патологічно змінені на протязі щонайменше п'яти діб після операції.

На рисунках 1 та 2 відображена порівняльна характеристика показників газового складу крові, тканинного дихання і кислотно-лужної рівноваги у пацієнтів з ЖКХ при симультанних оперативних втручаннях.

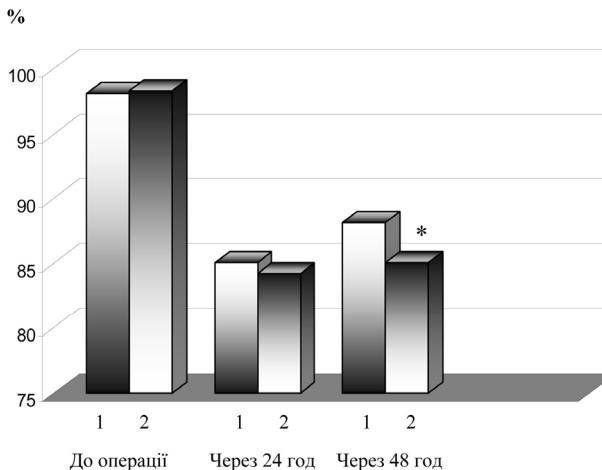


Рис. 1. Динаміка змін  $\text{SaO}_2$  у пацієнтів з ЖКХ при проведенні симультанних операцій у залежності від виду оперативного втручання.

1 – Лапароскопічний доступ; 2 – Традиційний доступ; 3 – \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з лапароскопічним доступом.

При аналізі споживання кисню при проведенні симультанних оперативних втручань традиційним методом у хворих з ЖКХ видно, що рівень  $\text{SaO}_2$  у першу післяопераційну добу суттєво не відрізнявся від лапароскопічного доступу, а через 48 годин був вірогідно нижчий.

Аналогічні зміни, але більш виражені, спостерігались при порівнянні рівня  $\text{SaO}_2$  у ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів обох груп (рис. 2).

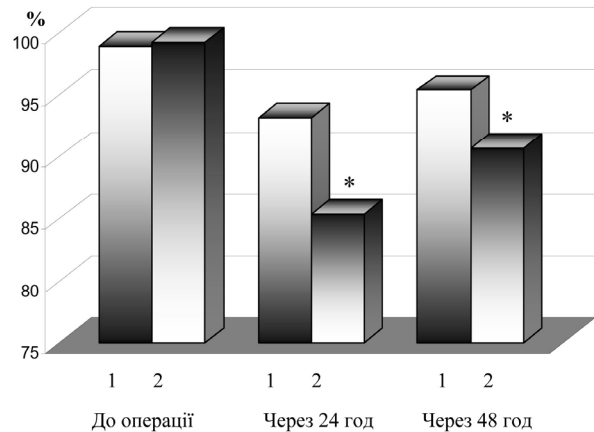


Рис. 2. Динаміка змін  $\text{SaO}_2$  у пацієнтів з ЖКХ при проведенні симультанних операцій у залежності від виду оперативного втручання.

1 – Лапароскопічний доступ; 2 – Традиційний доступ; 3 – \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з лапароскопічним доступом.

## Висновки

1. Лапароскопічні і традиційні симультанні операції у хворих з ЖКХ супроводжуються розладами тканинного дихання.

2. Відеоендоскопічна методика має значні переваги у післяопераційному періоді, а саме: раніше нормалізуються показники, значно менше виражений больовий синдром, психічне навантаження і більш активна поведінка пацієнта.

3. Дослідження параметрів тканинного дихання і кислотно-лужної рівноваги після проведення симультанних оперативних втручань хворим з ЖКХ традиційним методом свідчило про вірогідне зниження доставки кисню в тканини, а також кисню в артеріальній крові. Такі зміни відбувались на фоні вірогідного збільшення парціального рівня вуглекислого газу і зниження кисню у крові. При цьому спостерігались зменшення рН крові, що вказувало на зміни кислотно-лужної рівноваги і розвиток післяопераційного ацидозу.

У подальшому нами планується на основі проведеного аналізу параметрів зовнішнього дихання, центральної гемодинаміки, тканинного дихання і кислотно-лужної рівноваги, розробити алгоритми диференційованого відбору хворих з ЖКХ для проведення симультанних лапароскопічних або відкритих операцій.

## Література

- Александров Л.С., Ищенко А.И., Ведерникова Н.В. Некоторые особенности хирургического стресса при изолированных симультанных эндоскопических операциях // Новые технологии в гинекологии./Под ред.акад. РАМН д.м.н., проф.Кулакова В.Н., член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Адамьян Л.В. -Москва: Пантори.-2003.- С – 172.
- Бурков С.Г. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, патогенез, клиника) / С.Г. Бурков, Ф.И.Комаров А.Л. Гребенев // Руководство по гастроэнтерологии. - М.: Медицина, 1995. - Т.2 - С. 417-442.
- Андреев Ю.В. Факторы риска осложнений при симультанных операциях на органах брюшной полости.: Дис . канд. мед. наук. -Петрозаводск, 2000., 131с.

4. Гельман В.Я. Медицинская информатика: практикум / Гельман В.Я. - СПб: Питер, 2001.-480 с.
5. Лапач Н.С. Применение современных методов математической статистики при анализе результатов клинических испытаний / Н.С. Лапач, А.В. Чубенко. Вісник фармакології та фармації – 2004. - №7. – С. 11-25.
6. Baxter J. Pathophysiology of laparoscopy / Baxter J. – Br. J. Surg. – 1995. – Vol. 82. – P. 1-2.
7. Beebe D.S. Evidence of venous stasis afterabdominal insffation for laparoscopic cholecystectomy / Beebe D.S., Me Mevin M.P., Bellani K.G. – Anaesthesiology. – 1993. – Vol. 77. – P. 140 – 148.
8. Philips P.A. Outpatient laparoscopic cholecystectomy // Proceedings of the Scientific Session of the American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) Atlanta, Georgia, USA, 29 March-1 April 2000 / P.A. Philips, J.F. Amaral // Surgical Endoscopy. – 2000; 14 (Supplement 1): 211.
9. Shaffer E.A. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21<sup>st</sup> century? / E.A. Shaffer // Curr. Gastroenterol. Rep. - 2005. - Vol. 7, N.2.-P. 132-140.
10. Somasekar K. Costs of waiting for.gall bladder surgery // K. Somasekar , P.J. Shankar, M.E. Foster // Postgrad. Med. J. - 2002. - Vol. 78, N.925. - P. 668-669.

### Summary

#### FEATURES OF EXTERNAL RESPIRATION PARAMETERS AT SIMULTANEOUS OPERATIONS IN PATIENTS WITH CHOLELITHIASIS

S. V. Malyk, Alshrafi Mohammed Awaad

Key words: gallstone disease, simultaneous operations.

Disease incidence of gallstone disease constantly increases and in most cases it is combined with abdominal region and other organs pathology. Surgical interference is one of the basic methods of treatment of abdominal region poly-pathias. When employing the traditional methods of surgical treatment the complications frequency remains high enough. The generation of complications, such as derangement of external respiration processes and hemodynamics can cause the tissue metabolism disorder. The aim of the research is to study and compare the parameters of tissue perfusion in patients with cholelithiasis illness by laparoscopic and traditional simultaneous operations. In 42 patients cholecystectomy was performed by the opened access and in 99 patients cholecystectomy was performed by a laparoscopic method. The indexes of pH composition of blood, namely: level of saturation (SaO<sub>2</sub>), level of oxygen in arterial blood (SaO<sub>2</sub>), pressure of carbon dioxide (PaCO<sub>2</sub>), and pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>) and pH blood were examined. Monitoring of the indicated indexes of the tissue respiration was performed during the whole period of treatment. In patients with cholelithiasis at simultaneous laparoscopic surgical interventions significant changes in the indices of tissue respiration were observed. The decrease of level of SaO<sub>2</sub> in 24 hours by factor of 1,14 and in 48 hour by factor of 1,16, as compared to the preoperated value, indicated at it. At the same time the level of oxygen in arterial blood apparently dropped during the whole early postoperation period. At the 24<sup>th</sup> hour the level of PaCO<sub>2</sub> increased by factor of 1,2 and by factor of 1,1 at the 48<sup>th</sup> hour as compared to the initial level. Patients in this group the level of PaO<sub>2</sub> decreased by factor of 1,3 during the first postoperative days and by factor of 1,2 in 48 hours as compared to the preoperative values in patients of the same group. There also was a significant decrease in the level of blood pH towards acidosis in both the monitoring period after operation. Similar but more pronounced changes were observed in patients with cholelithiasis who underwent simultaneous surgical interventions of the traditional method. Thus, the indexes of gas composition of blood were normalized during longer period. Laparoscopic and conventional simultaneous operation in patients with cholelithiasis are accompanied by disorders of tissue respiration. Videolaparoscopic technique has significant advantages in the postoperative period, namely: the indicators are normalized earlier, the pain syndrome and mental workload are much less pronounced, while patient's activity increases.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

*Матеріал надійшов до редакції 01.10.2010 р.*



© Піонова О.М.

УДК: 616.12-008. 331.1. – 056.52:616.153.45:616.153.915:616.153.96.

## ВАРІАНТИ ГЛЮКОМЕТАБОЛІЧНИХ ТА ЛІПІДНИХ ПРОФІЛІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

Піонова О.М.

Харківський національний медичний університет (м.Харків).

Целью исследования было определение взаимосвязи гипергликемии и липидного профилей у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с избыточной массой тела и ожирением (ОЖ). Для достижения поставленной цели проведено обследование 52 пациентов в возрасте от 39 до 65 лет (средний возраст -  $51,67 \pm 12,58$  лет) с АГ и избыточной массой тела и ожирением. Пациенты распределены на 3 группы в зависимости от значений уровня глюкозы натощак. АГ диагностировали согласно критериям Украинской ассоциации кардиологов (2009) и Европейского общества артериальной гипертензии (ESH) / Европейского общества кардиологии (ESC) (2009). В качестве критерия ожирения использовали ИМТ. Концентрацию холестерина, триглицеридов (ТГ), холестерина ЛПВП натощак в плазме венозной крови определяли ферментативным способом. Углеводный обмен оценивали согласно критериям классификации IDF (2005). Концентрацию глюкозы (ммоль/л) натощак в плазме венозной крови определяли глюкозооксидазным методом. Инсулин в плазме крови натощак определяли иммуноферментным методом. Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарный диабет (СД) 2 типа исключали с помощью перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) ВОЗ (1999). ИР считали доказанной при значении индекса НОМА  $>2,77$  усл.ед. При анализе показателей углеводного обмена выявлена статистически достоверная ( $p > 0,05$ ) положительная зависимость уровня глюкозы от наличия абдоминального ОЖ ( $R=0,32$ ), инсулина ( $R=0,39$ ) и инсулинорезистентности. Анализ показателей липидного обмена свидетельствует о том, что уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов соответственно увеличивались по мере увеличения уровня гликемии. Чаще наблюдали гипертриглицеридемию 72,22%, 82,41% и 100% соответственно по группам. В результате проведенного исследования выявлено, что у больных с АГ в сочетании с избыточной массой тела и ОЖ нарушение углеводного обмена в виде гипергликемии различной степени, гиперинсулинемии и ИР зависит от степени ОЖ, а нарушение липидного обмена в виде атерогенной дислипидемии зависит от уровня гипергликемии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия.

Артеріальна гіпертензія (АГ) і надалі залишається найбільш поширеною серцево – судинною патологією у світі. За даними офіційної статистики, в Україні у 2009 році зареєстровано понад 25,5 млн осіб, тобто 56% населення, які мають хвороби системи кровообігу, із них понад 11,9 млн. людей з АГ, що складає 30,1% дорослого населення [1]. Однак існують певні розбіжності між даними офіційної статистики і результатами епідеміологічних досліджень. Так, дослідження, проведені співробітниками ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» АМНУ, виявили, що підвищений ( $>140/90$  мм рт. ст.) артеріальний тиск мають майже 36 % дорослого населення [8].

Особливу увагу дослідників привертає поєднання АГ з метаболічними порушеннями (порушення толерантності до глюкози (ПТГ), дисліпідемія та ожиріння (ОЖ)), що розглядається як компоненти метаболічного синдрому (МС), з яким зв'язують підвищений кардіоваскулярний ризик. В основі МС лежить інсуліно-резистентність (ІР), яка розвивається внаслідок підвищення інактивації інсуліну або гіпорективності тканин [11].

На початкових етапах ІР гіперглікемія відсутня, що пов'язано з компенсаторною гіперінсулінемією (ГІ). Подальше прогресування ІР сприяє виникненню гіперглікемії внаслідок виснаження компенсаторного механізму - секреція інсуліну підшлунковою залозою починає знижуватися.

Синдром гіперглікемії поєднує три типи порушень вуглеводного обміну: гіперглікемію натще, порушення

толерантності до глюкози (ПТГ) та цукровий діабет (ЦД). Експерти BOO3 та IDF розробили конкретні діагностичні критерії для виявлення кожного із цих проявів синдрому гіперглікемії [14, 20].

Існують такі варіанти порушень вуглеводного обміну IDF, 2005 (табл. 1.).

Таблиця.1.

	Рівень глюкози венозної крові, ммоль/л
Діабет: Глюкоза натщесерце (та/чи) через 2 години після навантаження глюкозою/випадково	$\geq 7,0$ $\geq 11,1$
Порушення толерантності до глюкози (ПТГ): концентрація натщесерце (якщо визначалась) та через 2 години після навантаження глюкозою	$< 7,0$ 7,8 – 11,0
Порушення глікемії натщесерце: концентрація натщесерце та через 2 години після навантаження глюкозою (якщо визначалась)	5,6 – 6,9 $< 7,8$

Згідно до рекомендацій IDF, 2005 для встановлення діагнозу ЦД особам, у яких при скринінговому обстеженні виявлена концентрація глюкози в плазмі крові натщесерце  $\geq 5,6$  ммоль/л ( $\geq 100$  мг%) і  $< 7,0$  ммоль/л ( $< 126$  мг%) проводиться (ПТТГ). У тих випадках, коли випадкові визначення концентрації глюкози в плазмі крові дають показники  $\geq 5,6$  ммоль/л ( $\geq 100$  мг%) та  $< 11,1$  ммоль/л ( $< 200$  мг%), необхідно повторити вимірювання натщесерце або провести ПТТГ.

При діагностиці ЦД слід керуватися відповідними критеріями ВООЗ від 1999 року [14, 20]; у вказаному документі особливо підкреслюється необґрунтованість діагностики ЦД на підставі одноразового лабораторного аналізу при відсутності характерної для даного захворювання клінічної симптоматики.

Найважливішу роль у прогресуванні ІР і виникненні гіперглікемії при артеріальній гіпертензії відіграє абдомінальне ОЖ [7].

Мета дослідження: встановлення взаємозв'язку гіперглікемії та ліпідного профілів у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з надмірною масою тіла та ожирінням.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено дослідження 52 пацієнтів віком від 39 до 65 років, в середньому ( 51,67±12,58 ) років, із них 46% жінок та 54% чоловіків, які проходили лікування в міському центрі з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії м. Харкова. Верифікацію діагнозу та ступінь АГ проводили згідно критеріям рекомендацій Українським асоціації кардіологів (2009) та Європейського товариства артеріальної гіпертензії (ESH) / Європейським товариством кардіології (ESC) (2009) [15]. Тривалість захворювання коливалась від 5 до 20 років і в середньому складала (10,89 ± 1,41) років.

До дослідження не включали пацієнтів з вторинною АГ; із наявністю в анамнезі таких ускладнень, як інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу, із психічними розладами; з онкологічними захворюваннями; з інфекційними захворюваннями.

Для характеристики маси тіла використовували показник індекс маси тіла (ІМТ). ІМТ у межах 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup> відносили до нормальної маси тіла, НМТ (передожиріння) констатували при ІМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>. ІМТ ≥ 30,0 кг/м<sup>2</sup> вважали ознакою ОЖ. Тип розподілу жирової тканини визначали відповідно до значення індексу талія - стегна. Обхват талії (ОТ) вимірювали по найменшому колу нижче грудної клітки над пупком.

Концентрацію холестерину, тригліцеридів (ТГ), холестерину ЛПВЩ натщесерце у плазмі венозної крові визначали ферментативним методом з використанням набору фірми "Diason DS" (DDS, Росія). Вміст холестерину в складі ліпопротеїдів низької щільності

(ХС ЛПНЩ) (ммоль/л) розраховували за формулою W.T. Friedewald [13]:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22).$$

Холестериновий коефіцієнт атерогенності (КА) обчислювали за формулою А.М. Климова [2]:

$$\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}.$$

Обмін ліпідів оцінювали згідно рекомендацій Європейського товариства артеріальної гіпертензії (ESH) / Європейського товариства кардіології (ESC) (2009) [15].

З метою оцінки вуглеводного обміну визначали інсулін, глюкозу, гліколізований гемоглобін. Концентрацію глюкози (ммоль/л) натщесерце у плазмі венозної крові визначали глюкозооксидантним методом [3]. ПТТГ проводили згідно рекомендацій експертів ВООЗ [20]. Вуглеводний обмін оцінювали згідно критеріїв класифікації порушень метаболізму глюкози ВООЗ (1999), яка модифікована IDF (2005) [14].

Підвищенням вважали рівень HbA1c, що перевищував 6,1% [12].

Інсулін у сироватці крові натще визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням набору Insulin Elisa, DRG (Німеччина) на апараті Fax Sturt (США).

З метою визначення ІР розраховували HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance):

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \text{Глікемія натще (ммоль/л)} \times \text{Інсулін натще (мОд/мл)} / 22,5 [16].$$

ІР вважали доведеною при значенні індексу HOMA – IR > 2,77 ум.од.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Statistica 6.0. Розраховували середні величини (М), їх середні стандартні похибки (м) та достовірний 95% інтервал. Для виявлення зв'язку між показниками використовували коефіцієнт кореляції (R) Спірмана. Достовірність оцінювали параметричним (t – критерій Стьюдента) і непараметричним методами (χ<sup>2</sup> Пірсона).

### Результати дослідження та їх обговорення

Згідно дизайну нашого дослідження ПТГ та ЦД включали за допомогою ПТТГ. Для досягнення зазначеної мети нашого дослідження провели розподіл всіх обстежених на 3 групи залежно від значень рівня глюкози натщесерце (табл. 2).

Таблиця 2  
Середні величини (М±м) показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на АГ з НМТ та ОЖ.

Показник	Група 1(n=19)	Група 2(n=18)	Група 3(n=14)
Вік, років	51,33±13,39	51,5±10,04	51,85±12,01
ІМТ, (кг/м <sup>2</sup> )	27,97±7,48	31,33±6,90#	30,06±5,12*
ОТ, м	93,17±17,31	104,11±11,94#	102,43±14,50*
Глюкоза, (ммоль/л)	5,23±0,20	6,33±0,37#	7,72±0,71*
НвА1с, (%)	4,72±0,87	5,32±1,33	5,64±1,96
Інсулін, (мкОд/мл)	11,35±5,55	20,84±10,2#	27,16±12,62*
НОМА, (ум.од.)	2,62±1,28	5,95±3,05#	9,63±5,22*
САТ, (мм рт.ст.)	154,76±24,64	163,68±18,62#	160,00±16,64*
ДАТ, (мм рт.ст.)	93,12±11,38	96,26±8,12#	95,71±9,38*
ЗХ	5,99±0,67	6,02±0,38	6,12±0,66
ХС ЛПВЩ	1,71±0,40	1,58±0,28	1,72±0,32
ХС ЛПНЩ	3,83±0,64	3,75±0,56	3,56±0,60
ХС ЛПДНЩ	0,83±0,12	0,85±0,12	0,87±0,12
КА	2,76±1,33	2,85±0,75	2,68±0,90
ТГ	1,83±0,32	1,89±0,22	1,94±0,25

# - достовірність відмінностей  $p < 0,05$  між 1-ою та 2-ою групами

\* - достовірність відмінностей  $P < 0,05$  між 1-ою та 3-ою групами

Першу склали 19 пацієнтів з нормоглікемією (рівень глюкози від 4,4 до 5,6 ммоль/л) в середньому в групі рівень глюкози  $5,23 \pm 0,20$  ммоль/л, другу – склали 18 пацієнтів з порушеним рівнем глюкози натщесерце (5,7 – 6,9 ммоль/л) в середньому в групі  $6,33 \pm 0,37$  ммоль/л, третю – 14 пацієнтів з вираженою гіперглікемією (більше 7,0) в середньому в групі рівень глюкози  $7,72 \pm 0,71$  ммоль/л.

Рівень глюкози після ПТТГ в першій групі складав від 3,83 ммоль/л до 6,11 ммоль/л, в середньому  $5,25 \pm 0,59$  ммоль/л, в другій - від 4,91 ммоль/л до 6,23 ммоль/л, в середньому  $5,62 \pm 0,44$  ммоль/л, в третій - від 4,68 ммоль/л до 7,02 ммоль/л, в середньому  $5,83 \pm 1,03$  ммоль/л.

Аналіз антропометричних показників свідчить про те, що ОТ, ІМТ відповідно зростали по мірі зростання рівня глюкози. При аналізі показників ІМТ (рис.1) виявлено, що при збільшенні рівня глюкози збільшується відносна кількість хворих з надмірною масою тіла та ожирінням, так в 1-й групі 35,3% з надмірною масою тіла і 23,5% з ожирінням, в 2-й групі 33,4% та 58,8% відповідно, а найбільший відсоток хворих з ожирінням (71,4%) виявлено саме в групі з вираженою гіперглікемією (більше 7 ммоль/л). Рівень САТ вірогідно підвищувався в 2-й та 3-й групі порівняно з 1-ю. Показники рівня ДАТ не були статистично відмінні.

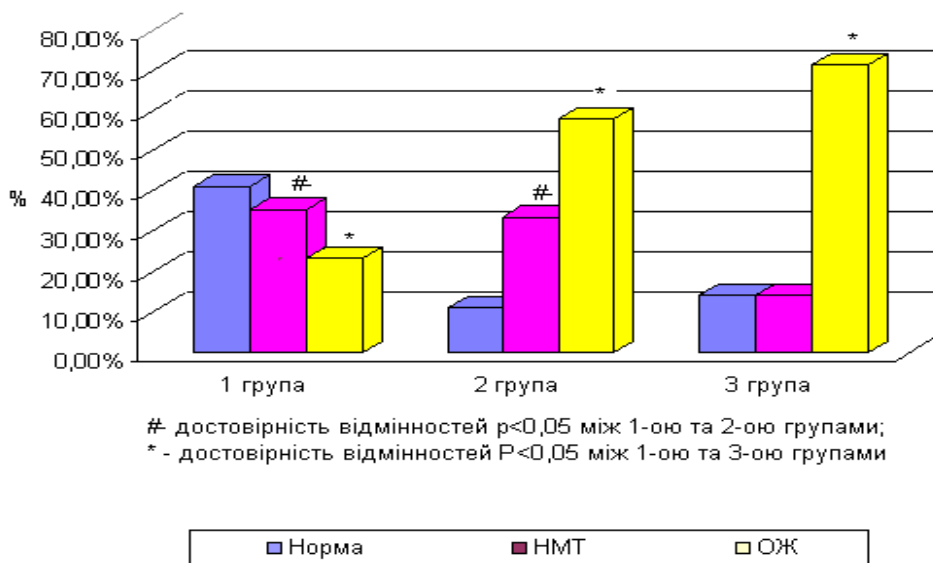


Рис.1. Залежність глікемії від ступеня ожиріння.

Найбільш інформативними показниками були рівень інсуліну натщесерце, який статистично значимо підвищувався по мірі росту рівня глюкози, і був відмінним як 2 та 3-й групах. При аналізі в групах з порушеним рівнем глюкози натщесерце та вираженою гіперглікемією зростання індексу НОМА, яке залежить від показників глюкози та інсуліну, які прогресивно збільшувались по мірі підвищення рівня глюкози.

Коливання рівня HbA1c у всіх 3 групах в межах норми, що підтверджує відсутність постпрандіальної гіперглікемії, ПТГ та ЦД [17,18,21].

Під час вивчення корелятивних зв'язків між антропометричними показниками та іншими досліджуваними показниками в цілому по групі виявлено, що ОТ пов'язаний з рівнем інсуліну ( $R=0,39$ ), глюкози ( $R=0,32$ ), індексом НОМА ( $R=0,41$ ), ЗХС ( $R=0,41$ ), ХС ЛПДНЩ ( $R=0,47$ ), ТГ ( $R=0,35$ ), а ІМТ позитивно корелював з індексом НОМА ( $R=0,32$ ), ЗХС ( $R=0,33$ ), ХС ЛПДНЩ ( $R=0,37$ )  $p > 0,05$ . Абдомінальне ОЖ може виступати в ролі чинника, який ініціює виявлення компонентів МС, зокрема і атерогенної ДЛП [5,6]. Цьому

сприяє висока ліполітична активність, що зумовлюється частково меншою ефективністю антиліполітичної дії інсуліну (ІР) в жировій тканині, яка призводить до надлишкового надходження в печінку через воротну вену вільних жирних кислот (ВЖК).

В результаті цього посилюються синтез і секреція ЛПДНЩ [4], наслідком яких є підвищення рівнів ТГ, ХС ЛПНЩ, їхніх модифікованих форм та зниження рівня ХС ЛПВЩ [19].

При аналізі показників вуглеводного обміну виявлена статистично вірогідна ( $p > 0,05$ ) позитивна залежність рівня глюкози від наявності абдомінального ожиріння ( $R=0,32$ ), рівня інсуліну ( $R=0,39$ ) та наявності ІР (позитивна кореляція з індексом НОМА ( $R=0,82$ )). ІР та Г є безпосередньою причиною АГ при наявності ОЖ та МС, а гіперглікемія є ознакою декомпенсованого перебігу ІР та одним з факторів розвитку АГ [10]. Важливо зауважити, що механізми цього зв'язку відбуваються через активацію симпатичної нервової системи (СНС), едотеліальну дисфункцію, зниження активності Na<sup>+</sup>, К<sup>+</sup>-АТФази в гладком'язових клітинах

судин, посилення реабсорбції натрію і води в нирках, стимулювання неренинового шляху синтезу ангіотензину II і через гіпертрофію м'язової оболонки (медії) резистивних артерій [7].

Аналіз показників ліпідного обміну свідчить про те, що рівень ЗХС, ЛПДНЩ та ТГ відповідно зростали по мірі зростання рівня глюкози. В середньому в першій групі рівень ЗХС  $5,99 \pm 0,67$  ммоль/л, ЛПДНЩ  $0,83 \pm 0,12$  ммоль/л, ТГ  $1,83 \pm 0,32$  ммоль/л, в другій – ЗХС  $6,02 \pm 0,38$  ммоль/л, ХС ЛПДНЩ  $0,85 \pm 0,12$  ммоль/л, ТГ  $1,89 \pm 0,22$  ммоль/л, в третій групі з вираженою гіперглікемією в середньому рівень ЗХС  $6,02 \pm 0,38$  ммоль/л, ЛПДНЩ  $0,87 \pm 0,12$  ммоль/л, ТГ  $1,94 \pm 0,25$  ммоль/л. В першій групі гіпертригліцеридемія виявлена у 72,22% хворих, в другій – у 82,41%, в третій – 100%, при цьому тільки в першій групі у 16,72% чоловіків та 8,33% жінок рівень ЛПВЩ у межах норми.

При проведенні пошуку зв'язків між показниками вуглеводного та ліпідного обмінів статистично вірогідно ( $p > 0,05$ ) виявлено, що рівень ЗХС позитивно корелював з ОТ ( $R=0,41$ ), ІМТ ( $R=0,35$ ), глюкози ( $R=0,32$ ), ЛПНЩ ( $R=0,66$ ), ЛПДНЩ ( $R=0,46$ ), КА ( $R=0,39$ ), ТГ ( $R=0,41$ ).

Відомо, що до розвитку атеросклеротичних захворювань причетні всі компоненти МС (ІР, ОЖ, АГ і ДЛП) [9].

### Висновки

1. У хворих на АГ з надмірною масою тіла та ожирінням виявлені порушення вуглеводного обміну, що проявляється гіперглікемією різного ступеню, гіперінсулінемією та ІР.

2. У хворих на АГ виявлена залежність порушення вуглеводного обміну від антропометричних показників: при підвищенні рівня глюкози зростає відносна кількість пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням.

3. Виявлена позитивна залежність порушень ліпідного обміну від рівня гіперглікемії: при підвищенні рівня глюкози зростає рівень ЗХС, ХСЛПДНЩ та ТГ.

### Література

1. Демографія і стан здоров'я народу України. Аналітично-статистичний посібник – рекомендований для кардіологів, ревматологів, терапевтів, організаторів охорони здоров'я та лікарів загальної практики. // За ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М. – Київ. – 2010. – с.143
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Руководство для врачей. – СПб.: ПитерКом, 1999. – 512 с.
3. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. – Элиста: АПП «Джангар», 1999. – 250 с
4. Мамедов М.Н., Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Взаимосвязь абдоминального типа ожирения и синдрома инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией // Кардиол. – 1999. – № 9. – С. 18 – 22.

5. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией // Тер. арх. – 1998. – № 12. – С. 19–23.
6. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции // Кардиол. – 2001. – № 3. – С. 4 – 9
7. Рунихин А.Ю. Синдром гипергликемии в практике кардиолога // Кардиология. – 2005. – №10. – с. 85 – 90.
8. Свіщенко Е.П., Багрий А.Е., Єна Л.М., Коваленко В.М., Коваль С.М., Мелліна І.М., Полівода С.М., Сіренко Ю.М., Смірнова І.П. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. 4-е видання, виправлене доповнене. – Київ: ППВМБ, 2008. – 80с.
9. Чазова Е.И., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика, 2004. – 168 с.
10. Чернишов В.А., Богун Л.В. Взаємозв'язок порушень вуглеводного і пуринового обміну з вираженістю ознак метаболічного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця. – Укр. терапевтичний журнал. – 2008. – №1. – с.24 – 31.
11. Шилова А.М., Чубаров М.В., Мельник М.В., Рыбкин Т.Е. Артериальная гипертензия и метаболический синдром X // Рус. мед. журн. 2003. - №21. – стр. 16 – 19.
12. Gerstein H.C. Glycosylated hemoglobin: finally ready prime time as a cardiovascular risk factor // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 141, N 6. – P. 475 – 476.
13. Gotto A.M. Contemporary diagnosis and treatment of lipid disorders. – Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co., 2001. – 238 p.
14. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online] 2005. Available from [http://www.idf.org/webdata/docs/metac\\_syndrome\\_def.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/metac_syndrome_def.pdf).
15. Mancia G., Laurent S., Agabiti –Rosei E. Et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121 – 2158.
16. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. – 1985. – N 28 (7). – P. 412–419.
17. Shaw J.F., Hodge A.M., De Cowten M., Chitson P., Zimmel P.Z. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. Diabetologia. – 1999. – 42 (9). – P. 1050–1054.
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. – 1998. – 352, N9131. – P.837–853.
19. Unger R.H. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome // Trends. Endocrinol.Metab. – 2003. – Vol. 14. – P. 398 – 403.
20. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO consultation: Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. – Geneva. – 1999. P.1 – 59.
21. Yki-Jarvinen H. Acute and chronic effects of hyperglycaemia on glucose metabolism: implications for the development of new therapies. Diabet Med. - 1997. - 14, Suppl. 3. - S32-S37., Zimmel P, McCarty D, De Courten M. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. J Diabetes Complications. - 1997. - 11. P. 60-68.

### Summary

#### GLUCOMETABOLIC AND LIPID PROFILES VARIANTS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH OVERWEIGHT AND OBESITY

O. M. Pionova

Key words: hypertension, obesity, insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia.

The aim of the study was to establish relationships of hyperglycemia and lipid profile in patients with AH associated with overweight and obesity. 52 patients aged from 39 to 65 years (average age  $51,67 \pm 12,58$ ) with AH and overweight and obesity were examined. The patients were divided into 3 groups depending on level of fasting plasma glucose. AH was

diagnosed according to the criteria of the Ukrainian association of cardiologists (2009) and European society of hypertension (ESH) / European society of cardiology (ESC) (2009). According to the WHO (1997) classification a BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) of 25- 29,9  $\text{kg/m}^2$  means overweight and BMI over 30  $\text{kg/m}^2$  means obesity. We used modified version of the 2005 IDF definition for the glucometabolic profiles. Carbohydrates metabolism was evaluated with fasting glucose, insulin, glicated hemoglobin levels. Plasma glucose was determined by enzymatic method. The blood plasmaconcentration of insulin was measured using a immune enzymatic method. Patients with HOMA (homeostasis model assessment) more than 2,77 were recognized as insulin resistantce. At the analysis of parameters of carbohydrate metabolism statistically reliable ( $p>0.05$ ) positive relationships between glucose levels and presence of abdominal obesity ( $R=0.32$ ), insulin levels ( $R=0,39$ ) and presence of IR were found. The analysis of lipids profile metabolism suggests that level of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglyceride (TG) were increased according to increased glucose levels. Increase of TG levels 72.22%, 82.41% and 100% were observed more frequently. The research revealed that the hyperglycemia of different degree hyperinsulinemia and IR depends from degree of obesity.

Ministry of Public Health of Ukraine  
Kharkiv National Medical University, Kharkiv

*Матеріал надійшов до редакції 24.09.2010 р.*



© Смолина А.М., Воронцова Л.Л.

УДК 616.12-005.4.-089.168.1-76

## СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Смолина А.М., Воронцова Л.Л.

Запорожская медицинская академия последипломного образования, г. Запорожье

\*Республиканская больница им. Семашко, АР Крым, г. Симферополь

*Той факт, що оперативне втручання призводить до зниження імунологічного захисту організму і розвитку імунологічної недостатності є безперечним. Патологічна сутність змін, що спостерігаються в імунній системі кардіохірургічних хворих, все ще не чітко визначена. Відсутність цілісного уявлення про характер імунно-депресії утруднює прогнозування результатів оперативного лікування. Метою дослідження було вивчення стану Т- і В-клітинної ланки імунної системи у хворих на ІХС після проведення операції аорто-коронарного шунтування в ранні строки. Нами було обстежено 30 донорів та 55 хворих з діагнозом ішемічна хвороба серця, стенокардія напруги 2-3 функціонального класів. Оцінка клітинної ланки імунної системи проводилась за допомогою реакції розетко-утворення з використанням еритроцитів, навантажених моноклональними антитілами до молекул CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 кластерів диференціювання. Ступінь імунних розладів розраховувалась за формулою А.М. Земскова. Результати досліджень та їх обговорення. Виявлено, що стан системи імунітету на передопераційному етапі характеризувався зниженням всіх показників Т- і В-клітинної ланки, природних кілерів, що кваліфікувалося нами як виразна депресія імунологічної системи з імунною недостатністю 1 – 3 ступеню. У хворих після проведення операції аорто-коронарного шунтування на протязі всього періоду досліджень (1-а, 3-я, 5-а доба) також було виявлено зниження вмісту загальної кількості Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій і В-лімфоцитів. Такий стан можна розцінювати як прояв вторинного імунodefіциту з різним ступенем імунної недостатності, яка мала місце вже на передопераційному етапі, а також внаслідок проведеного оперативного лікування. На передопераційному етапі АКШ у хворих на ІЧС нами виявлено зниження всіх показників Т- і В-клітинного імунітету, НК-клітин, що можливо кваліфікувати як виразну депресію імунологічної системи з імунною недостатністю 1 – 3 ступенів. Після проведення операції на протязі всього періоду досліджень (1-а, 3-я, 5-а доба) було виявлено зниження вмісту загальної кількості Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій та В-лімфоцитів, що можливо розцінювати як прояв вторинного імунodefіциту з різним ступенем імунної недостатності, що мав місце вже на передопераційному етапі і поглибився після проведення оперативного лікування.*

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, аортокоронарне шунтування, імунна система.

### Введение

Сам факт, что оперативное вмешательство и его составляющие: анестезия с ее арсеналом фармапрепаратов, операционная рана, стресс, кровопотеря, антибактериальная терапия – ведут к снижению иммунологической защиты организма и развитию иммунной недостаточности является неоспоримым [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

При этом патогенетическая сущность изменений, наблюдаемая в иммунной системе больных кардиохирургического профиля, все еще четко не определена. Отсутствие целостного представления о характере иммунодепрессии затрудняет прогнозирование исхода заболевания, обоснования и выбора методов лечения [7].

Цель исследования. Изучить состояние Т- и В-клеточного звена иммунной системы у больных, перенесших АКШ в раннем послеоперационном периоде.

### Материалы и методы исследования

Обследованы 75 больных с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения II-III функционального классов, СН – I-II стадии. Диагноз стенокардия напряжения был установлен на основании рекомендаций Украинской ассоциации кардиологов (2004 г.). Исследования проводились боль-

ным отделением сосудистой хирургии областной клинической больницы г. Запорожье.

Контрольную группу (1-я группа) составили 30 доноров (практически здоровые люди). Все больные были мужчины в возрасте 35 – 65 лет. Всем больным с целью определения степени стеноза коронарных артерий и для определения возможности проведения реваскуляризации миокарда была использована коронарография (2-я группа).

3-ю группу составили 15 человек, которым было выполнено аорто-коронарное шунтирование (АКШ) на 2-х и более коронарных артериях, в которых степень стеноза превышала 50 %.

Все пациенты 3-й группы получали плановую терапию (антибиотики широкого спектра действия, инфузионную терапию, кардиопротективные препараты, антиагреганты).

Для оценки иммунного статуса проводилось определение субпопуляций лимфоцитов с использованием моноклональных антител к антигенам CD<sub>3</sub><sup>+</sup> (Т-лимфоциты), CD<sub>8</sub><sup>+</sup> (Т-супрессоры), CD<sub>16</sub><sup>+</sup>/CD<sub>56</sub><sup>+</sup> (НК-клетки), а также путем расчета иммунорегуляторного индекса CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>.

Для оценки нарушений иммунной системы использовали универсальный метод оценки иммунных расстройств, разработанный профессором Земсковым А.М. (1996). Степень иммунных расстройств для этой

цели рассчитывались по предложенной формуле автора:

$$\left( \frac{\text{Показатель конкретного больного}}{\text{Показатель, принятый за норму}} - 1,0 \right) \times 100,0$$

В случае получения положительных значений оценивали степень активации (стимуляции) иммунной системы, при отрицательных значениях – степень иммунной недостаточности. Если полученные значения лежат в интервале 1 – 33 % - это соответствует первой (1) степени иммунных расстройств, от 34 до 66 % - второй (2) степени иммунных расстройств, в пределах 67 – 100 % и выше – третьей (3) степени иммунных расстройств.

### Результаты и их обсуждение

Состояние Т-клеточной системы на дооперационном этапе перед проведением АКШ характеризовалось снижением процентного содержания как зрелых Т-лимфоцитов ( $CD_3^+$ ) так и их субпопуляций: Т-лимфоцитов (Тх) с хелперной ( $CD_4^+$ ) и Т-лимфоцитов (Тс) с супрессорной функциями ( $CD_8^+$ ) на 49 %, 36 % и 30 % по отношению к показателям доноров, в то время как коэффициент регуляции Тх/Тс – оставался в пределах нормы. Содержание НК-клеток ( $CD_{16}^+$ ) – также было снижено на 30 %, В-лимфоцитов ( $CD_{22}^+$ ) – на 19 % соответственно.

Для оценки степени расстройств иммунной системы на дооперационном этапе на основании получен-

ных результатов была выведена следующая формула:  $CD_3^{+2-} CD_4^{+2-} CD_8^{+3-} CD_{16}^{+1-} CD_{22}^{+1-}$ , что позволила выявить у этих больных 1 – 3-й степени иммунных расстройств.

Таким образом, на дооперационном этапе нами выявлено снижение всех показателей Т- и В-клеточного иммунитета, НК-клеток, что можно квалифицировать как выраженную депрессию иммунологической системы с иммунной недостаточностью 1 – 3-й степени.

У больных 3-й группы (табл. 1) отмечалось снижение общего количества Т-лимфоцитов с фенотипом  $CD_3^+$  по отношению к значениям доноров на протяжении всего периода исследования: в 1-й день после операции снижение составило 61 %, на 3-й и 5-й дни – 32 % и 32 % соответственно. По отношению к дооперационным показателям на 3-й и 5-й дни превышение составило 36 % и 36 % соответственно.

Количество Т-лимфоцитов с хелперной функцией и фенотипом  $CD_4^+$  было снижено по отношению к значению доноров на 1-й и 3-й дни на 41 % и 32 % соответственно, с тенденцией к нормализации на 5-й день (снижение составило 14 %). В 1-й день была отмечена тенденция к повышению показателей по отношению к дооперационным значениям (на 13 %), тогда как на 3-й и 5-й дни увеличение составило 87 % и 137 % соответственно.

Таблица 1  
Динамика показателей Т- и В-клеточного иммунитета у больных ИБС 3-й группы (М±т)

Показатели	Доноры	До операции	После операции		
			1 день	3 день	5 день
$CD_3^+$	65,3±1,3	32,3±0,2*	26,0±0,1*	44,7±1,0**	44,0±1,2
$CD_4^+$	39,3±1,2	14,3±0,1*	16,3±0,09*	26,8±0,9*	34,0±1,0
$CD_8^+$	32,6±1,1	10,0±0,02*	15,2±1,1*	27,7±0,7**	19,7±0,3
$CD_4^+/_8^+$	1,2±0,5	2,0±0,01*	1,4±0,02**	1,1±0,01**	2,5±0,01
$CD_{16}^+$	18,1±1,0	12,7±0,1*	19,3±0,1	17,5±0,4	20,0±0,4**
$CD_{22}^+$	22,3±1,2	18,2±0,4	12,6±0,3	21,2±0,8	19,7±1,0

\*  $p < 0,05$  по отношению к донорам

\*\*  $p < 0,05$  по отношению к дооперационным значениям

Уровень Т-лимфоцитов с фенотипом  $CD_8^+$ , отображающим супрессивную функцию, был снижен на всех этапах исследования (1-й, 3-й, 5-й дни) по отношению к значениям доноров на 52 %, 16 % и 40 % соответственно, тогда как по отношению к дооперационным значениям было отмечено повышение на 52 %, 177 % и 97 % соответственно.

Полученные данные о количестве Т-лимфоцитов с хелперной и супрессорной функцией, используя иммунорегуляторный коэффициент ( $CD_4^+/CD_8^+$ ), дали возможность выявить его изменения на протяжении всего периода исследования.

Была выявлена тенденция к его увеличению на 1-й и 3-й дни на 16 % и 9 % соответственно тогда, как на 5-й день увеличение составило 108 % по отношению к значениям доноров.

По отношению к группе дооперационных больных наблюдалась иная динамика. Так на 1-й и 3-й дни иммунорегуляторный коэффициент был снижен на 30 % и 45 %, тогда как на 5-й день увеличение составило 25 %.

Динамика Т-лимфоцитов с фенотипом  $CD_{16}^+$ , характерным для естественных киллеров, носила «волнообразный» характер по отношению к значениям доноров: в 1-й день – отмечалась тенденция к увеличению на 6 %, на 3-й день – к снижению на 3 %, и повторная тенденция к увеличению на 11 % на 5-й день. По отношению к дооперационным значениям на всех этапах исследования отмечалось увеличение на 51 %, 37 % и 57 % соответственно.

В 1-й день отмечалось снижение количества В-лимфоцитов с фенотипом  $CD_{22}^+$  на 44 % по отношению к донорам и снижение на 31 % по отношению к дооперационным значениям. На 3-й день показатели практически соответствовали значению доноров и были увеличены на 16 % по отношению к дооперационным значениям. На 5-й день наблюдалась тенденция к снижению (на 12 %) и тенденция к увеличению по отношению к дооперационным значениям (на 8 %).

На основании полученных данных в 1-й день после операции была выведена следующая формула расстройств иммунной системы:  $CD_3^{+2-} CD_4^{+2-} CD_8^{+2-}$

CD<sub>16</sub><sup>+6-</sup> CD<sub>22</sub><sup>+2-</sup>, что соответствовало II степени иммунной недостаточности.

На 3-й день: CD<sub>3</sub><sup>+1-</sup> CD<sub>4</sub><sup>+1-</sup> CD<sub>8</sub><sup>+1-</sup> CD<sub>16</sub><sup>+3-</sup> CD<sub>22</sub><sup>+1-</sup>, что соответствовало I степени иммунной недостаточности.

На 5-й день: CD<sub>3</sub><sup>+1-</sup> CD<sub>4</sub><sup>+1-</sup> CD<sub>8</sub><sup>+2-</sup> CD<sub>16</sub><sup>+10-</sup> CD<sub>22</sub><sup>+1-</sup>, что соответствовало I – II степени иммунной недостаточности.

Таким образом, у больных 3-й группы на протяжении всего периода исследования (1-й, 3-й, 5-й дни) было выявлено снижение содержания общего количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций и В-лимфоцитов, что, по-видимому, можно расценивать как проявление вторичного иммунодефицита с различной степенью иммунной недостаточности, имевшего место уже на дооперационном этапе, и, по-видимому, усугубившегося после проведения оперативного лечения.

### Выводы

1. На дооперационном этапе нами выявлено снижение всех показателей Т- и В-клеточного иммунитета, НК-клеток, что можно квалифицировать как выраженную депрессию иммунологической системы с иммунной недостаточностью 1 – 3-й степени.

2. У больных 3-й группы на протяжении всего периода исследования (1-й, 3-й и 5-й дни) было выяв-

лено снижение содержания общего количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций и В-лимфоцитов, что, по-видимому, можно расценивать как проявление вторичного иммунодефицита с различной степенью иммунной недостаточности, имевшего место уже на дооперационном этапе, и, по-видимому, усугубившегося после проведения оперативного лечения.

### Литература

1. Буров Н.Е., Донская М.Г., Киташвили И.Е. Показатели иммунитета и их динамика под влиянием факторов хирургического стресса и компонентов общей анестезии // Вестн. новых мед. техн. – 2005, № 3 – 4. – С. 152 – 155.
2. Гришина Т.И. Клиническое значение нарушения иммунитета при хирургических вмешательствах // Андрология и генитальная хирургия. – 2000, № 2. – С. 35 – 38.
3. Котельников Г.П., Чеснокова И.Г. Травматическая болезнь. – М., 2002. – С. 65.
4. Петров Р.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 1994. – № 6. – С. 6 – 9.
5. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. – СПб., 2000. – С. 54.
6. Фримель Х., Брок Й. Основы иммунологии. – М., 1986. – С. 254.
7. Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология. – М., 1986. – С. 47.
8. Силаев А.А., Турмова Е.П. Исследование некоторых показателей иммунного статуса // Росс.кард.ж-л. – 2005, № 5. – С. 132 – 137.

### Summary

CONDITION OF THE CELLULAR LINK OF IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER AORTOCORONARY BYPASS SURGERY

A. M. Smolina, L. L. Vorontzova

Key words: Ischemic heart disease, aortocoronary bypass, the immune status

The fact that operative intervention causes the decrease of immunologic protection of the organism and development of immune insufficiency is indisputable. The pathological nature of the changes observed in immune system of cardiosurgical patients is not yet precisely determined. Absence of complete representation about character of immunosuppression complicates the results forecasting of operative treatment. The aim of the research was to examine the condition of T- and B- cellular links of immune system in patients with ischemic heart disease after the aortocoronary bypass SURGERY in early terms. 30 donors and 55 patients with the diagnosis of ischemic heart disease, stenocardia of a pressure 2-3 functional classes were examined. The estimation of a cellular link of immune system was performed with the help of reaction forms of rosettes with use of erythrocytes, loaded with monoclonal antibodies to molecules CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 clusters of differentiations. The degree of immune disorders has been estimated by A.M. Zemskova's formula. It has been discovered that the condition of system of immunity on the preoperation stage was characterized by decrease in all parameters of T- and B-cellular links, natural killers, which was qualified as the expressed depression of immune system with immune insufficiency of 1-3 degrees. In patients after aortocoronary bypass surgery the decrease in the maintenance of total T-lymphocytes and their subpopulations and B-lymphocytes has been revealed during the whole period of research (the 1-st, 3-rd, 5-th days). Such condition can be regarded as a display of secondary immunodeficiency with a various degree of immune insufficiency which already had place at the preoperation stage and was also caused by the performed operative treatment.

Ministry of Public Health of Ukraine

Medical Academy of Postgraduate Education, Zaporizhzhya.

Матеріал надійшов до редакції 21.10.2010 р.

© Югов В. К., Чорнобай А. В

УДК: 616. 351 – 006. 04 – 055. 1/. 2 – 074

## КОМП'ЮТЕРНО-ТОМОГРАФІЧНІ ОЗНАКИ НОРМАЛЬНОГО СТАНУ ПРЯМОЇ КИШКИ ТА СТРУКТУР, ЩО ЇЇ ОТОЧУЮТЬ

Югов В. К., Чорнобай А. В

ВДНЗ, «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

Целью работы было уточнение нормальной компьютерно-томографической анатомической картины прямой кишки и тканей, которые ее окружают. Материал и методы. С помощью КТ обследована прямая кишки и ткани, окружающие её, у условно здоровых 10 мужчин в возрасте 59 лет и 12 женщин в возрасте 51 года. Результаты исследования. Толщина стенки прямой кишки. до раздувания воздухом 5,42мм, после раздувания 2мм. Плотность стенки прямой кишки +42 ед.Н. Внешний и внутренний контур прямой кишки после раздувания всегда ровный. Плотность клетчатки спереди и сзади от прямой кишки была как позитивной (от +20 до +40 ед.Н), так и негативной (от -12,5 до -60 ед.Н). Справа и слева от прямой кишки плотность клетчатки была в пределах от -75 до -120 ед.Н. Тяжи в клетчатке толщиной до 1 мм найдены в 18-27%, а периректальная фасция толщиной до 0,198мм в 13,6%. Плотность мышц на уровне прямой кишки от +11 до +32 ед.Н, семенных пузырьков +25 ед.Н, предстательной железы от +17 до +51 ед.Н. Плотность матки +46 ед.Н., а задней стенки влагалища от +29 до +39 ед.Н, кортикальной пластинки крестца + 271 ед.Н, а губчатого вещества от +51 до +120 ед.Н.

Ключевые слова: КТ, прямая кишка, клетчатка, матка, влагалище, перодміхурова железа, насінні пухирці.

### Вступ

У структурі захворюваності рак прямої кишки (ПК) в Україні й багатьох інших країнах світу займає одне із провідних місць. В Україні захворюваність раком ПК збільшилася з 12,6 на 100 тис в 2000 до 21,1 в 2009 році [10].

Значну діагностичну проблему представляють хворі з місцево розповсюдженим раком п.к., у яких передбачається тільки оперативне втручання, а також ті хворі, яким до операції буде проведена променева терапія, необхідна для зменшення поширеності пухлини на навколишні органи й збільшення резектабельності, що сприяє радикальності проведення наступного хірургічного лікування. У зв'язку із цим необхідна достовірна інформація про варіанти нормальної рентгенанатомічної картини і взаємовідношень органів у колоректальній ділянці [1,2,6,7,12]. Останнє робить актуальним подальші роботи з уточнення нормальної комп'ютерно-томографічної анатомічної картини колоректальної ділянці, що необхідно для уточнення стадії пухлини ПК- ступеня поширеності пухлини.

У зв'язку з тим, що порівняльний аналіз даних КТ і МРТ за точністю визначення стадії раку прямої кишки показав, що КТ точно визначає стадію в 80%, а МРТ в 59,25% [11], метою нашого дослідження було уточнення комп'ютерно-томографічних особливостей стану тканин і органів малого таза на рівні п.к.

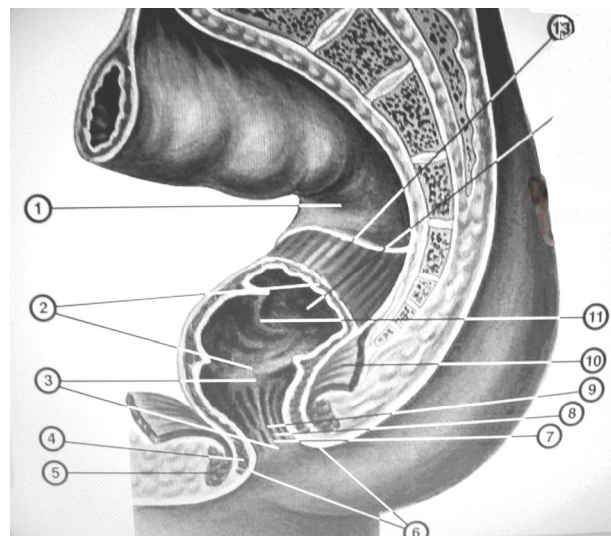
### Матеріали і методи дослідження

Оцінка малого таза виконувалась на спіральному комп'ютерному томографі фірми General Electric ST-e dual з товщиною зрізу 4мм і відстанню між зрізами 4мм. Якщо була потреба дослідження, виконувались з більше дрібними зрізами. Запис здійснювався при наповненому сечовому міхурі й контрастованому тонкому кишечнику (за звичайною методикою) після роздування товстої кишки повітрям за допомогою апарата Боброва до появи почуття розпирання в прямій кишці. У жінок обов'язково тампонувався піхва.

Кількість обстежених чоловіків (вік від 34 до 73 років) і жінок (від 23 до 71 року) представлена у таблиці 1. Середній вік: чоловіків 59,1±3,9 роки, жінок 51±5,0 років.

Таблиця.1.

Років стать	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	усього
чоловіка	-	1	1	3	3	2	10
жінки	2	2		2	4	2	12



Мал.1.Пряма кишка. 1-серозна оболонка (очеревина); 2- ампула прямої кишки; 3-відхідниковий канал; 4-внутрішній сфінктер заднього проходу; 5- зовнішній сфінктер заднього проходу; 6- задній прохід; 7- відхідниковий гребінь; 8- відхідниковий стовп; 9- відхідникова пазуха; 10- м'яз піднімаючий задній прохід; 11- поперечна складка прямої кишки; 12- слизова оболонка; 13- м'язова оболонка.



Пряма кишка є кінцевим відрізком товстого кишечника, (Рис.1). У ПК виділяють дві основних частини: тазову й промежину – довжина 2,5-3см. Межа між тазовим і промежинним відділами проходить у місці прикріплення м'яза, що піднімає задній прохід. Тазова частина розташована вище діафрагми таза, а промежина – нижче останньої. У тазовій частині виділяють ампулу – найбільш широку частину п.к. – довжина 8-9см і надампулярну частину, покриту очеревиною, що є продовженням сигмовидної кишки – довжина 3,5-4см. Ампула ділиться на три відділи: нижньо-, середньо- і верхньоампулярний. На рівні нижньоампулярного відділу в чоловіків попереду від ПК розташовуються мембранозна частина сечівника й задня поверхня сечового міхура, передміхурова залоза, а в жінок – нижня частина піхви. На рівні середньоампулярного відділу розташовані в жінок – середина піхви, у чоловіків – насінні пухирці й ампули сім'яносного протоку. На рівні верхньоампулярного відділу в жінок розташована матка. У чоловіків верхньоампулярний відділ розташований на рівні сечового міхура. Верхня межа прямої кишки розташовується на рівні проксимального краю III крижового хребця й на цьому рівні вона із трьох сторін покрита очеревиною. На рівні IV крижового хребця очеревина покриває тільки передню частину ПК і дистальніше в чоловіків очеревина переходить на сечовий міхур (excavatio peritonei rectovesicales), а в жінок на матку (задню дугласову заглибину), а на іншому протязі ПК позбавлена очеревинного покриття.

Стінка ПК складається зі слизової оболонки, підслизового шару й м'язової оболонки [4,5,7,9]. Навколо ПК є тонкий шар жирової клітковини, власна фасція охоплює також і передміхурову залозу або шийку матки, які відділені від п.к. апоневрозом Денонвільє. По задній поверхні ПК між властною фасцією ПК (фасція Амюса) і окістям є тонкий жировий прошарок, потім фасція Вальдейєра – Пирогова, під якою розташовується переднє крижове венозне сплетення (Рис. 2) [5,8].

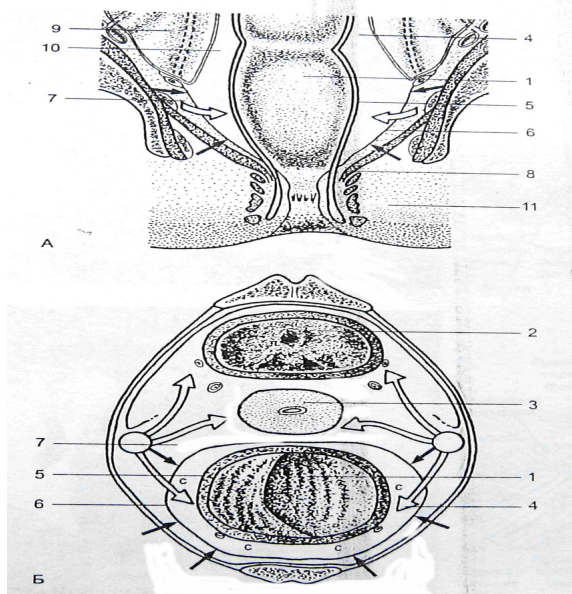


Рис.2. Периректальна фасція [схема по Grabbe E. et al., 1983]

Фронтальний (А) і аксіальний (Б) зрізи малого таза: 1- просвіт прямої кишки; 2- сечовий міхур; 3- матка; 4- периректальна клітковина; 5- м'язова стінка прямої кишки; 6-периректальна фасція; 7- параректальний простір; 8- м'яз, що піднімає задній прохід; 9- черевна порожнина; 10- субперитонеальний простір; 11- ішіоректальні ямки.

Пряма кишка (надампулярна й ампулярна частини) лежить на передній поверхні крижа майже по середній лінії. Її діаметр змінюється від 4 до 7см (на рівні ректосигмоїдної частини поперечник – 3,5-5,0см, верхньоампулярного відділу – 5,5-6,5см, середньоампулярного відділу – 5-7см), довжина не більше 15см. У сагітальній площині ПК утворює відповідно кривизни крижа вигин спочатку в напрямку попереду назад (flexura sacralis), потім позаду наперед (flexura perinealis). Останній вигин відповідає положенню третього кишкового гніта. На тім же рівні ПК робить вигин і у фронтальній площині, і утворює кут, відкритий вправо.

М'язові шари ПК представлені внутрішнім циркулярним шаром і потужним зовнішнім поздовжнім шаром. В ділянці переходу сигмовидної кишки в пряму зовнішній поздовжній м'язовий шар рівномірно розподіляється по всій окружності п.к., а тенії зникають.

На відстані 3-4см від відхідникового отвору кільцеподібні м'язові волокна, що утворюють внутрішній сфінктер (мимовільний), потовщують стінку кишки до 0, 9-1см. На відстані 10см від відхідникового отвору кільцеподібні м'язи утворюють ще одне стовщення стінки за рахунок m. sphincter ani tertias, що утворює мимовільний сфінктер. Внутрішній гладкий м'язовий сфінктер оточений у вигляді кільця зовнішнім сфінктером m. sphincter ani externus (поперечно-смугастий м'яз, що утворює довільний сфінктер (висотою 3см і товщиною 0, 8-1,5см), що складається із трьох частин – глибокої, поверхневої, підшкірної. М'язові волокна підшкірної частини перехрещуються спереду від заднього проходу й прикріплюються до шкіри, що оточує задній прохід. Поверхнева частина зовнішнього сфінктера бере початок від сухожильного центра промежини й прикріплюється до куприка, попереду в чоловіків зливається з цибулинно-печеристим м'язом, а в жінок з м'язом, що стискає піхву. На рівні верхнього краю глибокої частини зовнішнього сфінктера в стінку ПК влітають волокна м'яза, що піднімає задній прохід m. levator ani. Ця частина її називається пуборектальним м'язом, ніжки якого починаються від лобкових кісток і перехрещуються за ПК Пубертатний м'яз, верхній край зовнішнього сфінктера й внутрішній сфінктер утворюють аноректальне кільце [4,5].

Слизувата оболонка ПК в ампулярній частині формує 2-3 поперечні складки, що мають гвинтоподібний хід. У задньому прохідному каналі утвориться 8-10 поздовжніх складок – відхідникові стовпи, основу яких становить гладко м'язова й сполучна тканини. Поглиблення між відхідниковими стовпами (пазухи) утворюють прямокишечно відхідникову лінію. У слизовій оболонці розташовуються одиночні лімфоїдні вузлики й сальні залози. На границі слизуватої оболонки й шкіри є потові залози й волосяні цибулини. У підслизовому шарі є гемороїдальні вени. Біля ПК розташовуються у фасціальній капсулі параректальна клітковина з регіональними лімфатичними вузлами (рис. 3) [6,5, 8].



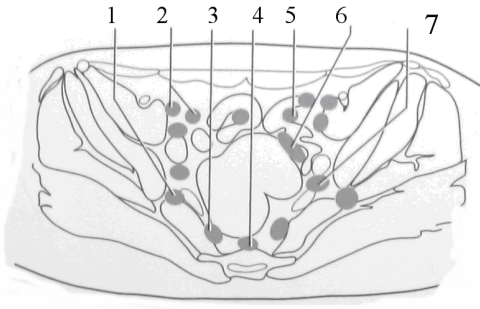


Рис. 3. Лімфатичні вузли на рівні середньоампулярного відділу прямої кишки [схема за Меллер Т.Б., Райф Є., 2009] 1- *nodi lymphatici lumbalis*; 2 - *n. lymphatici iliaci communes*; 3-3- *n. lymphatici rectales*; 4 - *n. lymphatici sacrales*; 5-5- *n. lymphatici iliaci externi* 6 - *n. lymphatici juxtaintestinales*; 7- *n. lymphatici paracolicae*.

Лімфогенне метастазування. Від верхніх 2/3 ПК метастази по лімфатичних шляхах поширюються нагору в лімфовузли, розташовані уздовж верхньої прямокишкової артерії й біля кореня нижніх брижових судин і від них у парааортальні заочеревинні лімфовузли. Від нижньоампулярної частини метастази по лімфатичних шляхах поширюються в параректальні лімфовузли, що лежать по ходу середніх і нижніх прямокишкових артерій і від них у групу гіпогастральних лімфатичних вузлів. Від анального відділу ПК лімфа відтікає в параректальні лімфовузли, розташовані уздовж нижніх прямокишкових артерій і в групу гіпогастральних лімфовузлів, а також паховостегнові лімфовузли [3,4,9].

У нормі лімфатичні вузли на КТ або не видні, або представлені утвореннями м'якотканиної щільності округлої або овальної форми розмірами 1-5мм, які схожі на судини в поперечному й косому перетині [6,7,11].

На комп'ютерних томограмах вивчений стан: 1- прямої кишки; 2-м'язів таза; 3-клітковини навколо прямої кишки; 4-периректальної фасції; 5-лімфовузлів, 6-крижі, 7-матки, 8-піхви, 9-передміхурової залози, 10- насінних пухирців.

При вивченні ПК оцінювалися: товщина стінки до й після роздування її газом; щільність останньої в од.Н; характер контуру: чіткий, нечіткий. При характеристиці м'язів таза вивчали: щільність в од. Н на межі їх із клітковиною; характер контуру: чіткий, не- чіткий. При оцінці клітковини вивчалися: щільність в од. Н на межі з ПК і на середині відстані між ПК і анатомічними утвореннями, що оточують п.к.; наявність у клітковині тяжів від ПК до лімфовузлів і анатомічних утворень. Обчислювався відсоток виявлення периректальної фасції, її товщина й щільність в од. Н. При характеристиці лімфовузлів вивчалися їх: розміри; щільність; кількість; де розташовані; одиночні або у вигляді ланцюжка. При вивченні хрестця оцінювали: щільність кортикальної й губчатої речовини в частині, зверненої до прямої кишки; товщину кортикальної пластинки й чіткість її контуру.

### Результати та їх обговорення

Стан прямої кишки: товщина стінки ПК до роздування повітрям  $5,42 \pm 0,07$  мм, після роздування  $2 \pm 0,046$  мм. Щільність стінки ПК після роздування  $42 \pm 2,5$  од. Н. Зовнішній і внутрішній контур ПК після роздування в 100% рівний і чіткий.

Стан клітковини, що оточує пряму кишку: на рівні нижньоампулярної частини ПК контур кишки попереду зливається з *M. levator ani* (Рис. 4).

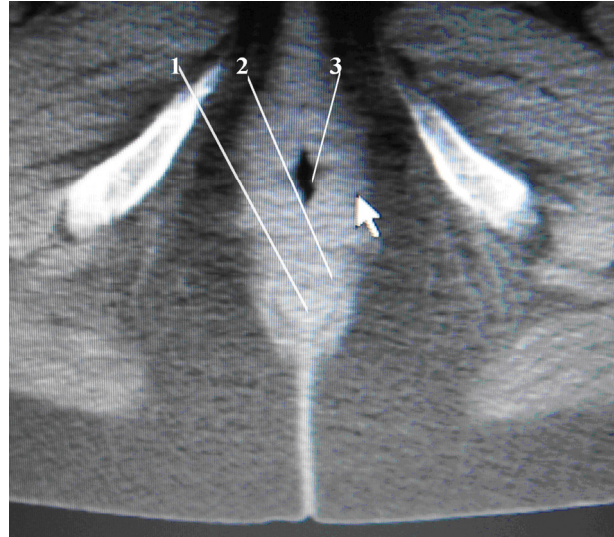


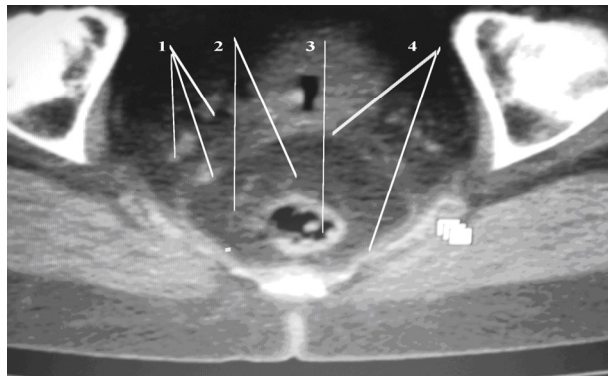
Рис.4. Обстежувана П. 68 років. 1-на рівні нижньоампулярної частини ПК контур кишки попереду зливається з *M. levator ani*. 1-1- пряма кишка; 2 піхва. 3-*M. levator ani*.

Щільність тканини в цій ділянці нерівномірна: в 58,8% ( $+35,7 \pm 4,3$  од. Н) і в 42,2% щільність негативна ( $-12,5 \pm 3,1$  од. Н) Позаду, у просторі між стінкою ПК і шкірною складкою в кишки щільність в 17,6% ( $+40,6$  од. Н) і в 81,2% ( $-66 \pm 6,8$  од. Н). Щільність на середині простору між стінкою ПК і краєм шкірної складки в 52% ( $+20,2 \pm 4,3$  од. Н) і в 47,3% ( $-15,8 \pm 3,0$  од. Н). Тут же в 18,18% є тяжі товщиною до 1 мм при щільності клітковини на їхньому рівні до ( $-54 \pm 17,2$  од. Н).

На рівні середньоампулярної частини попереду щільність тканини в цьому відділі різна: в 25% ( $+35,6 \pm 12,5$  од. Н) і в 75% ( $-44,5 \pm 17,5$  од. Н). На середині простору між передньою стінкою ПК і задньою поверхнею піхви або насінних пухирців в 66,6% щільність ( $+30,6 \pm 6,5$  од. Н) і в 33,4% ( $-41 \pm 22,5$  од. Н). Позаду, у просторі між стінкою ПК і шкірною складкою у кишки щільність в 41,6% ( $+24,6$  од. Н) і в 58,4% ( $-38,1 \pm 13,0$  од. Н). Щільність на середині простору між стінкою ПК і краєм шкірної складки в 33,3% ( $+21,5 \pm 4,3$  од. Н) і в 36,7% ( $-43,8 \pm 11,2$  од. Н). Щільність тканини, що безпосередньо прилягає до стінки ПК праворуч в 100% ( $-75 \pm 10,2$  од. Н), ліворуч в 100% ( $-81,2 \pm 7,1$  од. Н). Щільність клітковини на середині відстані між стінкою ПК і стінкою таза праворуч в 100% ( $-121,5 \pm 9,2$  од. Н), ліворуч в 100% ( $-120,6 \pm 8,9$  од. Н).

На рівні верхньоампулярного відділу щільність тканини, що оточує ПК попереду в 27,2% ( $+30,15 \pm 6,45$  од. Н) і в 72,7% ( $-71,4 \pm 11,35$ ). Позаду щільність в 9,09% ( $+12 \pm 2$  од. Н) і в 90,9% ( $-6,5 \pm 10,5$  од. Н). Праворуч і ліворуч в 100% випадків щільність тка-

нини з мінусом: праворуч  $(-93,3 \pm 7,05 \text{ од. Н})$ , ліворуч  $(-91,35 \pm 5,6 \text{ од. Н})$ .



*Рис.5. Обстежувана П. 68 років. 1-ланцюжок лімфовузлів. 2-тяжі навколо прямої кишки в периректальній клітковині, більше виражені позаду до куприка й попереду; 3-середньоампулярний відділ прямої кишки; 4-периректальна фасція*

Тяжі (рис.5) товщиною до 1мм на тлі клітковини, що оточує ПК на рівні верхньоампулярного відділу позаду, виявлені в 18,18% при щільності тканини на цьому рівні  $(-54 \pm 17,2 \text{ од. Н})$ , праворуч в 31,8% при щільності тканини  $(-57,1 \pm 6,06 \text{ од. Н})$ , ліворуч в 18,8% при щільності тканини  $(-68,2 \pm 9,6 \text{ од. Н})$ . Попереду в 10 обстежених з 22 (в 45,5%) є контакт між стінкою ПК і м'якими тканинами, які оточують попереду п.к.. На рівні середньоампулярного відділу попереду тяжі виявлені в 27,2% при щільності клітковини  $(-40 \pm 11,75 \text{ од. Н.})$  позаду тяжі виявлені в 27,2% при щільності клітковини  $(-55 \pm 5,9 \text{ од. Н.})$ , праворуч в 27,27% при щільності клітковини  $(-48,5 \pm 4,59 \text{ од. Н.})$ , ліворуч в 27,2% при щільності клітковини  $(-56 \pm 4,7 \text{ од. Н.})$ . На рівні верхньоампулярного відділу попереду тяжі виявлені в 18,8% при щільності тканини  $(-81,6 \pm 8,8 \text{ од. Н.})$ , позаду в 27,7% при щільності тканини  $(-52 \pm 6,4 \text{ од. Н.})$ , праворуч у 18,8%  $(-63,6 \pm 17 \text{ од. Н.})$ , ліворуч в 27,7% при щільності тканини  $(-36,0 \pm 9,1 \text{ од. Н.})$ .

Фасцію (рис.5) видно на рівні середньоампулярного відділу в 27,27%, на рівні верхньоампулярного відділу в 13,63% випадків. Товщина фасції  $0,198 \pm 0,028 \text{ см}$  при щільності тканини, на тлі якої виявляється фасція від  $+6 \pm 2,6 \text{ од. Н}$  до  $(-24,0 \pm 9,07 \text{ од. Н.})$ .

Щільність м'язів на рівні прямої кишки на стикку із клітковиною таза: М. levator ani на рівні: нижньоампулярного відділу праворуч  $(+26 \pm 3,1 \text{ од. Н.})$ , ліворуч  $(+21,2 \pm 2,4 \text{ од. Н.})$ ; на рівні середньоампулярного відділу праворуч  $(+32,0 \pm 9,0 \text{ од. Н.})$ , ліворуч  $(+30 \pm 7,0 \text{ од. Н.})$ . Щільність М.obturatoris на рівні: нижньоампулярного відділу праворуч  $(+11,2 \pm 3,1 \text{ од. Н.})$ , ліворуч  $(+11,2 \pm 1,3 \text{ од. Н.})$ ; на рівні середньоампулярного відділу праворуч  $(+22,2 \pm 2,8 \text{ од. Н.})$ , ліворуч  $(+19,8 \pm 3,1 \text{ од. Н.})$ ; верхньоампулярного відділу праворуч  $(+16,5 \pm 5,0 \text{ од. Н.})$ , ліворуч  $(+21,5 \pm 5,5 \text{ од. Н.})$ . М.sosusgeus на рівні: верхньоампулярного відділу праворуч  $(+12,5 \pm 5,0 \text{ од. Н.})$ , ліворуч  $(+11,9 \pm 4,7 \text{ од. Н.})$ ; середньоампулярного відділу праворуч  $(+22,1 \pm 2,8 \text{ од. Н.})$ , ліворуч  $(+14,2 \pm 2,1 \text{ од. Н.})$ ; верхньоампулярного відділу праворуч  $+15,5 \pm 5,0 \text{ од. Н.}$  і ліворуч  $(+14 \pm 5,0 \text{ од. Н.})$ .

Стан лімфовузлів: На нижньоампулярному рівні праворуч і ліворуч лімфовузли виявлені в 9,09%. Кількість – 1-2. Розміри: праворуч  $0,27 \pm 0,02 \text{ см}$ , ліворуч

$0,3 \pm 0,02 \text{ см}$ . Щільність: праворуч  $+13,3 \pm 4 \text{ од. Н.}$ , ліворуч  $+14,3 \pm 4,0 \text{ од. Н.}$  На середньоампулярному рівні праворуч і ліворуч лімфовузли виявлені в 13,6%. Кількість від 2 до 4, в останньому випадку вони розташовувалися у вигляді ланцюжка на рівні середньої частини піхви, а в інших випадках вони розташовувалися в стінці таза. Розміри: праворуч  $0,35 \pm 0,035 \text{ см}$ , ліворуч  $0,3 \pm 0,045 \text{ см}$ . Щільність: праворуч  $+28,55 \pm 8,7 \text{ од. Н.}$ , ліворуч  $+32,6 \pm 6,75 \text{ од. Н.}$  (рис.5).

На верхньоампулярному рівні праворуч і ліворуч лімфовузли виявлені в 27,3% у кількості від 1 до 4, в останньому випадку вони розташовуються у вигляді ланцюжка за кишкою, одиничні розташовуються в стінках таза. Розміри: праворуч  $0,335 \pm 0,029 \text{ см}$ , ліворуч  $0,33 \pm 0,035 \text{ см}$ . Щільність: праворуч  $+26,15 \pm 3,45 \text{ од. Н.}$ , ліворуч  $+25,5 \pm 5,65 \text{ од. Н.}$ .

Стан насінного пухирця й перодміхурової залози: щільність насінного пухирця в частині, що прилягає до прямої кишки праворуч  $+25,6 \pm 3,4 \text{ од. Н.}$ , ліворуч  $+26,5 \pm 3,8 \text{ од. Н.}$  Задній край насінних пухирців нерівний і нечіткий за рахунок тяжів в 60%. Щільність перодміхурової залози на межі із прямою кишкою в середньому  $+28,8 \pm 3,6 \text{ од. Н.}$ , вона неоднорідна в 44% - від  $+17$  до  $+51 \text{ од. Н.}$  Петрифікати виявлені в 33,3% у осіб старших 54 років.

Стан матки й піхви. Щільність матки по задньому краї від  $+24$  до  $+74 \text{ од. Н.}$ , у середньому  $+46,9 \pm 4,3 \text{ од. Н.}$  В 16,6% є нечіткість і нерівність заднього контуру матки. В 8,3% випадків матка контактує із прямою кишкою. Щільність задньої стінки піхви в нижній частині  $+39 \pm 4,04 \text{ од. Н.}$ , у середньої  $+29,7 \pm 3,03 \text{ од. Н.}$  Задній край піхви нечіткий у нижній частині в 25%, у середньому – в 58%.

Стан крижів. Щільність кістки: на рівні нижньоампулярного відділу – кортикальної пластинки  $(+271 \pm 39 \text{ од. Н.})$ , губчастої речовини  $(+51,5 \pm 8 \text{ од. Н.})$ ; середньоампулярного відділу – кортикальної пластинки  $(+205,0 \pm 24,7 \text{ од. Н.})$ , губчастої речовини  $(+120,3 \pm 23,6 \text{ од. Н.})$ ; верхньоампулярного відділу – кортикальної пластинки  $(+220,7 \pm 26,1 \text{ од. Н.})$ , губчастої речовини  $(+99,5 \pm 10,4 \text{ од. Н.})$ . Товщина кортикальної пластинки й нечіткість її контуру (Рис.5): на рівні нижньоампулярного відділу відповідно –  $(0,2 \pm 0,02 \text{ см})$  в 18,1%; середньоампулярного відділу –  $(0,2 \pm 0,024 \text{ см})$  в 18,1%; верхньоампулярного відділу –  $(0,21 \pm 0,021 \text{ см})$  в 40%.

## Висновки

1. Відомості про стан прямої кишки й навколишніх її тканин у нормі, отримані при використанні КТ, дають можливість правильно трактувати зміни в цих структурах при уточненні стадії раку прямої кишки.

2. З огляду на сучасні вимоги до стадіювання злоякісних пухлин для правильної оцінки поширеності пухлинного процесу в прямій кишці та за її межі необхідне проведення КТ дослідження органів малого таза.

## Література

- Бойко В.В., Криворотько І.В. Рак прямої кишки, матки, яєчників, предстатальної залози, тератоидные опухоли малого таза // Международный медицинский журнал. – 2008. – №4. – С.64–71.
- В.В.Бойко, І.В. Криворотько Новые виды комбинированных операций при местно распространенном раке прямой кишки // «Журнал АМН України». – 2008. – №4. – С.665-678.

3. Заремба А. Оперативная проктология. – Рига: Звайгзне, 1982. – 216с.
4. Меллер Т.Б., Райф Э. Атлас секционной анатомии человека на примере КТ- и МРТ – срезов: Том II. Внутренние органы; пер с англ.; под общ. ред. проф Г.Е.Труфанова. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 309с.
5. Оперативная хирургия и топографическая анатомия/ Под ред. В.В. Кованова. – М.: «Медицина», 1978. – 416с.
6. Н.К.Силантьева, А.Ф. Цыб, Б.А. Бердов и др. Компьютерная томография в онкопроктологии – М.: «Медицина», 2007. – 145с.
7. Н.К. Силантьев, Б.А. Бердов, З.Н. Шавладзе, Ю.А. Попова, Т.А. Агабян. Значение компьютерной томографии в изучении рентгеновской анатомии малого таза после комбинированного лечения больных раком прямой кишки // Сибирский онкологический журнал. – №5. – 2009. – С.17-23.
8. С.П. Одарченко, В.І. Півторак, П.Я.Овчаренко. Топографо-анатомічні взаємозв'язки органів малого таза після черевно-анальної резекції прямої кишки // Онкологія. – Т.10. – №1. – 2008. – С.172 – 175.
9. Справочник по онкологии// Под ред. С.А. Шалимова, Ю.А. Гриневича, Д.В.Мясоедова Киев: «Здоровье», 2000. – 560с.
10. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Е.Л. та інш. Рак в Україні. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Злоякісні новоутворення прямої кишки // Бюл. Нац. Канцер реєстру – К., 2008. – №9. – С.25-27.
11. Hodgman C.G. Mac Carty R.L., Wolff D.G. et al. Preoperative staging of rectal carcinoma by computed tomography and 0, 15 T magnetic resonance imaging // Dis. of Colon and Rectum. – 1986. – Vol. 29. – P.446 – 450.
12. Sahani D.V., Kalva S.P., Hamberg et al. Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations // Radiology. – 2005. – Vol 234, № 3. – P. 785– 792.

### Summary

#### COMPUTER AND TOMOGRAPHIC DATA OF THE NORMAL CONDITION OF RECTUM AND ITS SURROUNDING STRUCTURES

V. K. Yugov, A. V. Chernobai

Key words: CT, rectum, dietary fibre, uterus, vagina, prostata gland, seminal vesicles.

The aim of the research was to find out the normal computer-tomograph anatomical picture of the rectum and the surrounding tissues. With the help of CT rectum and surrounding tissues were examined in conditionally healthy 10 men aged 59 and 12 women aged 51. Results of the research. The thickness of rectum wall before inflation is 5,42 mm, after inflation – 2 mm. Solidity of rectum wall +42 u.H. External and internal contours of rectum after inflation are always even. The solidity of cellular tissue at the front and back from rectum was both positive (from +20 to +40 u.H.) and negative (from – 12,5 to – 60 u.H.). On the right and left from rectum the solidity of cellular tissue was within limits from – 75 to – 120 u.H. Strands in cellular tissue 1 mm thick were found in 18-27%, while the perirectal fascia with the thickness up to 0,198 mm in 13%. Solidity of muscles at the level of rectum was from +11 to +32 u.H.. seminal vesicles: +25 u.H., prostatic gland: from +17 to +51 u.H.. The solidity of uterus was +46u.H. and of the back wall of vagina from +29 to +39 u.H., of cortical plate of sacrum +271 u.H., of spondy substance – from +51 to +120 u.H.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine “Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava

*Матеріал надійшов до редакції 02.09.2010 р.*



## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Трач Росоловська С.В., Боднар Я.Я.

УДК 616.379+616.12-008.318]-612.66

### ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ЩУРІВ В ДИНАМІЦІ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Трач Росоловська С.В., Боднар Я.Я.

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського"

*Цель нашего исследования заключалась в анализе возрастных особенностей вегетативной регуляции сердечного ритма крыс при экспериментальном сахарном диабете. Диабет у крыс моделировали путем одноразового интраперитонеального введения стрептозотоцина в дозе 6 мг на 100 г массы тела. В исследовании использовали крыс-самцов двух возрастных групп: 1,5-2 месячных (неполовозрелых) и 5-6 месячных (молодых половозрелых). Изучали вегетативную регуляцию сердечного ритма на 1, 2 и 3 месяцах эксперимента после записи электрокардиограммы (ЭКГ). Этот быстрый неинвазивный метод диагностики используется в клинике и научных исследованиях для раннего выявления нарушений в регуляции сердечного ритма с помощью анализа его вариабельности (ВСР). Так, на 1 месяце эксперимента у крыс обеих возрастных групп отмечали напряжение регуляторных систем, активацию симпатического тонуса, что свидетельствовало об адаптационных возможностях сердца к диабетическим условиям. В последующие этапы исследования (2, 3 месяц) было превалирование парасимпатического тонуса. Эти изменения в автономной регуляции сердечного ритма могут быть первыми признаками ДАНС (диабетической автономной нейропатии сердца). Установлено, что половозрелые крысы обладают лучшими показателями функционирования автономной нервной системы, резервами автономной регуляции и адаптивными возможностями к патологическим условиям.*

Ключевые слова: экспериментальный сахарный диабет, крысы, автономная нервная система, сердечный ритм, возраст.

#### Вступ

Останнім часом проблема адаптації і функціональних порушень серцево-судинної системи при цукровому діабеті (ЦД) увійшла в число актуальних питань сучасної медицини [1, 6, 12]. Хвороба супроводжується посиленням функціональної активності життєво важливих регуляторних систем спрямованих на підтримання гомеостазу організму. Важлива роль у регуляції гомеостазу належить таким гуморальним чинникам як адреналін і норадреналін, а також автономній нервовій системі. З'ясовано, що на початкових стадіях розвитку ЦД рівень адреналіну і норадреналіну в серцевому м'язі значно підвищений, що спричиняє кардіотоксичну дію [9], а зміна скоротливої функції серця пов'язана з порушенням його вегетативної регуляції і є складовою синдрому діабетичної автономної нейропатії (ДАНС) [7]. Ритм скоротливості серця при ДАНС за оцінкою ряду авторів є неоднозначним. Так, Maeda С.У. та інші встановили, що вже на початкових етапах розвитку ЦД в щурів розвивається брадикардія, пов'язана з редукцією роботи синусного вузла і зниженні вагусного тонусу, однак не виключається вплив інших холінергічних чинників [11]. Інші дослідження наводять дані, що і в пізні строки перебігу експериментального цукрового діабету спостерігається вегетативний дисбаланс в сторону симпатикотонії [8]. Поясненням цьому можуть бути неоднозначний підхід до проведення експериментальних досліджень. Більшість із них проведені на тваринах репродуктивного віку, і недостатньо висвітлені особливості веге-

тативної регуляції серця при стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті у статевонезрілих тварин.

Мета дослідження. Встановити і порівняти особливості динаміки варіабельності серцевого ритму при стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті в щурів різних вікових періодів.

#### Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконані на 82 нелінійних щурах-самцях двох вікових періодів: репродуктивного періоду, вік яких 5-6 місяців (маса  $190 \pm 10$  г) і щурах періоду статевого дозрівання (віком 1,5-2 місяці, масою  $90 \pm 10$  г) відповідно до міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) і національних норм з біоетики (I національний конгрес з біоетики, Київ, 2001). ЦД моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину ("Sigma", USA) розчиненого в 0,5 мл 0,1 М цитратного буферу, рН 4,5, із розрахунку 6 мг на 100 г маси тіла. Перед ін'єкцією тварини голодували 6 годин. Щурам контрольної групи, після аналогічного періоду голодування, вводили плацебо (0,5 мл 0,1 М цитратного буферу, рН 4,5). Рівень глюкози крові отриманої з хвостової вени, вимірювали глюкометром Accu-Chek Active (Roche, Germany). Тварин виводили з експерименту при досягненні глюкоземії понад 14,00 ммоль/л.

Експерименти проводилися у шести серіях: три групи статевонезрілих тварин і три групи статевозрілих в кожній (по 6 щурів експериментальних і

6-контрольних). Евтаназію проводили через місяць, два і три місяці після введення стрептозоточину.

Запис та оцифровка сигналу ЕКГ проводились за допомогою комп'ютерного кардіографа «CardioLab SE+» (Харків, Україна) на фоні наркотизації щурів шляхом внутрішньоочеревинного введення розчину "Тіопентал натрію-КМП" у дозі 35 мг/кг. Аналіз серцевого ритму здійснювали на 5-хвилинних безперервних записах кардіоінтервалів за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення до вказаного пристрою. Визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС), моду (Мо, с) – діапазон значень інтервалу R-R, які зустрічаються найчастіше; амплітуду моди (АМо, %) – відносна кількість інтервалів R-R, що визначають моду; варіаційний розмах (ΔХ, с) – різниця між максимальним і мінімальним значеннями тривалості інтервалів R-R; індекс напруги (ІН), що встановлює ступінь централізації керуванням серцевого ритму; індекс вегетативної рівноваги (ІВР = АМо/ΔХ, ум.од.) – характеризує співвідношення між активністю симпатичної і парасимпатичної нервової системи, показник адекватності процесів регуляції (ПАПР = АМо/Мо, ум.од.) – відображає відповідність між активністю симпатичного відділу вегетативної нервової системи і рівнем функціонування синусного вузла, вегетативний показник ритму (ВПР) – за яким оцінюється активність автономного контуру регуляції, а саме участь парасимпатичних впливів на серцевий ритм [2, 3]. Математичний аналіз проводили з використанням методів статистичного аналізу [5].

### Результати та їх обговорення

Із аналізу отриманих даних випливає, що рівень глюкоземії починаючи з першого місяця після введення стрептозоточину у групах статевозрілих і статевонезрілих щурів статистично достовірно не відрізнявся. Тобто, можна вважати, що вплив гіперглікемії на серце піддослідних тварин був приблизно однаковий. Серед статевонезрілих впродовж експерименту загинуло лише 2 тварини у порівнянні з 8 – в групі статевозрілих, що можна пояснити поступовим суттєвим зниженням кількості острівців в підшлунковій залозі і вмісту в них β-клітин в процесі досягання щурами статевої зрілості [4].

Під час перебування тварин в фізіологічних умовах лише в статевонезрілих на другому місяці експерименту в порівнянні з даними першого - відмічено збільшення значення ІН за рахунок як незначного збільшення АМо, так і за рахунок зниження Мо і величини ΔХ, а також збільшення показників ІВР та ВПР. Ці зміни можна пояснити дисфункцією вегетативної нервової системи, зумовленої гормональними впливами в період статевого дозрівання. Так, в щурів-самців тестостерон в плазмі крові починає збільшуватись з п'ятого тижня життя і досягає рівня дорослих тварин у 10 тижневому віці [10]. У подальшому, у тварин контрольної групи, ці показники до третього місяця експерименту залишалися стабільними (табл. 1, 2).

Таблиця 1  
Показники математичного аналізу ритму серця статевонезрілих щурів у динаміці стрептозоточиніндукованого цукрового діабету

Показник	Термін дослідження					
	1 місяць		2 місяць		3 місяць	
	ЦД	Контроль	ЦД	Контроль	ЦД	Контроль
Мо, с	0,1300 ±0,003 1	0,1568 ±0,0031 2	0,1755 ±0,0024 3	0,1442 ±0,0037 4	0,1757 ±0,0015 5	0,1427 ±0,0045 6
АМо, %	44,3 ±3,1 7	28,2 ±1,6 8	47,2 ±2,7 9	36,5 ±1,5 10	44,8 ±2,1 11	37,5 ±1,6 12
ΔХ, с	0,0030 ±0,0003 13	0,0057 ±0,0003 14	0,0038 ±0,0003 15	0,0032 ±0,0002 16	0,0037 ±0,0003 17	0,0033 ±0,0002 18
ЧСС, уд/хв	463 ±11 19	383 ±7 20	342 ±5 21	417 ±11 22	341 ±3 23	422 ±15 24
ІН	59192 ±7628 25	16057 ±1006 26	36592 ±4201 27	40537 ±2815 28	36332 ±4204 29	40731 ±3907 30
ІВР	15,43 ±2,10 31	5,02 ±0,27 32	12,89 ±1,61 33	11,71 ±0,87 34	12,82 ±1,53 35	11,54 ±0,99 36
ВПР	2,67 ±0,30 37	1,14 ±0,07 38	1,53 ±0,11 39	2,22 ±0,12 40	1,60 ±0,12 41	2,15 ±0,16 42
ПАПР	0,341 ±0,020 43	0,179 ±0,009 44	0,268 ±0,016 45	0,252 ±0,008 46	0,254 ±0,012 47	0,263 ±0,015 48

Примітка:  $P_{1-2}<0,001$ ;  $P_{7-8}<0,001$ ;  $P_{13-14}<0,001$ ;  $P_{19-20}<0,001$ ;  $P_{25-26}<0,001$ ;  $P_{31-32}<0,001$ ;  $P_{37-38}<0,001$ ;  $P_{43-44}<0,001$ ;  $P_{1-3}<0,01$ ;  $P_{7-9}>0,05$ ;  $P_{13-15}>0,05$ ;  $P_{19-21}<0,001$ ;  $P_{25-27}<0,05$ ;  $P_{31-33}>0,05$ ;  $P_{37-39}<0,01$ ;  $P_{43-45}<0,02$ ;  $P_{5-6}<0,001$ ;  $P_{11-12}<0,02$ ;  $P_{17-18}>0,05$ ;  $P_{23-24}<0,001$ ;  $P_{29-30}>0,05$ ;  $P_{35-36}>0,05$ ;  $P_{41-42}<0,05$ ;  $P_{47-48}>0,05$ .



Таблиця 2  
Показники математичного аналізу ритму серця статевозрілих щурів в динаміці стрептозотациніндукованого цукрового діабету

Показник	Термін дослідження					
	1 місяць		2 місяць		3 місяць	
	ЦД	Контроль	ЦД	Контроль	ЦД	Контроль
Мо, с	0,1352 ±0,0031 1	0,1513 ±0,0018 2	0,1503 ±0,0060 3	0,1420 ±0,0034 4	0,1508 ±0,0048 5	0,1408 ±0,0034 6
АМо, %	38,3 ±2,1 7	27,8 ±1,9 8	28,8 ±1,6 9	32,2 ±1,0 10	27,5 ±2,3 11	34,3 ±1,1 12
ΔХ, с	0,0033 ±0,0002 13	0,0047 ±0,0003 14	0,0072 ±0,0003 15	0,0043 ±0,0002 16	0,0077 ±0,0003 17	0,0045 ±0,0003 18
ЧСС, уд/хв	445 ±10 19	396 ±4 20	398 ±16 21	422 ±10 22	396 ±13 23	425 ±10 24
ІН	43989 ±4884 25	20642 ±2637 26	13946 ±1784 27	26772 ±2089 28	12333 ±1652 29	27952 ±2514 30
ІВР	11,87 ±1,13 31	6,22 ±0,75 32	4,09 ±0,37 33	7,54 ±0,48 34	3,64 ±0,38 35	7,80 ±0,52 36
ВПР	2,24 ±0,16 37	1,45 ±0,10 38	0,95 ±0,08 39	1,65 ±0,09 40	0,88 ±0,05 41	1,62 ±0,13 42
ПАПР	0,281 ±0,020 43	0,184 ±0,014 44	0,195 ±0,016 45	0,227 ±0,010 46	0,185 ±0,020 47	0,245 ±0,013 48

Примітка:  $P_{1-2}<0,02$ ;  $P_{7-8}<0,01$ ;  $P_{13-14}<0,001$ ;  $P_{19-20}<0,002$ ;  $P_{25-26}<0,002$ ;  $P_{31-32}<0,002$ ;  $P_{37-38}<0,002$ ;  $P_{43-44}<0,001$ ;  $P_{1-3}<0,05$ ;  $P_{7-9}>0,01$ ;  $P_{13-15}<0,001$ ;  $P_{19-21}<0,05$ ;  $P_{25-27}<0,001$ ;  $P_{31-33}<0,001$ ;  $P_{37-39}<0,001$ ;  $P_{43-45}<0,01$ ;  $P_{5-6}>0,05$ ;  $P_{11-12}<0,05$ ;  $P_{17-18}<0,001$ ;  $P_{23-24}>0,05$ ;  $P_{29-30}<0,001$ ;  $P_{35-36}<0,001$ ;  $P_{41-42}<0,001$ ;  $P_{47-48}<0,05$ .

Через місяць від початку відтворення стрептозотацинового ЦД у щурів обох вікових груп зареєстровано прояви синдрому напруження регуляторних систем, що стверджується суттєвими змінами вегетативного балансу, а саме зменшенням парасимпатичних впливів і посиленням симпатичного контролю серцевого ритму. Так, у статевонезрілих щурів на першому місяці експериментального цукрового діабету, порівняно із даними контролю, відмічалось значне збільшення ІН (в 3,7 рази) як за рахунок збільшення АМо на 36,3%, так і за рахунок зниження Мо на 20,6% і показника ΔХ на 42,4%.

У статевозрілих щурів ІН в порівнянні із статевонезрілими був статистично достовірно менший, однак в порівнянні з інтактними щурами того ж віку збільшився в 2 рази (внаслідок більш низької величини АМо, і більш високих значень Мо і ΔХ). Ці дані можуть бути свідченням компенсаторно-приспосувальної реакції серцево-судинної системи до дії патологічного чинника, що проявилася у різкому напруженні регуляторних систем - посиленні симпатичних впливів на серце і вказує на централізацію керування серцевим ритмом, а ступінь збільшення ІН у тварин обох вікових груп свідчить про різну виразність таких адаптаційних реакцій.

Показник адекватності процесів регуляції (ПАПР) в умовах експериментального цукрового діабету збільшився на 34,5% у статевозрілих тварин і на 47,5% у статевонезрілих, що також свідчить про високу мобілізацію компенсаторно-приспосувальних процесів. А зростання таких показників як ВР та ВПР стверджують про активацію симпатичних впливів у діяльності регуляторних механізмів і вказують на напругу адаптації в щурів обох вікових груп. Поряд з цим, зареєстрована тахікардія на цьому терміні дослідження може

бути першим проявом діабетичної автономної нейропатії серця.

Через два місяці після відтворення ЦД у статевозрілих тварин ЧСС знизилась на 10,6%, мода (Мо) зросла на 10%, АМо зменшилась на 24,8%, а показник ΔХ зріс в 2 рази і, відповідно, ІН зменшився на 68%. У статевонезрілих тварин динаміка показників вегетативної регуляції серцевого ритму була дещо інша: ЧСС знизилась на 26,2% (і на 22% була менше інтактних щурів цього ж віку), мода (Мо) зросла на 26%, ІН зменшився на 38,2%. Показники ΔХ і АМо статистично достовірно не змінилися. Таким чином у щурів обох вікових груп, на другому місяці перебігу експериментального ЦД, зареєстровано зниження напруження систем регуляції і підвищення тону парасимпатичного відділу автономної нервової системи, що, зазвичай, свідчить про посилення процесів саморегуляції і активацію діяльності автономного контуру ритму серця.

Отримані дані зниження показників ІН, АМо, ΔХ, а також наявність брадикардії у статевонезрілих щурів на другому місяці перебігу стрептозотациніндукованого ЦД можна розцінювати як відставання в накопиченні резервів компенсації роботи серця за патологічних умов.

На третьому місяці показники кардіоритмограми (ЧСС, Мо, АМо і ΔХ) у тварин обох вікових груп статистично достовірно не відрізнялись від показників отриманих в попередній строк. Однак, в порівнянні з групою контролю того ж віку, показник Мо у статевонезрілих тварин був вище на 23,1%, ЧСС виявилася на 23,8% меншою, АМо вищою на 16,8%. У статевозрілих тварин показники Мо та ЧСС статистично достовірно не відрізнялись від вікової норми, лише АМо була нижче на 24,7%. У статевонезрілих тварин ІН, ІВР та ПАПР статистично достовірно не відрізнялись від групи конт-

ролю, лише ВПР був на 34 % менший. Отримані дані у статевонезрілих тварин імовірно свідчать про порушення в централізації управління ритмом серця, а у статевозрілих щурів – зменшення таких показників, як ВПР на 84 %, ІВР та ІН у 2 рази, ПАПР на 34 %, порівняно із контролем, вказують про зниження активності гуморальної адренергічної ланки і підвищення активності автономного контуру регуляції.

Підсумовуючи отримані дані, можна зазначити, що в щурів обох вікових груп при експериментальному цукровому діабеті зареєстровані порушення в вегетативній регуляції серцевого ритму, які можна оцінити з двох позицій. По-перше, в різні строки розвитку ЦД вони можуть відображати метаболічну адаптацію серця до дії патологічного чинника (приспособлення до гіперглікемії), і по-друге, бути проявом діабетичної автономної нейропатії, для якої властиві також етапні зміни. Так, на першому місяці експериментального ЦД переважав симпатичний тонус автономної нервової системи, і як свідчать показники АМо і ЧСС, цей вплив на серце здійснювався одночасно через нервовий і гуморальний канали. На другому і третьому місяцях спостерігалось зниження активності симпатичної нервової системи, зменшення активності гуморальних адренергічних впливів. Помірне посилення процесів саморегуляції в статевозрілих щурів у цей період досліджу може вказувати на їх кращі адаптаційні можливості до патологічних умов, а у статевонезрілих щурів, на фоні низької ЧСС, зниження даних ІН, ІВР та ПАПР до показників інтактних тварин, вказує на неузгодженість діяльності автономного і центрального контурів регуляції ритмом серця і відображає втрату їх до повноцінної адаптації.

#### Висновки

1. Через місяць від початку моделювання стрептозотокіндукованого цукрового діабету в статевозрілих і статевонезрілих щурів спостерігається активація адренергічного та зменшення холінергічного контролю вегетативної регуляції серцевого ритму і через наступні два-три місяці – зменшення симпатичного і посилення холінергічного.

2. Отриману динаміку змін автономної регуляції серцевої ритму можна розцінити, з одного боку, як індикатор метаболічної адаптації серця до дії гіперглі-

кемії, і з другого – проявом діабетичної автономної нейропатії.

3. Статевозрілим щурам із стрептозотокіндукованим цукровим діабетом, на відміну від статевонезрілих, притаманні більш виражені адаптивні можливості, що підтверджується даними помірного переважання парасимпатичних впливів на другий і третій місяці перебігу патологічного процесу.

4. Доцільно провести морфологічне дослідження холінергічних і адренергічних нервів серця статевонезрілих і статевозрілих щурів в різні терміни експериментального цукрового діабету із з'ясуванням взаємозв'язків між функціональними і структурними змінами.

#### Література

1. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000. 672 с.
2. Баевский Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. – М.: Наука, 1984. – 221с.
3. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестн. аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–87.
4. Баранов В.Г., Соколова И.М., Гаспарян Э.Г. и др. Экспериментальный сахарный диабет. Роль в клинической диабетологии. – Ленинград: Наука, 1983. – 240с.
5. Березовский В.А. Метод ускоренной статистической обработки по константной формуле // Сб. научных трудов. – Фрунзе – 1971, – Т. 78, с.10-13.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М., Медицина, 2000. 632 с.
7. Сергієнко О. О., Урбанович А. М. Діабетична автономна нейропатія серця. – Львів: Атлас, 1999. – 94 с.
8. Структурно-функціональні особливості серця та його провідної системи при розладах ритму і провідності, зумовлених цукровим діабетом: автореф. дисертації на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 "Анатомія" / М.Я. Фурдела. – Тернопіль, 2007. – 20 с.
9. Christensen N. J. Catecholamines and diabetes mellitus // Diabetology. – 1979. – 16, № 4. – P. 221–224.
10. Knorr D. Structure and function of rat testis through pubescence/ Vanha Perttula T., Lipsett M.// Endocrinology. – 1970. V. 86. – P. 1298-1304
11. Maeda C.Y. Autonomic dysfunction in short-term experimental diabetes /Fernandes T.G., Timm H.B., Irigoyen M.C.// Hypertension. – 1995. V. 26 (Part 2). – P. 1000-1004
12. Zimmet P. et al. Global and societal implications of the diabetes epidemic// Nature. – 2001. – 13, № 414 (6865). – P. 782-785

#### Summary

#### AGE PECULIARITIES OF THE HEART RATE AUTONOMOUS CONTROL IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES MELLITUS

S. V. Trach Rosolovska, Ya. Ya. Bodnar

Key words: experimental diabetes mellitus, rats, autonomous nervous system, heart rate, age.

The aim of the research was to analyze age peculiarities of the heart rate autonomous control in rats with experimental diabetes mellitus. The diabetes mellitus in rats was modelled by single streptozotocin administration in dosage 6 mg/100g of rat weight. We used 1,5-2 month (nonmature) and 5-6 month (mature) old male rats. The heart rate autonomous control was examined during 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup> months of the experiment the electrocardiogram (ECG) record. This quick non-invasive diagnostic method is applied in a clinical practice and research for early detection of changes in heart rate autonomous control by means of the analysis of heart rate variability (HRV). We observed that at early stage (during the 1<sup>st</sup> month) of diabetes mellitus in both age groups there were signs of tension of regulatory systems and activation of sympathetic tone which indicates the adaptive response to the diabetic state. Parasympathetic tonus prevailed during the subsequent stages of the research (the 2<sup>nd</sup> and the 3<sup>rd</sup> months). These changes in autonomous control of heart rate may be the first signs of DCAN (diabetic cardiac autonomic neuropathy). It has been revealed that the mature rats are characterized with the best indices of level of the autonomic nervous system functioning, reserves of autonomous regulation and adaptative possibilities to the pathological conditions (diabetes mellitus).

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment " I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University"

Матеріал надійшов до редакції 15.09.2010 р.

## ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

© Іщейкіна Ю.О., Іщейкін К.Є.

УДК 616.12-009.72+616.127-005.8)-036.2:504(477)

### ОСОБЛИВОСТІ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НАСЕЛЕННЯ ЕКОКРИЗОВОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ НА СТЕНОКАРДІЮ ТА ІНФАРКТ МІОКАРДУ

Іщейкіна Ю.О., Іщейкін К.Є.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»

*В статье описанные темпы накопления стенокардии в исследуемой популяции населения Украины, которые изменились в течение последних 20 лет относительно частоты возникновения новых случаев заболевания. В 80-х годах темпы распространения, или накопления, стенокардии были выше темпов заболеваемости, а в 90-х годах этот процесс приобрел обратный характер. Преимущество темпов роста заболеваемости над темпами увеличения распространенности данной патологии свидетельствует о формировании вторичной заболеваемости населения на стенокардию по регрессивному типу. Таким образом, накопленная заболеваемость стенокардией формируется преимущественно за счет новых случаев заболевания. Подобное явление может происходить, в первую очередь, в результате повышенной частоты общей смертности населения, в том числе за счет болезней системы кровообращения. Первая, и вторая причина подчеркивают недостаточную эффективность лечебно – профилактической кардиологической помощи населению. Так же проведенный анализ показал, что за последние 20-25 лет изменился темп частоты возникновения инфаркта миокарда среди данной популяции населения. Если в 80-х годах он составлял 6,1% случаев на год, то в конце 90-х годов – 14,5% случаев на год. В настоящее время уровень первичной заболеваемости на инфаркт миокарда выше, чем в начале 80-х годов, на 93,8%, а в сравнении с серединой 90-х годов – на 47,6%. Динамика как распространенности так и заболеваемости среди населения инфарктом миокарда носит – волнообразный характер. Подобная синхронность динамики разных по природе формирования разновидностей заболеваемости свидетельствует о наличии неблагоприятных исходов частоты возникновения инфаркта миокарда, под которыми прежде всего понимается высокая смертность населения от этой патологии. Также доказано, что стенокардия и инфаркт миокарда – это, в первую очередь, патология мужчин, прежде всего тех, которые проживают в городах.*

Ключевые слова: стенокардия, инфаркт миокарда, заболеваемость, экокризисный регион.

#### Вступ

Аналіз численних літературних джерел [1,2,3] свідчить про те, що стенокардія є достатньо поширеною нозологічною формою серед хвороб системи кровообігу. В структурі серцево-судинної патології населення більшості економічно розвинутих країн світу і, в тому числі, України, вона займає четверте місце, а її питома вага знаходиться в межах 8,0-8,5% [4]. Більшість сучасних вчених вважає інфаркт міокарда одним з найбільш важких та загрозливих для життя ускладнень ішемічної хвороби серця та стенокардії [2,3,5]. Питома вага цієї патології серед населення європейських країн становить 3,4% в структурі серцево-судинної захворюваності [6]. Поряд з цим, інфаркт міокарда займає шосте рангове місце за частотою виникнення серед усіх хвороб системи кровообігу після таких поширених захворювань, як гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні хвороби, стенокардія та інсульт [5,6]. У зв'язку з цим, велими актуальною є мета даної роботи – встановлення сучасних закономірностей формування стенокардії та інфаркту міокарда серед населення екокризисного регіону України.

#### Матеріали та методи дослідження

Особливості частоти виникнення та поширеності стенокардії й інфаркту міокарда досліджувалися у період 1980-2008 роки на моделі Донецької області. Захворюваність мешканців регіону на ці хвороби вивчалася за результатами поглиблених медичних оглядів, проведених у Донецькому обласному кардіологічному диспансері, Донецькому обласному клінічному територіальному медичному об'єднанні, а також за матеріалами щорічних звітів обласного центру медичної статистики і лікувально - профілактичних закладів у 19 містах та 14 сільських районах Донецької області. Оцінювалися рівень, структура і динаміка захворюваності населення на стенокардію та інфаркт міокарду з розрахунком за стандартними методиками відносних (Р) і середніх (М) величин, їх похибок (m), а також ступеня (p) і коефіцієнта достовірності (t) за Стьюдентом. Усі розрахунки були виконані на персональному комп'ютері з використанням ліцензійного пакету прикладних програм Statistica 6.0.

#### Результати та їх обговорення

Результати наших досліджень, наведені на рис.1, свідчать про те, що первинна захворюваність мешка-

нців Донецької області на стенокардію почала прогресивно зростати з другої половини 80-х років.

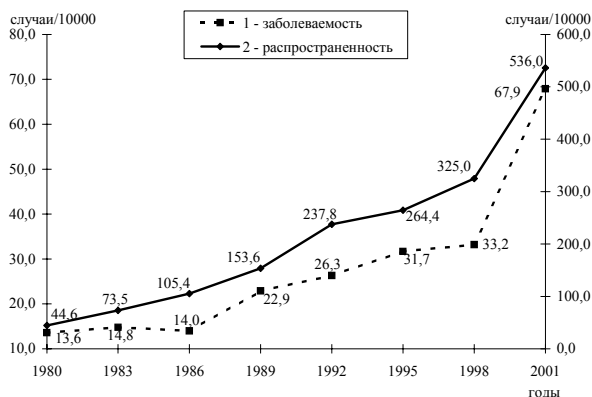


Рис. 1. Динаміка захворюваності населення на стенокардію та її поширеності.

При цьому темп її збільшення до другої половини 90-х років знаходився на рівні 8,6% випадків на рік, а наприкінці 90-х років він стрімко підвищився і став дорівнювати 34,8% випадків на рік. Подібне прогресивне збільшення частоти виникнення стенокардії призвело до того, що її рівень підвищився за останні 15 років у 4,8 рази й сягнув величини 68 випадків на 10000 населення. Цей рівень первинної захворюваності населення на стенокардію є найбільшим за останні 40 років серед популяції Донецької області.

Поширеність серед населення стенокардії змінювалася у часі дещо інакше, ніж частота виникнення цієї патології. Так, розповсюдженість стенокардії серед мешканців екокризового регіону прогресивно і рівномірно збільшувалася на протязі усіх 80-х і першої половини 90-х років з середнім темпом 13,5% випадків на рік і лише наприкінці 90-х років темп поширеності стенокардії, а також частоти її виникнення, різко підвищився і став дорівнювати 21,5% випадків на рік. Такий характер динаміки розповсюдженості стенокардії серед населення призвів до зростання темпів її поширеності за останні 20 років у 12 разів і сягнув найвищого рівня за останні 40 років – 536 випадків на 10 000 населення.

Таким чином, темпи накопичення стенокардії в досліджуваній популяції населення України змінилися на протязі останніх 20 років відносно частоти виникнення нових випадків захворювання. Так, якщо у 80-х років темпи розповсюдження, або накопичення, стенокардії були вище темпів захворюваності (13,55 випадків проти 8,6% випадків на рік), то у 90-х роках цей процес набув зворотнього характеру – темпи збільшення захворюваності (34,8% випадків на рік) почали перевищувати темпи зростання поширеності стенокардії (21,5 випадків на рік). Перевага темпів росту захворюваності над темпами збільшення розповсюдження даної патології свідчить про формування вторинної захворюваності населення на стенокардію (перехідні випадки хвороби) за регресивним типом. Таким чином, накопичена захворюваність формується переважно за рахунок нових випадків захворювання.

Подібне явище може відбуватися, насамперед, внаслідок підвищеної частоти загальної смертності населення, в тому числі за рахунок хвороб системи кровообігу. Проте, можна з впевненістю констатувати, що і перша, і друга причина підкреслюють недостатню ефективність лікувально – профілактичної кардіологічної допомоги населенню.

Таблиця 1  
Рівень захворюваності на стенокардію та її поширеності серед різних контингентів населення Донецького регіону (випадки на 10 тис. мешканців)

Контингент населення	Захворюваність	Поширеність
Міське	37,1±4,0	333,7±15,5
Сільське	24,7±3,0 t=2,5	238,3±16,4 t=4,2
Все населення	34,4±4,5	258,6±14,5

Як свідчать дані, наведені у табл. 1, середній рівень захворюваності мешканців Донецької області на стенокардію знаходиться в межах 34,4±4,5 випадків на 10 000 населення, а її поширеність в даній популяції становить 258,6±14,5 випадків на 10 000 людей. При цьому і частота виникнення стенокардії, і її поширеність серед міського населення значно вище, ніж серед сільського (на 50,2% і 40,0% відповідно). Інакше кажучи, стенокардія – це передусім хвороба міського населення.

В міській субпопуляції екокризового регіону захворюваність на стенокардію чоловіків суттєво вище, ніж жінок (32,4% випадків). В той же час частота виникнення даної патології серед сільського населення обох статей практично однакова. Звертає на себе увагу, що захворюваність на стенокардію міського населення суттєво вище, ніж сільського: чоловіків – на 66,3%, а жінок – на 31,7% (табл.2).

Таблиця 2  
Рівень захворюваності на стенокардію серед жіночого та чоловічого населення Донецького регіону (випадки на 10 тис. мешканців)

Види захворюваності	Чоловіки		Жінки	
	міські	сільські	міські	сільські
Первинна захворюваність	42,9±3,0	25,8±2,0 t=4,8	32,4±2,0 t <sub>1</sub> =2,8	24,6±1,5 t=4,7 t <sub>1</sub> =0,5

Примітки: t – Достовірність розбіжностей між міським та сільським населенням;  
t<sub>1</sub> – достовірність розбіжностей між чоловіками та жінками.

Таким чином, не викликає сумніву, що стенокардія – це, насамперед, патологія міського чоловічого населення і в меншому ступені – міського жіночого.

Результати наших досліджень довели наявність стійких територіальних особливостей захворюваності на стенокардію як чоловіків, так і жінок.



Таблиця 3  
Територіальні розбіжності захворюваності населення на стенокардію в умовах  
Донецького регіону (випадки на 10 тис. мешканців)

Міське населення		Сільське населення		Якісний рівень захворюваності на стенокардію
Міста	Частота випадків, $M \pm m$	Сільські райони	Частота випадків, $M \pm m$	
Донецьк, Артемівськ, Димитров, Макіївка, Маріуполь	46,1 $\pm$ 3,5	Тельманівський, Ясинуватський,	67,6 $\pm$ 8,5	Високий
Дебальцеве, Кировське, Сніжне	36,5 $\pm$ 2,0	Краснолиманський	35,8 $\pm$ 3,0	Вище середнього
Дзержинськ, Єнакієве Краматорськ, Слов'янськ, Добропілля	30,2 $\pm$ 2,0	Красноармейський, Первомайський, Слов'янський, Старобешівський	25,6 $\pm$ 2,5	Середній
Авдіївка, Горлівка, Костянтинівка, Селідове, Торез, Новгородівка, Харцизьк, Шахтарськ	22,2 $\pm$ 3,0	Олександрівський, Волноваський, Володарський, Добропільський, Марінський, Новоазовський	19,5 $\pm$ 1,5	Нижче середнього
Докучаєвськ, Дружківка, Жданівка, Вугледар	12,1 $\pm$ 2,2	Амвросіївський, Великоновоселківський, Шахтарський	11,5 $\pm$ 2,0	Низький

Як видно з табл. 3, захворюваність населення на стенокардію (у випадках на 10 000 мешканців) розподіляється на 5 статистично достовірних якісних рівнів: високий (46,1 $\pm$ 3,5 випадків – у містах і 67,6 $\pm$ 8,5 випадків – у сільських районах), вище середнього (36,5 $\pm$ 2,0 і 35,8 $\pm$ 3,0 випадків відповідно), середній (30,2 $\pm$ 2,0 і 25,6 $\pm$ 2,5 випадків відповідно), нижче середнього (22,2 $\pm$ 3,0 і 19,5 $\pm$ 1,5 випадків), низький (12,1 $\pm$ 2,2 і 11,5 $\pm$ 2,0 випадків). Кожен з цих рівнів захворюваності характерний протягом останніх 20-25 років для міських і сільських субпопуляцій населення, які мешкають у конкретних міських та сільських територіально-селітебних і виробничих анклавах.

За нашою думкою, подібні регіональні відмінності захворюваності населення на стенокардію свідчать про наявність стійких, територіально обумовлених чинників, що детермінують процес виникнення даної патології серед мешканців Донецької області.

Аналіз довгострокових закономірностей частоти виникнення та поширеності інфаркту міокарда в популяції екокризового регіону дозволив отримати наступні результати. Як видно з Рис 2., динаміка захворюваності на інфаркт міокарду має хвилеподібний характер. Так, підйом частоти виникнення інфаркту міокарду почався в першій половині 80-х років минулого сторіччя і завершився на початку 90-х років досягненням максимального рівня за 20 попередніх років у 15,4 випадків на 10 000 населення. У першій половині 90-х років відбувалося активне зниження захворюваності мешканців екокризового регіону на інфаркт міокарду, в результаті чого вона досягла у 1997-1998 роках свого мінімуму у 10,8 випадків на 10 000 населення. У другій половині 90-х років почалося повторне зростання частоти виникнення цієї хвороби, що призвело до досягнення максимуму, характерного для кінця 80-х років і початку 90-х, вже у 2001-2005 роках (15,5-16,3 випадків на 10 000 населення). Інакше говорячи, за останні 20-25 років змінився темп частоти виникнення інфаркту міокарда серед даної популяції населення. Якщо у 80-х роках він становив 6,1% ви-

падків на рік, то наприкінці 90-х років дорівнював 14,5% випадків на рік. В теперішній час рівень первинної захворюваності на інфаркт міокарду вище, ніж на початку 80-х років, на 93,8%, а у порівнянні з серединою 90-х років-на 47,6%.

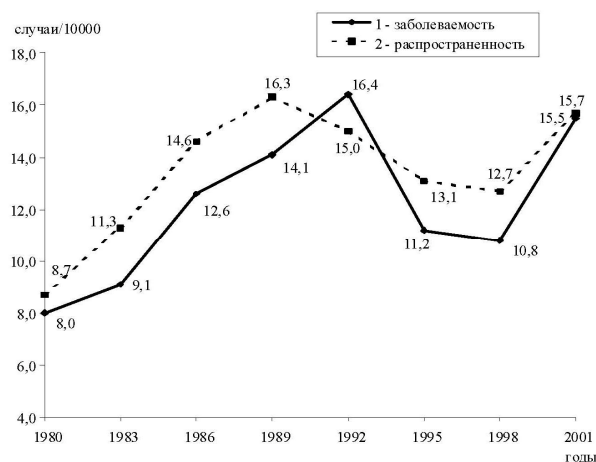


Рис. 2. Динаміка захворюваності та поширеності населення на інфаркт міокарда.

Динаміка поширеності серед населення інфаркту міокарда має характер, аналогічний з такою захворюваності – хвилеподібний. При цьому крива розповсюдженості практично повторює форму кривої захворюваності на інфаркт міокарду (рис.2). Подібна синхронність динаміки різних за природою формування різновидів захворюваності свідчить про наявність несприятливих кінців частоти виникнення інфаркту міокарду, під якими передусім розуміється висока смертність населення від цієї хвороби.

Про високу частоту несприятливих кінців захворюваності мешканців Донецької області на інфаркт міокарду переконливо свідчать порівняльні рівні первинної захворюваності на цю патологію та її поширеності (табл.4).



**Таблиця 4**  
**Рівень захворюваності на інфаркт міокарда та його поширеності серед різних контингентів населення Донецького регіону (випадки на 10 000 мешканців)**

Контингент населення	Захворюваність	Поширеність
Міське	15,1±0,5	15,2±0,4
Сільське	10,2±0,6 t=6,1	10,2±0,5 t=7,8
Все населення	13,4±0,4	14,6±0,5 t <sub>1</sub> =1,9

Примітки: t – Достовірність розбіжностей між міським та сільським населенням;  
t<sub>1</sub> – достовірність розбіжностей між чоловіками та жінками.

Як видно з табл. 4, захворюваність населення на інфаркт міокарду становить 13,4±0,4 випадків на 10 000 мешканців, а поширеність даної хвороби знаходиться в межах 14,6±0,5 випадків на 10 000 населення, тобто рівні цих двох різновидів захворюваності дуже близькі, причому ступінь їх розбіжності коливається на кордоні статистичної недостовірності.

Нами встановлено, що рівень первинної захворюваності на інфаркт міокарду міського населення вище, ніж сільського, на 48%, а його поширеності – на 49% (табл. 4). Захворюваність на інфаркт міокарду міського населення обох статей вище, ніж жіночого. Частота виникнення даної патології в міській субпопуляції вище, ніж у сільській, на 33,3% і на 97,8% більше, ніж у міській жіночій. В той же час захворюваність на інфаркт міокарду сільського чоловічого населення вище, ніж сільського жіночого, на 145,5% та на 48,4% більше, ніж міського жіночого. Частота виникнення цієї хвороби серед жінок на 65,5% вища у містах, ніж у сільській місцевості.

Таким чином, не викликає сумніву, що інфаркт міокарда – це, насамперед, патологія чоловіків, передусім тих, що мешкають у містах (табл.5).

**Таблиця 5**  
**Уровень заболеваемости инфарктом миокарда среди мужского и женского населения Донецкого региона (случаи на 10000 населения)**

Види захворюваності	Чоловіки		Жінки	
	Міські	сільські	Міські	сільські
Первинна захворюваність	18,4±0,4	13,5±0,5 t=7,0	9,1±0,4	5,5±0,3 t=7,2

Примітки: t – достовірність розбіжностей між міським та сільським населенням.

Аналізуючи дані табл.6, необхідно констатувати, що мають місце чітко виражені територіальні розбіжності захворюваності населення на інфаркт міокарда. Так, частота його виникнення серед міського населення розподіляється на 3 рівні, які статистично достовірно розрізняються :високий (18,0±0,6 випадків), вище середнього (14,7±0,7 випадків) і середній (11,6±0,5) випадків на 10 000 мешканців. Інакше говорячи, серед міського населення не спостерігається рівнів захворюваності на інфаркт міокарду, які можна було б оцінювати як нижче середнього, низький та дуже низький. Це свідчить про несприятливу тенденцію розвитку даного виду патології серед популяції міського населення Донецької області, причому є міські агломерації, де показник захворюваності мешканців на інфаркт міокарду стійко підтримується на високому, вище середнього або середньому рівні. Звертає на себе увагу те, що найвища частота виникнення даної хвороби характерна, насамперед, для мешканців великих високоіндустріалізованих міст, а середні рівні захворюваності – для населення малих та середніх мало- індустріалізованих міських анклавів.

**Таблиця 6**  
**Територіальні розбіжності захворюваності населення на інфаркт міокарда в умовах Донецького регіону (випадки на 10 000 мешканців)**

Міське населення		Сільське населення		Якісний рівень захворюваності на інфаркт міокарда
Міста	Частота випадків, M±m	Сільські райони	Частота випадків, M±m	
Донецьк, Краматорськ, Торез, Шахтарськ	18,0±0,6*			Високий
Артемівськ, Єнакієв, Маріуполь, Макіївка, Селідове, Слов'янськ, Горлівка	14,7±0,7*	Мар'їнський, Ясинуватський	12,9±0,6*	Вище середнього
Дебальцеве, Дзержинськ, Добропілля, Дружківка, Костянтинівка, Красноармійськ, Сніжне, Харцизьк	11,6±0,5*	Волноваський, Володарський, Краснолиманський, Старобешівський	9,9±0,4*	Середній
		Тельманівський, Великоновоселківський, Новоазовський, Першотравневий,	8,4±0,4*	Нижче середнього
		Олександрівський, Амвросіївський, Слов'янський,	7,2±0,3*	Низький
		Шахтарський	5,2±0,3*	Дуже низький

Примітка. \* – достовірність розбіжностей між суміжними групами

Як видно з табл.6, захворюваність на інфаркт міокарда сільського населення розподіляється на 5 рівнів, що статистично достовірно розрізняються між собою: вище середнього ( $12,9 \pm 0,6$  випадків), середній ( $9,9 \pm 0,4$  випадків), нижче середнього ( $8,4 \pm 0,4$  випадків), низький ( $7,2 \pm 0,3$  випадків) та дуже низький ( $5,2 \pm 0,3$  випадків на 10 000 мешканців).

Таким чином, можна вважати доведеним, що для сільської субпопуляції екокризового регіону не характерні рівні захворюваності на інфаркт міокарду, які можна було б оцінювати як високі. В той же час, існують сільські селітебні анклавів, де частота виникнення цієї хвороби стійко підтримується в межах певного із зазначених рівнів – від дуже низького до вище середнього (табл.6). Подібне диференціювання захворюваності населення на інфаркт міокарду переконливо свідчить про наявність територіально акцентованих факторів ризику й антиризиків, які визначають рівень даної патології серед мешканців Донецької області.

### Висновки

1. Встановлено, що стенокардія займає 4-е місце в структурі кардіоваскулярної захворюваності населення екокризового регіону (8,2%). Показано, що її рівень підвищився за останні 15-20 років майже у п'ять разів. Доведено, що захворюваність на стенокардію міського населення вище на 50,2 %, ніж сільського, а чоловіків – на 32,4% більше, ніж жінок. Відзначені стійкі територіальні відмінності формування даної патології.

2. Доведено, що питома вага інфаркту міокарду в структурі серцево-судинної патології мешканців Доне-

цької області дорівнює 3,4%, що відповідає 6-му ранговому місцю. Встановлено, що його рівень за останні 20 років збільшився на 93,8%. Показано, що частота виникнення інфаркту міокарда вище на 48,0% серед міського населення, ніж серед сільського, а в чоловічій субпопуляції – на 97,8-145,8% більше, ніж в жіночій. В результаті досліджень встановлені суттєві територіальні розбіжності формування первинної захворюваності на інфаркт міокарда в екокризовому регіоні.

### Література

1. Сафранов Т. А. Здоров'я населення Одещини і фактори довкілля / Т.А. Сафранов, Н.В. Грабко // Екологічний вісник. – 2004. – № 6. – С.10-15.
2. Басюк В.Г. Состояние окружающей среды и уровень здоровья населения Украины до и после аварии на Чернобыльской АЭС / В.Г. Басюк, Б.П. Сучков // Гигиена и санитария. – 1997. – № 5. – С.22-25.
3. Оценка риска влияния факторов окружающей среды на здоровье населения в условиях крупного центра химической промышленности / Ю.П. Тихомиров, М.П. Грачева, Т.В. Бадеева [и др.] // Гигиена и санитария. – 2007. – № 6. – С. 24-25.
4. Агарков В.И. Болезни системы кровообращения среди населения урбанизированного региона / В.И. Агарков, С.В.Грищенко, В.П. Коровина – Донецк: Норд-Пресс, 2004. – 166с.
5. Агарков В.И. Атлас гигиенических характеристик экологической среды Донецкой области / В.И.Агарков, С.В.Грищенко, В.П. Грищенко – Донецк: Донеччина, 2001. – 140с.
6. Білас Б. Соціально-економічні, медичні та екологічні аспекти збереження здоров'я дітей та юнацтва / Б. Білас, Л. Білас // Ліки України. – 1999. – № 12. – С. 16-18.

### Summary

#### STENOCARDIA AND MYOCARDIAL INFARCTION DISEASE INCIDENCE FEATURES IN ECOLOGICALLY CRITICAL REGIONS OF UKRAINE

Y.A Ischeykina, K.E.Ischeykin

Key words: stenocardia, myocardial infarction, disease incidence, environmental crisis in the region

The article describes the accumulation rate of stenocardia among the examined population in Ukraine, which has been changing over a period of the last 20 years as compared to the frequency of new cases of disease. Thus, if in the 80-s the spreading or accumulation rate of stenocardia was higher than the morbidity rate, then in the 90-s this process became reverse. Superiority of morbidity growth rate over the growth of this pathology spreading indicates at the forming of repeated stenocardia morbidity of population by regressive type. Thus, the accumulated morbidity is developing mainly for account of the new disease cases. First of all, such phenomenon can take place as a result of the increased frequency of common mortality of population including circulatory system diseases. The first and the second reason underline insufficient effectiveness of medioprophyllactic cardiological assistance for population.

It was also analyzed that for the last 20-25 years the frequency rate of myocardial infarction has changed among the population in question. In the 80-s it was 6,1% cases per year, then at the end of the 90-s it was 14,5% cases per year. Nowadays the level of primary myocardial infarction morbidity is 93,8% more than at the beginning of the 80-s, and in comparison with the mid 90-s is 47,6% more. Spreading dynamics of myocardial infarction among the population has the same undulating nature as that of morbidity. Such coincidence of dynamics of different kinds of disease according to their forming indicates at the unfavorable clinical outcome of myocardial infarction frequency which implies high mortality level of population. It has also been proved that stenocardia and myocardial infarction are pathologies typical mostly for male residents of cities.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Матеріал надійшов до редакції 07.09.2010 р.

© Руденко Л.А.

УДК:613.62:656.2(477.53)

## ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ПРОВІДНИКІВ ПАСАЖИРСЬКИХ ВАГОНІВ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ СТАНЦІЇ ПОЛТАВА СТГО «ПІВДЕННА ЗАЛІЗНИЦЯ»

Руденко Л.А.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Железнодорожный транспорт в Украине традиционно играет ключевую роль в обеспечении экономического потенциала страны. Перемещение подавляющего количества сырьевых ресурсов, топлива, потребительских товаров и пассажиров осуществляется ресурсами железнодорожного транспорта. Среди профессий подвижного состава пассажирского железнодорожного транспорта проводники составляют наиболее численную группу, но условия их труда и состояния здоровья остаются недостаточно изученными. Статья посвящена оценке показателей заболеваемости среди проводников пассажирских вагонов железнодорожного транспорта. В качестве объекта исследования выбраны проводники пассажирских вагонов станции Полтава СТГО «Південна залізниця». Общий уровень заболеваемости колеблется в пределах 677,7 -- 1021,9 на 1000 работающих. В структуре заболеваемости первое место занимают заболевания органов дыхания (48%), второе -- заболевания костной и мышечной системы (18%), третье -- травмы (10%). В распространенности заболеваний первенство принадлежит заболеваниям органов дыхания -- 349,0±21,0 (на 1000 работающих), на втором месте заболевания костно-мышечной системы -- 129,0±8,0 (на 1000 работающих), травмы составляют 70,0 ± 5,0 (на 1000 работающих). Полученные данные свидетельствуют о возможной связи заболеваемости с профессионально обусловленными факторами, это необходимо учитывать при разработке программ профилактики для проводников пассажирских вагонов.*

Ключевые слова: заболеваемость, проводники железнодорожного транспорта.

Залізничний транспорт відіграє ключову роль в економічному потенціалі країни. Переміщення переважної більшості сировинних ресурсів, палива, споживчих товарів та пасажирів здійснюється ресурсами залізничного транспорту [2,4,5,6].

Якість та виробнича ефективність праці на залізниці залежить від стану та рівня здоров'я працівників. З більш ніж 2300 залізничних професій близько 30% відносяться до категорії несприятливих – пов'язаних з дією на організм 2-3 і більше виробничих чинників [1,2,4,7,8]. Тривала дія шкідливих чинників на організм робітників погіршує стан здоров'я та призводить до виникнення різноманітних захворювань, негативно впливає на виконання робітниками службових обов'язків, знижує безпеку руху поїздів [1,3,4,8,9,10]. Тому основна увага при вивченні умов праці та стану здоров'я працівників на залізничному транспорті приділялась професіям, що безпосередньо забезпечують безпеку руху, і, в першу чергу, членам локомотивних бригад [2,6,8].

Серед професій рухомого складу пасажирського залізничного транспорту проводники складають найбільш численну групу, але умови їх праці та стан здоров'я залишаються недостатньо вивченими [3,4,7,9,10].

Праця проводників потягів пасажирського залізничного сполучення постійно пов'язана з впливом на організм цілого ряду фізичних, хімічних, біологічних, психологічних та інших факторів: різкі зміни температурного режиму, шум та вібрація, запиленість, підвищений рівень мікробної забрудненості повітря та внутрішніх приміщень вагонів, порушення режиму сну та відпочинку, психофізіологічні та нервово-емоційні навантаження, тощо [5,6,7]. Дослідження, що направлені на виявлення закономірностей формування здоров'я

проводників пасажирських вагонів в сучасних умовах під впливом виробничих факторів з метою наукового обґрунтування мало затратних та ефективних заходів по оздоровленню мають велике значення, так як тривалий вплив шкідливих факторів на організм працюючих погіршує стан здоров'я та призводить до виникнення різноманітних захворювань, що негативно впливає на виконання робітниками службових обов'язків [1,3,4,9].

За даними медичної ради Укрзалізниці (2009) працівники залізничного транспорту України найбільш часто хворіють на захворювання серцево-судинної системи та органів дихання. У структурі загальної захворюваності 21,26% припадає на захворювання серцево-судинної системи, 20,51% – на захворювання органів дихання. Головною причиною госпіталізації, інвалідності та смертності працівників залізничного транспорту є серцево-судинна патологія. Збільшилась кількість інсультів з 13,7 випадків на 10 тис. працюючого населення за 2008 рік до 16,13 за 2009 рік.

Дане дослідження направлено на вивчення захворюваності проводників пасажирських вагонів залізничного транспорту з метою розробки гігієнічних заходів щодо зниження даних показників.

У якості об'єкту дослідження були обрані проводники вагонів пасажирського сполучення станції Полтава СТГО «Південна Залізниця». Дослідження проводилося на базі ДЗ «Відділова клінічна лікарня ст. Полтава» СТГО «Південна залізниця» методом суцільної вибірки.

Методи дослідження: санітарно-гігієнічні, медико-статистичні.

Поширеність захворюваності серед проводників вагонів за 5 років (з 2005 р. по 2009 р.) коливається в межах 677,7–1021,0 при середньому значенні

726,0±65,0 на 1000 працюючих. Для порівняння захворюваність всіх працівників Полтавського відділення СТГО «Південна залізниця» становить 617,0 (на 1000 працюючих), а середній рівень захворюваності працівників залізничного транспорту по Україні становить 652,7 (на 1000 працюючих).

Аналіз екстенсивних показників захворюваності провідників пасажирських вагонів залізничного транспорту станції Полтава СТГО «Південна залізниця»

вказує, що найбільшу питому вагу мають захворювання X класу згідно класифікації МКХ-10 (захворювання органів дихання) – 48%. На другому місці – 18% знаходяться захворювання кістково-м'язової системи, на третьому – 10% травми. Питома вага захворювань шкіри – 5%, захворювань системи кровообігу – 4,4%, захворювань органів травлення – 4% , інфекційних захворювань – 3,5%, захворювань сечостатевої системи – 3%.

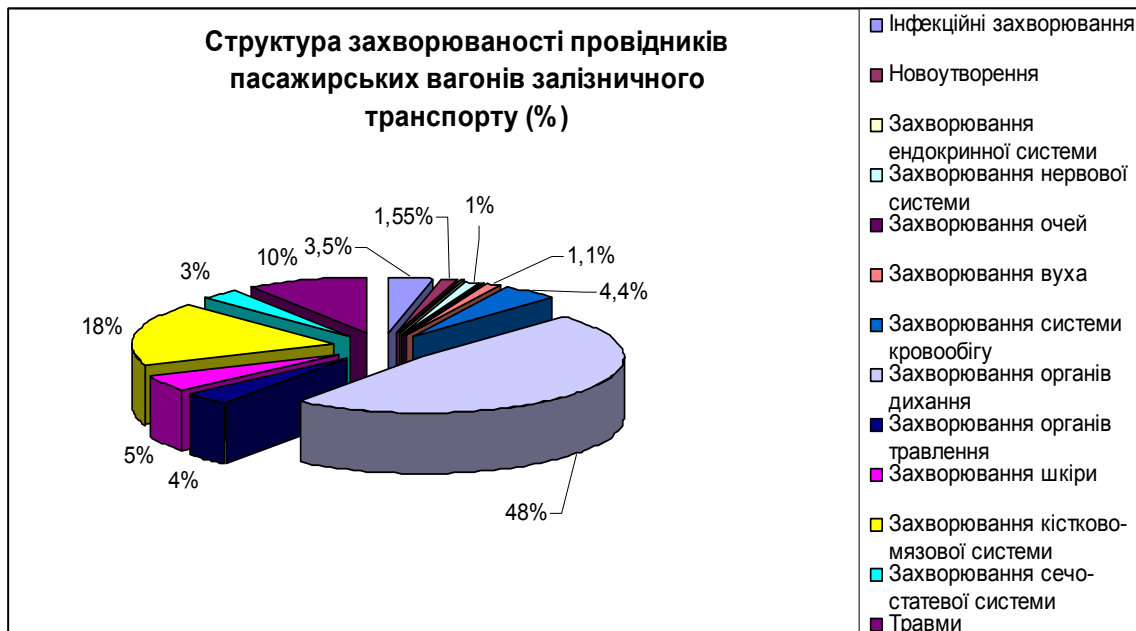
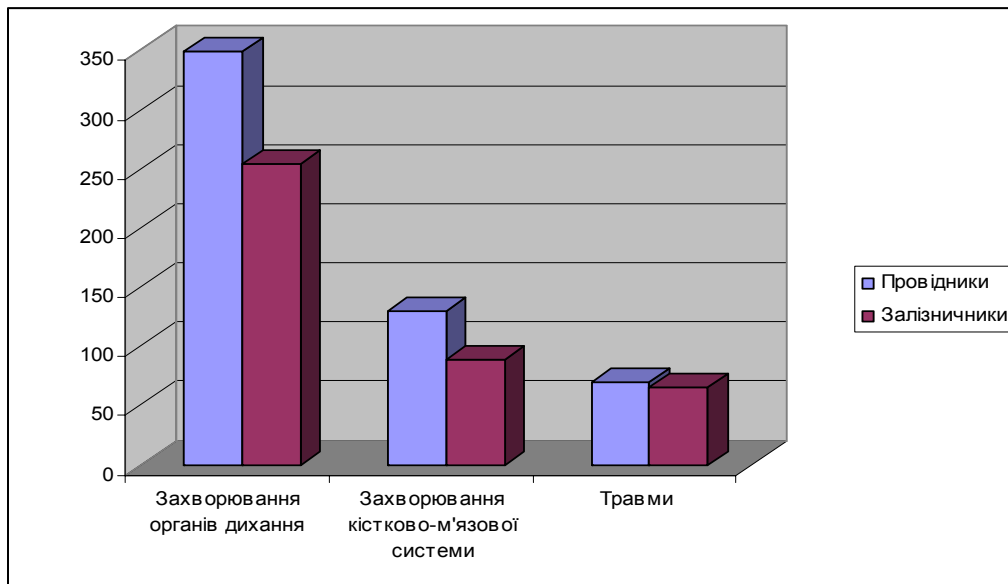


Рис. 1. Структура захворюваності провідників

В поширеності захворювань першість належить захворюванням органів дихання, що складає 349,0±21,0 (на 1000 працюючих), на другому місці за-

хворювання кістково-м'язової системи – 129,0±8,0 (на 1000 працюючих), травми складають 70,0 ± 5,0 (на 1000 працюючих).



Мал. 2. Розповсюдженість найбільш поширених класів захворювань (на 1000 працюючих)

Високий рівень захворювань органів дихання в значній мірі обумовлений специфікою праці провідників (робота в умовах різкої зміни температурного режиму, протяги, постійний контакт з великою кількістю

пасажирів). Ці та інші фактори також обумовлюють високий рівень поширеності захворювань кістково-м'язової системи. Викликають занепокоєння стабільно високі показники травматизму, які займають третє мі-



ще в поширеності захворювань, слід відмітити що близько 90% травм припадає на побутові.

Таким чином, високі показники захворюваності провідників пасажирських вагонів залізничного транспорту ймовірно обумовлені впливом професійних факторів, що необхідно враховувати при складанні галузевої програми профілактики захворювань серед провідників пасажирських вагонів.

### Література

1. Беляева И.В. Состояние здоровья работников железнодорожного транспорта/ И.В.Беляева, О.В. Долгушева, В.А. Нифантов, А.В. Наумкин // Современные аспекты промышленного здравоохранения: материалы научно-практической конференции. - Пермь, 2005. - С. 20-23.
2. Боярчук И.Ф. Руководство по железнодорожной медицине / И.Ф. Боярчук, В.С. Викторов, Д.М. Демина/. -Т.2. - Москва, 1991. - 248-259 с.
3. Долгушева О.В. Изучение общей структуры заболеваемости проводников пассажирских вагонов/ О.В.Долгушева, А.В. Наумкин // Материалы юбилейной научной сессии ПГМА. - Пермь, 2006. - том II. - С. 313-314.
4. Долгушева О.В. Гигиеническая и клиническая оценка состояния здоровья проводников железнодорожного транспорта: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.07 «Гигиена», 14.00.05 «Внутренние болезни» / О.В. Долгушева. - Пермь, 2009. - 20 с.

5. Капцов В.А. Железнодорожная гигиена /Гигиена и санитария. - 2000.- №2.-С. 6-9.
6. Капцов В.А., М.Ф. Вильк. Современные научные проблемы железнодорожной гигиены / В.А. Капцов, М.Ф. Вильк// Медицина труда и промышленная экология.- Москва, 2008.-№ 12.- С. 27-34.
7. Погорельчук Ю.С. Внутрішнє середовище пасажирського вагону і захворюваність провідників залізничного транспорту /Ю.С. Погорельчук, В.Я. Уманський, В.Г. Цуркан/ - Київ, 2008. -40с.
8. Семикоз Е.А. Морфофункциональные показатели здоровья железнодорожников в условиях современного Донбасса /Здоров'я населення: тенденції та прогнози. - 2008. - № 1(5). - 33-35 с.
9. Ухабов В.М. Гигиеническая оценка условий труда и состояния здоровья проводников пассажирских вагонов/ В.М. Ухабов, Н.Н. Малютин, О.В. Долгушева // Материалы научной сессии ПГМА. - Пермь, 2009. - С. 231-233.
10. Цуркан В.Г. Стан вивчення умов праці провідників / Актуальные проблемы транспортной медицины.- 2009. -№9. 61-67 с.

### Summary

ESTIMATION OF DISEASE INCIDENCE INDICES AMONG COACHES' CONDUCTORS OF POLTAVA STATION RAILWAY TRANSPORT BELONGING TO ECONOMIC ASSOCIATION "SOUTH RAILWAY".

L.A. Rudenko

Key words: disease incidence, conductors of railway transport.

Railway transport in Ukraine is the key part for providing with economic potential of the state. The movement of majority of feed resources, fuel, consumer goods and passengers is performed by the resources of railway transport. The conductors are the most numerous group among the represents of professions for movable train of passengers' railway transport but their conditions of work and the health state are insufficiently investigated.

The article is devoted to the estimation of disease incidence indices among coaches' conductors of railway transport. The coaches' conductors of Poltava station railway transport belonging to economic association "South Railway" are the subjects for our investigations.

The general level of disease incidence ranges from 677.7 to 1021.9 for 1000 workers. In the structure of disease incidence the diseases of respiratory organs (48%) keep the first position, the diseases of skeletal and muscular system (18%) keep the second place, and the traumas (10%) keep the third position. According to the prevalence of diseases the first place belongs to the diseases of respiratory organs (349.0±21.0 for 1000 workers), the second place belongs to the diseases of skeletal and muscular system (129.0±8.0 for 1000 workers), and the traumas averages 70.0±5.0 (for 1000 workers).

Received data demonstrate the possible relation of disease incidence with professional conditional factors, which must be taken into account at elaboration of preventive programmes for coaches' conductors.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

*Матеріал надійшов до редакції 3.09.2010 р.*

© Слабкий Г.О., Марков Ю.І.

УДК

## МЕДИЧНЕ ОСНАЩЕННЯ СПЕЦІАЛЬНОГО АВТОМОБІЛЬНОГО ТРАНСПОРТУ

Слабкий Г.О., Марков Ю.І.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, м. Київ,

Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України, м. Київ

*Проведено социологическое исследование врачей скорой медицинской помощи г. Киева. Методом анкетирования исследовано обеспечение машин скорой медицинской помощи необходимыми средствами для оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе. Согласно профессиональному мнению врачей скорой медицинской помощи г. Киева (в зависимости от их производственного стажа и квалификационной категории), обеспеченность машин скорой медицинской помощи необходимым оборудованием для оказания неотложной помощи на догоспитальном этапе (в том числе - осуществления интенсивной терапии) является различной для разных современных средств. В случае с иммобилизацией она достаточна в 74,2-84,8% случаев, и недостаточна в 6,1-23,5% случаев; в случае с обезболиванием в 89,6-97,7% наблюдений она достаточна, а 2,3-8,3% случаев - на ненадлежащем уровне; для защиты дыхательных путей у пациентов она положительна в 64,7-90,3% наблюдений и недостаточна - в 3,2-21,2% случаев; для осуществления оксигенотерапии она достаточна в 63,6-77,0% наблюдений и недостаточна в 22,6-36,4% случаях; для осуществления инфузии пациентам положительна в 78,8-93,5% случаев и недостаточна - в 4,2-15,2% случаев.*

Ключевые слова: Неотложная медицинская помощь, догоспитальный этап, скорая медицинская помощь, условия транспортировки пациентов.

У сучасному світі постійно зростає потреба у підвищенні рівня та якості надання медичної допомоги хворим та постраждалим [4]. Особливе місце і увагу займає організація служби швидкої та невідкладної медичної допомоги як на догоспітальному, так і госпітальному етапах [1]. Рішення даної проблеми полягає в розробці та впровадженні нових, високих медичних технологій і удосконаленні методів та методик надання медичної допомоги на догоспітальному етапі [4].

З кожним роком зростають вимоги до служби швидкої та невідкладної медичної допомоги. З прогресом цивілізації зростає чисельність невідкладних станів, що потребують термінової адекватної медичної допомоги на місці випадку [2]. Це обумовлює високі вимоги до забезпечення спеціального автомобільного транспорту – машин швидкої медичної допомоги (ШМД) необхідним обладнанням та інструментарієм.

Мета дослідження: визначити оснащення машин швидкої медичної допомоги шляхом соціологічного дослідження лікарів різного професійного стажу та різних кваліфікаційних категорій.

### Матеріали і методи дослідження

Досліджували професійну думку лікарів швидкої допомоги щодо організації швидкої та невідкладної медичної допомоги на догоспітальному етапі. Для цього у середині III кварталу 2010 року здійснено анонімне анкетування професіоналів Київської станції ШМД з метою вивчення рівня оснащення бригад та ресурсних можливостей надання екстреної та невідкладної медичної допомоги на догоспітальному етапі. У подальшому анкети підлягали статистичній обробці за допомогою програм STATISTICA 5,0 та Excel XP.

Вивчено 173, заповнені лікарями підстанцій м. Києва анонімні анкети. Серед останніх: 12 (6,9%) – на підстанції (ПС) №1, 14 (8,1%) – на ПС №2, 14 (8,1%) – на ПС №3, 6 (3,5%) – на ПС №4, 8 (4,6%) – на ПС №5, 7 (4,0%) – на ПС №6, 12 (6,9%) – на ПС №7, 12 (6,9%) – на ПС №8, 15 (8,7%) – на ПС №9, 15 (8,7%) – на ПС №10, 15 (8,7%) – на ПС №11, 7 (4,0%) – на ПС №12, 7 (4,0%) – на ПС №14, 15 (8,7%) – на ПС №15, 7 (4,0%) – на ПС №16, 7 (4,0%) – на ПС №17.

Досліджували забезпечення машин ШМД необхідним обладнанням для надання невідкладної допомоги та здійснення інтенсивної терапії на догоспітальному етапі. Для цього враховували професійну думку лікарів ШМД різного професійного стажу та рівня кваліфікації. Вважали найефективнішим таке забезпечення, при якому рятівник може максимально надати допомогу пацієнту при мінімальному використанні ресурсів [3].

Забезпеченість машин ШМД необхідним обладнанням для надання невідкладної допомоги на догоспітальному етапі сучасними засобами імобілізації оцінюють позитивно 84,8±6,2% респондентів (28 спостережень) зі стажем 0-5 років, 84,1±5,5% професіоналів (37 випадків) зі стажем 6-10 років, 76,5±10,3% лікарів (13 випадків) зі стажем 11-15 років, 74,2±7,9% опитуваних (23 спостереження) зі стажем 16-20 років та 81,3±5,6% лікарів (39 випадків) зі стажем 21 і більше років. Негативно оцінюють оснащення спеціального автомобільного транспорту засобами імобілізації відповідно вказаним групам з виробничим стажем 0-5 р. – 9,1±5,0% респондентів (3 випадки), стажем 6-10р. – 13,6±5,2% лікарів (6 спостережень), стажем 11-15р. – 23,5±10,3% професіоналів (4 випадки), зі стажем 16-20р. – 16,1±6,6% опитуваних (5 спостережень), зі стажем 21 і більше років 10,4±4,4% респондентів (5 випадків). Не визначилися з відповіддю – 6,1±4,2% респондентів зі стажем 0-5 років (2 випадки), 2,3±2,2% лікарів зі стажем 6-10 років (1 випадок), жоден із професіоналів зі стажем 11-15 років, 9,7±5,3% опитуваних зі стажем 16-20 років (3 випадки), 8,3±4,0% респондентів (4 випадки) зі стажем 21 і більше років.

Забезпеченість машин ШМД необхідним обладнанням для надання невідкладної допомоги на догоспітальному етапі сучасними засобами імобілізації позитивно оцінюють 75,5±5,9% лікарів (40 спостережень) із вищою кваліфікаційною категорією, 83,9±6,6% респондентів (26 випадків) із першою категорією, 83,8±6,1% респондентів (31 спостереження) із другою категорією, 82,7±5,2% респондентів (43 випадки) із сертифікатом лікаря-спеціаліста. Негативно оцінюють забезпеченість машин ШМД сучасними за-

собами іммобілізації 15,1±4,9% професіоналів (8 спостережень) із вищою кваліфікаційною категорією, 9,7±5,3% респондентів (3 випадки) із першою категорією, 13,5±5,6% лікарів (5 спостережень) із другою категорією, 13,5±4,7% опитуваних (7 випадків) із сертифікатом лікаря-спеціаліста. Серед лікарів з різними кваліфікаційними категоріями не визначилися з відповіддю – 9,4±4,0% респондентів (5 спостережень) із вищою категорією, 6,5±4,4% лікарів (2 випадки) із першою категорією, 2,7±2,7% професіоналів (1 спостереження) із другою категорією та 3,8±2,7% опитуваних (2 випадки) із сертифікатом спеціаліста.

Актуальним є проведення знеболювання на догоспітальному етапі. Позитивно оцінюють можливості проведення знеболювання в машині ШМД 93,9±4,2% респондентів із стажем 0-5 років (31 випадок), 97,7±2,2% лікарів із стажем 6-10 років (43 спостереження), 94,1±5,7% професіоналів із стажем 11-15 років (16 випадків), 96,8±3,2% опитуваних із стажем 16-20 років (30 спостережень), 89,6±4,4% лікарів (43 випадки) зі стажем – 21 і більше років.

Серед лікарів з різними кваліфікаційними категоріями позитивно оцінюють оснащення машин ШМД для проведення знеболювання пацієнтів 92,5±3,6% респондентів (49 спостережень) із вищою категорією, 90,3±5,3% опитуваних (28 випадків) із першою категорією, 97,3±2,7% професіоналів (36 спостережень) із другою категорією та 96,2±2,7% респондентів (50 випадки) із сертифікатом спеціаліста.

Негативно оцінюють можливості проведення знеболювання в машині ШМД 6,1±4,2% лікарів із стажем 0-5 років (2 випадки), 2,3±2,2% опитуваних із стажем 6-10 років (1 випадок), жоден із лікарів зі стажем 11-15 та 16-20 років; 8,3±4,0% респондентів (4 випадки) із стажем – 21 і більше років.

Серед лікарів з різними кваліфікаційними категоріями негативно оцінюють оснащення машин ШМД для проведення знеболювання пацієнтів 5,6±3,2% респондентів (3 спостереження) із вищою категорією, 3,2±3,2% респондентів (1 випадок) із першою категорією, 2,7±2,7% респондентів (1 спостереження) із другою категорією та 3,8±2,7% респондентів (2 випадки) із сертифікатом спеціаліста.

Не визначилися з відповіддю стосовно можливості проведення знеболювання в машині ШМД 5,9±5,7% респондентів із стажем 11-15 років, 3,2±3,2% респондентів із стажем 16-20 років, 2,1±2,1% респондентів із стажем – 21 і більше років (усі зазначені групи – по 1 випадку).

Не визначилися з оцінкою оснащення машин ШМД для проведення знеболювання пацієнтів 1,9±1,9% респондентів (1 спостереження) із вищою категорією, 6,5±4,4% респондентів (2 випадки) із першою категорією.

Позитивно оцінюють можливості захисту дихальних шляхів в машині ШМД 78,8±7,1% респондентів із стажем 0-5 років (26 випадків), 77,3±6,3% лікарів із стажем 6-10 років (34 спостереження), 64,7±11,6% опитуваних із стажем 11-15 років (11 випадків), 90,3±5,3% професіоналів із стажем 16-20 років (28 спостережень) та 85,4±5,1% респондентів (41 випадок) із стажем – 21 і більше років.

Серед лікарів з різними кваліфікаційними категоріями позитивно оцінюють оснащення машин ШМД для здійснення захисту дихальних шляхів пацієнтів

84,9±4,9% респондентів (45 спостережень) із вищою категорією, 77,4±7,5% опитуваних (24 випадки) із першою категорією, 86,5±5,6% професіоналів (32 спостереження) із другою категорією та 75,0±6,0% респондентів (39 випадків) із сертифікатом спеціаліста.

Негативно оцінюють можливості проведення захисту дихальних шляхів в машині ШМД 15,2±6,2% лікарів із стажем 0-5 років (5 випадків), 13,6±5,2% професіоналів із стажем 6-10 років (6 випадків), 17,6±9,2% респондентів із стажем 11-15 років, 3,2±3,2% лікарів (1 випадок) із стажем 16-20 років та 8,3±4,0% респондентів (4 випадки) із стажем – 21 і більше років.

Серед лікарів з різними кваліфікаційними категоріями негативно оцінюють оснащення машин ШМД для здійснення захисту дихальних шляхів пацієнтів 7,5±3,6% респондентів (4 спостереження) із вищою категорією, 3,2±3,2% опитуваних (1 випадок) із першою категорією, 8,1±4,5% професіоналів (3 спостереження) із другою категорією та 21,2±5,7% респондентів (11 випадків) із сертифікатом спеціаліста.

Не визначилися з думкою щодо можливості захисту дихальних шляхів в машині ШМД 6,1±4,2% лікарів із стажем 0-5 років (2 випадки), 9,1±4,3% професіоналів із стажем 6-10 років (4 спостереження), 17,6±9,2% респондентів із стажем 11-15 років (3 випадки), 6,5±4,4% опитуваних із стажем 16-20 років (2 спостереження), 6,3±3,5% професіоналів (3 випадки) із стажем – 21 і більше років.

Серед лікарів з різними кваліфікаційними категоріями не визначилися з оцінкою стосовно оснащення машин ШМД для здійснення захисту дихальних шляхів пацієнтів 7,5±3,6% респондентів (4 спостереження) із вищою категорією, 19,4±7,1% опитуваних (6 випадків) із першою категорією, 5,4±3,7% професіоналів (2 спостереження) із другою категорією та 3,8±2,7% респондентів (2 випадки) із сертифікатом спеціаліста.

Позитивно оцінюють можливості здійснення інфузії у машині ШМД 78,8±7,1% респондентів із стажем 0-5 років (26 випадків), 90,9±4,3% лікарів із стажем 6-10 років (40 спостережень), 82,4±9,2% професіоналів із стажем 11-15 років (14 випадків), 87,1±6,0% опитуваних із стажем 16-20 років (27 спостережень), 91,7±4,0% респондентів (44 випадки) із стажем – 21 і більше років.

Серед лікарів з різними кваліфікаційними категоріями позитивно оцінюють оснащення машин ШМД для здійснення інфузії пацієнтам 88,7±4,4% респондентів (47 спостережень) із вищою категорією, 93,5±4,4% опитуваних (29 випадків) із першою категорією, 91,9±4,5% професіоналів (34 спостережень) із другою категорією та 78,8±5,7% респондентів (41 випадків) із сертифікатом спеціаліста.

Негативно оцінюють можливості проведення інфузії в машині ШМД 15,2±6,2% лікарів із стажем 0-5 років (5 випадків), 9,1±4,3% респондентів із стажем 6-10 років (4 випадки), 5,9±5,7% опитуваних із стажем 11-15 років (1 випадок), 3,2±3,2% професіоналів (1 випадок) із стажем 16-20 років та 4,2±2,9% лікарів (2 випадки) із стажем – 21 і більше років.

Серед лікарів з різними кваліфікаційними категоріями негативно оцінюють оснащення машин ШМД для здійснення інфузії у пацієнтів 3,8±2,6% респондентів (2 спостереження) із вищою категорією, 0% опитуваних (0 випадків) із першою категорією, 8,1±4,5% професіоналів (3 спостереження) із другою категорією та

17,3±5,2% респондентів (9 випадків) із сертифікатом спеціаліста.

Не визначилися стосовно можливості здійснення інфузії у машині ШМД 6,1±4,2% респондентів із стажем 0-5 років (2 спостереження), 11,8±7,8% опитуваних із стажем 11-15 років (2 випадки), 9,7±5,3% лікарів із стажем 16-20 років (3 спостереження), 4,2±2,9% професіоналів (2 випадки) із стажем – 21 і більше років.

Серед лікарів з різними кваліфікаційними категоріями не визначилися з оцінкою стосовно оснащення машин ШМД для здійснення інфузії у машині ШМД пацієнтів 3,8±2,6% респондентів (2 спостереження) із вищою категорією, 6,5±4,4% опитуваних (2 випадки) із першою категорією, 0% професіоналів (жодного спостереження) із другою категорією та 9,6±4,1% респондентів (5 випадків) із сертифікатом спеціаліста.

Забезпеченість машин швидкої медичної допомоги необхідним інструментарієм та обладнанням для проведення інтенсивної терапії на догоспітальному етапі шляхом захисту дихальних шляхів позитивно оцінюють 78,8±7,1% респондентів із стажем 0-5 років (26 випадків), 75,0±6,5% респондентів із стажем 6-10 років (33 спостереження), 82,4±9,2% респондентів із стажем 11-15 років (14 випадків), 87,1±6,0% респондентів із стажем 16-20 років (27 спостережень), 81,3±5,6% респондентів (39 випадків) із стажем – 21 і більше років.

Серед лікарів з різними кваліфікаційними категоріями позитивно оцінюють оснащення машин ШМД для проведення інтенсивної терапії шляхом захисту дихальних шляхів у пацієнтів 81,1±5,4% респондентів (43 спостереження) із вищою категорією, 83,9±6,6% опитуваних (26 випадків) із першою категорією, 86,5±5,6% професіоналів (32 спостереження) із другою категорією та 78,8±5,7% респондентів (41 випадок) із сертифікатом спеціаліста.

Негативно оцінюють забезпеченість машин швидкої медичної допомоги необхідним інструментарієм та обладнанням для проведення інтенсивної терапії на догоспітальному етапі шляхом захисту дихальних шляхів 15,2±6,2% респондентів із стажем 0-5 років (5 випадків), 15,9±5,5% респондентів із стажем 6-10 років (7 спостережень), 17,6±9,2% респондентів із стажем 11-15 років (3 випадки), 6,5±4,4% респондентів із стажем 16-20 років (2 спостереження), 12,5±4,8% респондентів (6 випадків) із стажем – 21 і більше років.

Серед лікарів з різними кваліфікаційними категоріями негативно оцінюють оснащення машин ШМД для проведення інтенсивної терапії шляхом захисту дихальних шляхів у пацієнтів 13,2±4,7% респондентів (7 спостережень) із вищою категорією, 3,2±3,2% опитуваних (1 випадок) із першою категорією, 8,1±4,5% професіоналів (3 спостереження) із другою категорією та 17,3±5,2% респондентів (9 випадків) із сертифікатом спеціаліста.

Не визначено оцінюють забезпеченість машин швидкої медичної допомоги необхідним інструментарієм та обладнанням для проведення інтенсивної терапії на догоспітальному етапі шляхом захисту дихальних шляхів 6,1±4,2% респондентів із стажем 0-5 років (2 випадки), 9,1±4,3% респондентів із стажем 6-10 років (4 спостереження), 0% респондентів із стажем 11-15 років (0 випадків), 6,5±4,4% респондентів із

стажем 16-20 років (2 спостереження), 6,3±3,5% респондентів (3 випадки) із стажем □ 21 і більше років.

Серед лікарів з різними кваліфікаційними категоріями не визначилися з оцінкою стосовно оснащення машин ШМД для здійснення інтенсивної терапії шляхом захисту дихальних шляхів у пацієнтів 5,7±3,2% респондентів (3 спостереження) із вищою категорією, 12,9±4,0% опитуваних (4 випадки) із першою категорією, 5,4±3,7% професіоналів із другою категорією (2 спостереження) та 3,8±2,7% респондентів (2 випадки) із сертифікатом спеціаліста.

Забезпеченість машин швидкої медичної допомоги необхідним обладнанням для проведення інтенсивної терапії на догоспітальному етапі здійсненням оксигенотерапії позитивно оцінюють 66,7±8,2% респондентів із стажем 0-5 років (22 випадки), 63,6±7,3% респондентів із стажем 6-10 років (28 спостережень), 64,7±11,6% респондентів із стажем 11-15 років (11 випадків), 77,4±7,5% респондентів із стажем 16-20 років (24 спостереження), 75,0±6,3% респондентів (36 випадків) із стажем – 21 і більше років.

Негативно оцінюють забезпеченість машин швидкої медичної допомоги необхідним обладнанням для проведення інтенсивної терапії на догоспітальному етапі здійсненням оксигенотерапії 33,3±8,2% респондентів із стажем 0-5 років (11 випадків), 36,4±7,3% респондентів із стажем 6-10 років (16 спостережень), 35,3±11,6% респондентів із стажем 11-15 років (6 випадків), 22,6±7,5% респондентів із стажем 16-20 років (7 спостережень), 25,0±6,3% респондентів (12 випадків) із стажем – 21 і більше років.

Серед лікарів з різними кваліфікаційними категоріями негативно оцінюють оснащення машин ШМД для здійснення оксигенотерапії у пацієнтів 24,5±5,9% респондентів (13 спостережень) із вищою категорією, 29,0±8,2% опитуваних (9 випадків) із першою категорією, 37,8±8,0% професіоналів (14 спостережень) із другою категорією та 30,8±6,4% респондентів (16 випадків) із сертифікатом спеціаліста.

Забезпеченість машин швидкої медичної допомоги необхідним інструментарієм та обладнанням для проведення інтенсивної терапії на догоспітальному етапі шляхом здійснення інфузії позитивно оцінюють 72,7±7,8% респондентів із стажем 0-5 років (24 випадків), 79,5±6,1% лікарів із стажем 6-10 років (35 спостережень), 82,4±9,2% професіоналів із стажем 11-15 років (14 випадків), 96,8±3,2% опитуваних із стажем 16-20 років (30 спостережень), 89,6±4,4% респондентів (43 випадки) із стажем – 21 і більше років.

Серед лікарів з різними кваліфікаційними категоріями позитивно оцінюють оснащення машин ШМД для проведення інтенсивної терапії шляхом здійснення інфузії 90,6±4,0% респондентів (48 спостережень) із вищою категорією, 100±0,0% опитуваних (31 випадок) із першою категорією, 78,4±6,8% професіоналів (29 спостережень) з другою категорією та 73,1±6,2% респондентів (38 випадків) із сертифікатом спеціаліста.

Негативно оцінюють забезпеченість машин швидкої медичної допомоги необхідним обладнанням для проведення інтенсивної терапії на догоспітальному етапі шляхом здійснення інфузії 15,2±6,2% респондентів із стажем 0-5 років (5 випадків), 13,6±5,2% лікарів із стажем 6-10 років (6 спостережень), 5,9±5,7% професіоналів із стажем 11-15 років (1 випадок), 3,2±3,2% опитуваних із стажем 16-20 років (1 спостереження),



6,3±3,5% респондентів (3 випадки) із стажем – 21 і більше років.

Серед лікарів з різними кваліфікаційними категоріями негативно оцінюють оснащення машин ШМД для здійснення інтенсивної інфузійної терапії у пацієнтів 24,5±5,9% респондентів (3 спостережень) із вищою категорією, жоден з опитуваних із першою категорією, 10,8±5,1% професіоналів (4 спостереження) із другою категорією та 17,3±5,2% респондентів (9 випадків) із сертифікатом спеціаліста.

Не визначилися стосовно забезпеченості машин швидкої медичної допомоги необхідним інструментарієм та обладнанням для інтенсивної терапії шляхом здійснення інфузії 12,1±5,7% респондентів із стажем 0-5 років (4 випадки), 6,8±3,8% лікарів зі стажем 6-10 років (3 спостереження), 11,8±7,8% професіоналів із стажем 11-15 років (2 випадки), жоден із опитуваних зі стажем 16-20 років (30 спостережень), 4,2±2,9% респондентів (2 випадки) із стажем – 21 і більше років. Серед лікарів з різними кваліфікаційними категоріями не визначилися з оцінкою стосовно оснащення машин ШМД для здійснення інтенсивної терапії шляхом інфузійної терапії у пацієнтів 3,8±2,6% респондентів (2 спостереження) із вищою категорією, жодний із опитуваних першої категорії, 10,8±5,1% професіоналів із другою категорією (4 спостереження) та 9,6±4,1% респондентів (5 випадків) із сертифікатом спеціаліста.

### Висновки

За професійною думкою лікарів станції швидкої медичної допомоги м. Києва (залежно від їх виробничого стажу та кваліфікаційної категорії), забезпеченість машин ШМД необхідним обладнанням для на-

дання невідкладної допомоги (у тому числі – проведення інтенсивної терапії) на догоспітальному етапі сучасними засобами:

1. Імобілізації є позитивною у 74,2-84,8%, а у 6,1-23,5% випадках – недостатньою.

2. Знеболення у 89,6-97,7% спостережень є достатньою, а у 2,3-8,3% – не на належному рівні.

3. Для захисту дихальних шляхів у пацієнтів є позитивною у 64,7-90,3% та недостатньою – у 3,2-21,2% випадків.

4. Достатньою у 63,6-77,0% спостережень для здійснення оксигенотерапії та недостатньою для неї у 22,6-36,4% випадках.

5. Для здійснення інфузії пацієнтам є позитивним у 78,8-93,5% випадків та недостатнім – у 4,2-15,2% випадках.

### Література

1. Балашов Г.В. Организация оказания скорой и неотложной медицинской помощи населению на догоспитальном этапе в условиях крупных промышленных городов. / Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю "Сучасні аспекти інтенсивної терапії невідкладних станів". Матеріали. 17-18 вересня 2010 р. Запоріжжя, 2010 р. – С. 3-12.
2. Ельяшевський Б., Поважук С.. До нових зустрічей на Галицькому медичному раї! // Медицина неотложных состояний: специализированный научно-практический журнал. – 2008. – №1. – С. 109-112.
3. Мюллер З. Неотложная помощь: справочник практического врача / Зёнке Мюллер; Пер. с нем. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 528 с.
4. Протоколи з надання невідкладної медичної допомоги на догоспітальному етапі / За ред. В.Ф. Москаленка, Г.Г. Рощина. – К.: Фарм Арт, 2001. – 112 с.

### Summary

#### MEDICAL EQUIPMENT OF SPECIAL AUTOMOTIVE TRANSPORT

G.O. Slabkyi, Y.I. Markov

Key Words: emergency care, prehospital phase, ambulance, transport conditions of patients.

A sociological study of ambulance physicians in Kyiv was performed. By means of questionnaire we researched the provision of ambulance vehicles with necessary means to provide medical care at the prehospital stage.

According to the professional opinion of ambulance physicians in Kyiv (depending on their professional experience and qualification category), the provision of ambulance vehicles with necessary equipment for emergency assistance at prehospital stage (including the intensive care) is different for various advanced tools.

As regards the situation with immobilization, it is sufficient in 74,2-84,8% cases, and insufficient in 6,1-23,5% cases; as for anesthesia, it is sufficient in 89,6-97,7% cases, and in 2, 3-8,3% of cases it is at the level of misconduct; as to patients' respiratory tract protection, it is positive in 64,7-90,3% of cases and inadequate in 3,2-21,2% of cases; as for the implementation of oxygen therapy, it is sufficient in 63,6-77,0% of cases and inadequate in 22,6-36,4% cases; as for infusion facilities, they are sufficient in 78,8-93,5% of cases and inadequate - in 4,2-15,2% of cases.

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Study, Kyiv

Ukrainian Institute of Strategic Research of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv

*Матеріал надійшов до редакції 10.11.2010 р.*

## КОРПОРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

© Киреева Т.В., Булахова Е.К.  
УДК 616:211-002-056-08:615 «32»

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ТИГОФАСТ® В ЛЕЧЕНИИ СЕЗОННОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

*Киреева Т.В., Булахова Е.К.*

Днепропетровская государственная медицинская академия, г. Днепропетровск

В Україні, як і в усьому світі, спостерігається стійка тенденція до зростання алергічної патології. Протягом останніх 30 років алергічна захворюваність подвоюється кожне десятиліття. Ще швидше відбувається зростання самого поширеного прояву алергії - сезонного алергічного риніту (САР), яким страждає в середньому кожен третій житель планети. Тривале використання препаратів групи фексофенадину надає можливість контролювати всі симптоми САР – як гістамінзалежні, так і прозапальні негістамінзалежні. Мета роботи – оцінити протиалергічну ефективність препарату Тигофаст® (фексофенадин) у дозі 120 мг за здатністю усувати назальні симптоми сезонного алергічного риніту: чихання, свербіж носоглотки, ринорея, закладеність носа. У дослідження включені 32 хворих САР віком від 22 до 45 років з тривалістю захворювання від 2 до 10 років. На момент початку спостереження основною скаргою були порушення носового дихання, пароксизми чихання, ринорея, свербіж носоглотки і очей. Всі пацієнти протягом дослідження отримували препарат Тигофаст® компанії Ананта Медікеар (Великобританія) в дозі 120 мг 1 раз на добу протягом 6 тижнів. Проводилася щоденна оцінка симптомів захворювання за 4-х бальною шкалою. Сумарний показник симптомів розраховувався шляхом складання індексів окремих симптомів і становив максимально 16 балів. Крім того, фіксувалася потреба в назальних деконгестантах і побічні ефекти препарату Тигофаст®. Результати. Використання препарату Тигофаст® забезпечує швидке зменшення симптомів САР - свербіння, чихання і ринореї. Виражене зменшення назальної обструкції спостерігалось на 3-й тиждень застосування препарату, що дозволило пацієнтам зменшити потребу в деконгестантах вже на 1-й тиждень лікування препаратом Тигофаст®, а до 3-го тижня більшість хворих відмовилося від їх застосування повністю. Результати дослідження підтвердили високу ефективність антигістамінного препарату Тигофаст® в дозі 120 мг для пригнічення назальних симптомів при лікуванні сезонного алергічного риніту, безпеку і хорошу переносимість, відсутність серйозних побічних ефектів, властивих антигістамінним препаратам I та II поколінь, високий комплаєнс лікування, який забезпечений унікальною фармакокінетикою препарату (активний метаболіт, тривалий період напіввиведення, одноразова добова доза).

**Ключові слова:** сезонний алергічний риніт, чихання, ринорея, свербіж носоглотки, лікування, фексофенадин, Тигофаст®

В Украине, как и во всем мире, наблюдается устойчивая тенденция к росту аллергической патологии. В течение последних 30 лет, как показывают опубликованные продолжительные наблюдения, аллергическая заболеваемость удваивается каждое десятилетие. Еще быстрее происходит рост самого распространенного проявления аллергии – аллергического ринита (АР). Алергическим ринитом болеет в среднем каждый третий житель планеты (по данным разных авторов, от 20 до 40 %), причем, за последние 25 лет этот показатель увеличился втрое [5, 6, 9].

Есть данные, что в странах СНГ АР удваивается каждые 3 года. В Украине АР регистрируется у 13%

населения, в т.ч. 3,7 млн (около 8%) страдают сезонным, а 2,3 млн человек (около 5%) круглогодичным АР [7].

По мнению международной ассоциации, занимающиеся вопросами АР (ARIA), глобальность проблемы АР связана не только с ускорением темпов роста заболеваемости, но и с социальными факторами в виде снижения качества жизни, способности к обучению и трудовой деятельности, наносимым экономическим ущербом и реальной опасностью трансформации в бронхиальную астму.

В развитии АР участвуют различные биохимические медиаторы (табл.1) [1].

*Таблица 1.  
Связь между клиническими симптомами, патофизиологическими механизмами и биохимическими медиаторами при аллергическом рините*

Симптомы	Патофизиологический механизм	Медиаторы
Зуд носоглотки	Стимуляция нервных окончаний	Гистамин, простагландины
Заложенность носа	Отек слизистой	Гистамин, кининат, лейкотриены LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub>
Чихание	Стимуляция нервных окончаний	Гистамин, лейкотриены LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub>
Ринорея (обильные водянистые выделения из носа)	Стимуляция секреции слизи	Гистамин – прямое действие и через мускариновый эффект, лейкотриены LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub>

Как видно из табл. 1, гистамин участвует в развитии всех симптомов АР, что делает понятной роль антигистаминных препаратов в лечении этого заболевания.

На протяжении более 65 лет после описания первых антигистаминных препаратов (антегран и неоантегран) [13] не прекращаются поиски «идеальных»

в смысле эффективности и безопасности блокаторов гистаминовых (H) рецепторов. В 1966 году были получены доказательства гетерогенности рецепторов к гистамину и выделены H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-рецепторы [11, 12], позже описаны H<sub>3</sub>-рецепторы гистамина (табл. 2) [10].

Таблица 2. Основные эффекты рецепторов гистамина

Тип рецептора	Эффекты стимуляции
H <sub>1</sub>	Сокращение гладкой мускулатуры, зуд, повышение проницаемости сосудов
H <sub>2</sub>	Желудочная секреция HCl, увеличение секреции слизи, торможение секреции гистамина из базофилов.
H <sub>3</sub>	Торможение высвобождения и синтеза гистамина в нервной системе, торможение передачи возбуждения в симпатической нервной системе

Таким образом, к началу 90-х годов XX века поиск противоаллергических препаратов сосредоточился на H<sub>1</sub>-блокаторах гистамина в направлении высокой их селективности (в отсутствии воздействия на H<sub>2</sub> и H<sub>3</sub>-рецепторы), что позволило сразу уменьшить побочные эффекты, особенно неприятные в плане воздействия на ЦНС. К настоящему времени в арсенале врача уже имеется 3 поколения H<sub>1</sub> блокаторов гистамина: «старые» (I поколение) – седативные (супрастин, диазолин, пипольфен, димедрол и др.), «новые» (II поколение) – неседативные (лоратадин, эбастин, цетиризин, акривастин) и «новейшие» (III поколение) – активные метаболиты препаратов II поколения, не зависящие от метаболитных изменений и связи с ферментными системами, в первую очередь – с цитохромом P<sub>450</sub> (фексофенадин, дезлоратадин, каребастин, левоцетиризин).

Проблема АР широко обсуждалась на заседании 25-го Конгресса Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) в Вене (2006 год), где было принято соглашение EAACI/ARIA, recommending применение антигистаминных препаратов (АГП) II – III поколений всем больным АР (при тяжелом течении дополнительно топические ГКС), а также разработаны требования к современным АГП:

- способность селективно блокировать H<sub>1</sub> – рецепторы;
- отсутствие взаимодействия с другими лекарственными веществами и продуктами питания, а также влияния на интерстициальный транспорт протеинов;
- отсутствие взаимодействия с цитохромом P<sub>450</sub> 3A (CYP 3A);
- отсутствие седативного эффекта и токсических реакций, возможность назначения при сопутствующей патологии;
- быстрота наступления эффекта и длительность действия, позволяющая принимать препарат 1 раз в сутки;
- отсутствие тахифилаксии [2].

Всем вышеперечисленным требованиям в полной мере отвечает фексофенадин – активный метаболит неседативного препарата II поколения терфенадина, лишенный присущего последнему блокирующего действия на K<sup>+</sup>-токи и запаздывания реполяризации желудочков с удлинением интервала QT. То есть, фексофенадин, сохраняя высокую H<sub>1</sub> –блокирующую способность, не имеет аритмогенных кардиотоксических эффектов своего предшественника. Эффективность и безопасность фексофенадина многократно подтверждена разными исследованиями [6, 7, 1, 2, 15, 14].

Однако, гистамин, являясь ведущим медиатором в возникновении симптомов зуда, ринореи и чихания, характерных для САР в начале его развития, утрачи-

вает главную роль при продолжающемся воздействии аллергена, когда основным симптомом, ухудшающим качество жизни, становится блокада носового дыхания (назальная обструкция). Многие исследователи отмечают низкую эффективность H<sub>1</sub> – блокаторов при этом симптоме. Заложенность носа развивается в результате усиления секреции слизи и отека, и главная роль здесь принадлежит уже не гистамину, а эозинофилам и эпителиальным клеткам, выделяющим другие медиаторы и формирующим каскадные реакции иного патогенеза. Вырабатываемые ими цитокины и хемокины обеспечивают персистенцию эозинофилов, их избирательную активацию и продолжительную длительность жизни, дополнительную наработку интерлейкинов (IL-4,-5,-8, GM-GSM) и молекул клеточной адгезии (ICAM-1). Это, в свою очередь, усиливает инфильтрацию слизистой оболочки тучными клетками, базофилами и эозинофилами, запуская новый каскад выброса медиаторов и поддерживая, таким образом, аллергическое воспаление.

Понимание описанных патогенетических особенностей дает ответ на вопрос, почему антигистаминные препараты не избавляют от заложенности носа и почему требуется обычно применение топических ГКС для ликвидации этого симптома.

Учитывая, что в Юго-Восточном регионе Украины наиболее распространен САР, вызванный пылью амброзии и циклохены, экспозиция аллергенов которых превышает 2 месяца (с середины июля до октября), то хотелось бы иметь возможность с помощью длительного применения одного препарата контролировать все симптомы САР-гистаминзависимые и противовоспалительные негистаминзависимые. Такую возможность может предоставить фексофенадин судя по ряду исследований о противовоспалительном его действии [1, 6, 3, 9].

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется несколько препаратов фексофенадина. В сложившихся кризисных экономических условиях врачу приходится давать рекомендации с учетом возможности проведения полного курса лечения при оптимальном соотношении качества препарата, эквивалентного по уровню эффективности и безопасности, с его стоимостью. По нашим наблюдениям, таким критериям соответствует препарат Тигофаст<sup>®</sup>, представленный в Украине компанией «Ананта Медикаер» (Великобритания).

Целью настоящей работы явилась оценка влияния препарата Тигофаст<sup>®</sup> на эффективность лечения САР и, в частности, его влияние на такое проявление аллергического воспаления, как назальная обструкция.

### Материалы и методы

Критерием отбора являлась доказанная этиологически значимая сенсibilизация к пыльце амброзии, циклохены, лебеды, полыни, подсолнечника и луговых злаков.

В исследование не включали больных с назальной обструкцией при искривлении носовой перегородки, хроническом гипертрофическом рините и синусите, полипозе носа и придаточных пазух. В соответствии с указанными критериями были отобраны 32 больных САР (женщин и мужчин) в возрасте от 22 до 45 лет с длительностью заболевания от 2 до 10 лет. На момент начала наблюдения основной жалобой было нарушение носового дыхания (100%), пароксизмы чихания отмечались в 60 % случаев, ринорея – около 70%, зуд носоглотки и глаз около 80 %.

Всем больным проводилась передняя риноскопия (осмотр ЛОР-врача), цитологическое исследование мазков-отпечатков слизистой оболочки носа с подсчетом эозинофилов в назальном секрете, а также риноманометрия на аппарате – риноманометр «MasterScreen Rhino», производитель ERICH JAEGER GmbH (рис.1).



Рис.1. Риноманометр MasterScreen Rhino.Производитель «ERICH JAEGER GmbH» (GERMANY)

### Методика выполнения риноманометрии

Одна половина носа закрывается специальным латексным наконечником, и пациент дышит в маску

прибора на протяжении 1 минуты. Затем закрывается другая половина носа и исследование повторяется. При этом аппарат определяет сколько воздуха проходит через каждую половину носа в отдельности за единицу времени и печатает соответствующий график. В норме через полость носа проходит от 500 до 800 кубических сантиметров воздуха в секунду при стандартном давлении 150 Па (рис.2).



Рис.2. Выполнение риноманометрии

Тигофаст® в дозе 120 мг 1 раз в сутки на протяжении 6 недель получали 32 пациента. Допускалось использование деконгестантов, потребность фиксировалась в «дневниках самонаблюдения» наряду с ежедневной оценкой симптомов заболевания.

Оценка эффективности симптомов выполнялась по 4-балльной шкале: 0 баллов – симптомов нет, 1 – слабо выражены (симптом имеется, но не причиняет беспокойства), 2 – умеренно выражены (причиняет беспокойство, но не влияет на сон и повседневную активность), 3 – сильно выражен (снижение работоспособности и качества жизни за счет нарушения сна и повседневной активности). Суммарный показатель симптомов рассчитывался путем сложения индексов отдельных симптомов и составлял максимально 16 баллов. Кроме того, фиксировалась потребность в назальных деконгестантах и побочные действия препарата Тигофаст®.

### Результаты и их обсуждение

Анализ «дневников самонаблюдения» показал редукцию всех симптомов САР (табл 3.).

Таблица 3.

Оценка симптомов АР при лечении препаратом Тигофаст® (ведение дневника пациентом)

Недели	Чихание	Зуд носоглотки	Ринорея	Заложенность носа	Суммарный показатель	Прием деконгестантов в сутки
0	3	3	4	4	14	6
1	1	2	2	3	8	3
2	1	1	2	2	6	2
3	1	1	1	2	5	1
4	0	0-1	1	2	4	0-1
5	0	0	0-1	1-2	2	0-1
6	0	0	0	1	1	0

Затруднение носового дыхания являлось основным симптомом у всех больных и имело максимальный балл интенсивности. Другие симптомы были незначительно слабее и реже. Деконгестанты до лечения ежедневно употребляли все больные по 5-6 раз в сутки (в том числе ночью).

При лечении препаратом Тигофаст® симптомы зуда и чихания уменьшились уже на 1 неделе лечения, на 2 неделе исчезла или заметно уменьшилась ринорея. Самая слабая динамика в начале лечения отмечалась в отношении назальной обструкции. К концу 1 недели она уменьшилась на 20-25%, на 2 не-

деле – до 40%, на 3 неделе – до 65-70%, на 4 неделе – 78-80%, 5-6 неделях более 90%. Потребность в деконгестантах уменьшилась уже на 1 неделе лечения препаратом Тигофаст®, а к 3 - большинство больных отказалось от их применения полностью.

При объективном осмотре (передней риноскопии) до лечения отмечалась у всех больных отечность слизистой, сужение носовых ходов вплоть до полной обструкции набухшей слизистой и обильным вязким или пенистым белым секретом, цианотично-серый цвет оболочек носовых раковин с характерной пятнистостью (пятна Воячека). После лечения риноскопи-



ческая картина улучшилась за счет исчезновения отека и железистого секрета в носовых ходах, а также уменьшения цианоза слизистых оболочек.

В мазках-отпечатках уменьшилось количество эозинофилов (рис.3), что также подтверждает уменьшение аллергического воспаления.

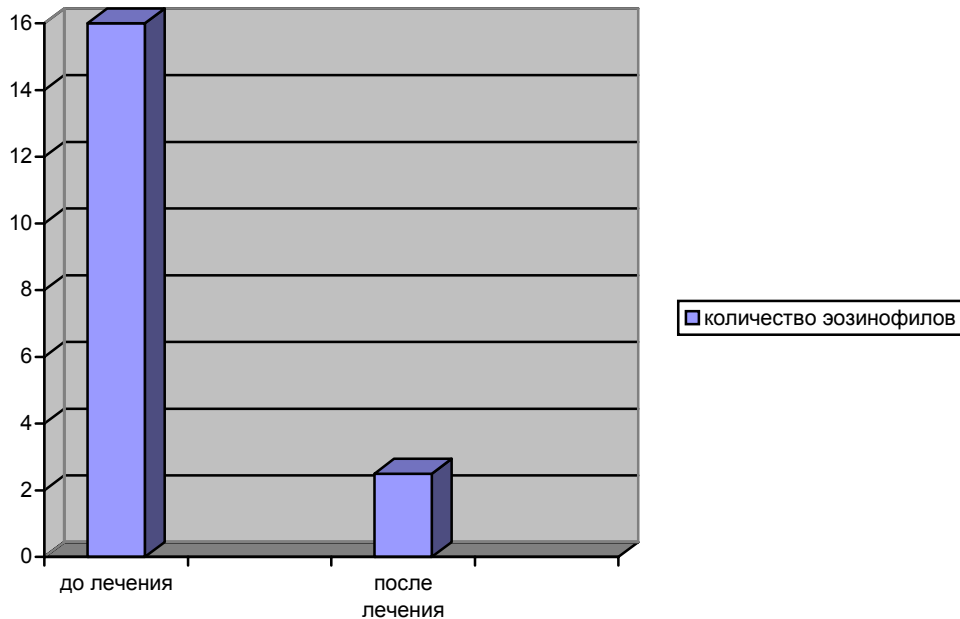


Рис. 3. Количество эозинофилов в назальном секрете

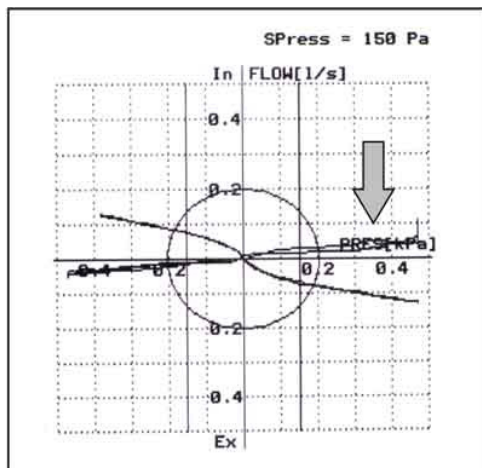


Рис 4 А

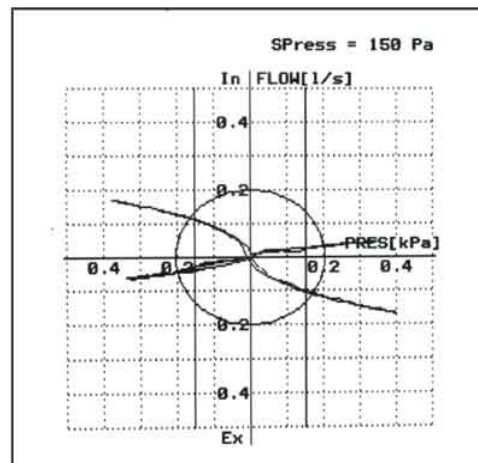


Рис. 4 Б

Рис.4. Примеры измерений у 2х пациентов с нарушением проходимости: А – до возобновления проходимости, Б – после терапии в течение 4-х недель

При риноманометрии после 6 недель лечения показатель увеличился на 27-44% (рис.4).

В группе больных, принимавших препарат Тигофаст® в течение 4 недель, после отмены препарата возобновилась потребность в назальных деконгестантах, но не более 2 раз в сутки. Это дает основание для рекомендации более длительного приема препарата Тигофаст® при обострении, не менее 6 недель. Побочных эффектов при 6-недельном лечении отмечено не было.

Результаты проведенного исследования показали эффективность и хорошую переносимость препарата Тигофаст® в дозе 120 мг 1 раз в день при 6 недельной терапии САР. Положительная динамика симптомов отмечалась с 1 недели и касалась всех симпто-

мов САР, в том числе, назальной обструкции. Это особенно важно при длительном течении САР, характерного для Юго-Востока Украины амброзийного варианта с экспозицией сильнейшего из аллергенов в течение двух и более месяцев.

Полученные данные согласуются с результатами исследований эффективности фексофенадина при круглогодичном АР [12, 13]. Таким образом, наши клинические наблюдения показывают, что препарат Тигофаст® в полной мере соответствует всем параметрам эффективности и безопасности фексофенадина и кроме антигистаминного имеет противовоспалительное действие. Большинство симптомов САР редуцируются на 1 неделе лечения, однако назальная обструкция уменьшается постепенно и требует

для полного устранения не менее 4-6 недельного лечения при невозможности разобщения с аллергеном (элиминации).

### Выводы

«Новейший» антигистаминный препарат III поколения Тигофаст® (фексофенадин), представленный на рынке компанией «Ананта Медикар» (Великобритания), соответствует всем требованиям, которые предъявляются к современным препаратам для лечения аллергии. Это обеспечивается тем, что препарат является активным метаболитом, лишенный побочных действий, которые присущи антигистаминным препаратам предшествующих поколений. Тигофаст® является селективным, неседативным, некардиотоксичным антигистаминным препаратом.

Таким образом, настоящее исследование позволило подтвердить:

- высокую эффективность препарата Тигофаст® в качестве антигистаминного препарата в дозе 120 мг для подавления назальных симптомов при лечении сезонного аллергического ринита;
- безопасность и хорошую переносимость, отсутствие серьезных побочных эффектов, присущих антигистаминным препаратам I и II поколений;
- высокий комплаенс лечения, который обеспечен уникальной фармакокинетикой препарата (активный метаболит, длительный период полувыведения, однократная суточная доза).

### Литература

1. Гуцин И.С. Антигистаминные препараты (пособие для врачей) – М., 2000. – 55 с.
2. Зайков С.В. Едины ли подходы к диагностике и лечению аллергического ринита в Украине и странах ЕС? // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – №2 (07). – С.12-16

3. Зайков С.В. Антигистаминные и неантигистаминные эффекты антигистаминных препаратов // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – №5 (16). – С.16-21
4. Моисеев С.В. Фексофенадин – новый блокатор H<sub>1</sub>-рецепторов // Алергологія – 2001. – № 2 – С.36-39
5. Первый международный алергологический саммит в Украине // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2009 – №4 (23). – С.58-60
6. Пухлик Б.М. Алергический ринит. Поллиноз // Новости медицины и фармации. – 2006. – №05 (187) – С.16-17
7. Пухлик Б.М. Актуальні проблеми алергології в Україні // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2006. – №1. – С.10-12
8. Черняк Б.А., Цатадаева Е.Б., Бобрышева Е.А., Воржева И.И. Эффективность фексофенадина в лечении больных аллергическим круглогодичным ринитом // Алергологія. – 2001. – С. 7-11
9. Чучалин А.Г. Стратегия профилактики аллергии и бронхиальной астмы // Астма.ру. – 2001. – С.2-5
10. Arrang J.M., Garbarg M., Lancelot J.-C. et al. Highly potent and selective ligand for histamine H<sub>3</sub> receptors // Nature-1987. – V.327 – P.117-123
11. Ash A.S.F., Schild H.O. Receptors mediating some actions of histamine // Br. J.Pharmacol. – 1996. – V.27 – P.427-439
12. Black J.W., Duncan W.A., Durant G.J. et al. Definition and antagonism of histamine H<sub>2</sub>-receptors // Nature-1972. – V.236 – P.385-390
13. Halpern B.N. Les antihistaminiques de synthese: essai de chimiotherapie des etats allergiques // Arch. Int. Pharmacodyn Ther., 1942. – V.68. – P.339-345
14. Lawrence M. DuBuske. Клиническое сравнение антагонистов H<sub>1</sub>-рецепторов // Имунология и алергологія. – 1999. – № 1-2. – С.4-8
15. Meeves S.G., Appajosyuba S. Профиль эффективности и безопасности фексофенадина гидрохлорида – уникального лекарственного препарата из группы блокаторов H<sub>1</sub>-рецепторов // Здоров'я України – 2008. – №13-14 – С.39-42

### Summary

#### EFFICIENCY ASSESSMENT OF MEDICAMENT TIGOFAST® IN TREATMENT OF SEASONAL ALLERGIC RHINITIS

T. V. Kireyeva, Ye. K. Bulakhova

Key words: seasonal allergic rhinitis, fexofenadine, Tigofast®

In Ukraine, as well as throughout the world, there is a steady tendency of allergic diseases increase. During last 30 years the incidence of allergic diseases doubles every decade. There is an obvious increase of the most widespread manifestation of allergy - seasonal allergic rhinitis (SAR) which affects on average every third inhabitant of the planet. Prolonged use of drugs of fexofenadine group provides the opportunity to control the symptoms of SAR - such as histamine dependant, as well as proinflammatory non-histamine dependant. The aim of the research was to assess the effectiveness of the drug Tigofast® (fexofenadine) at dose of 120 mg in relieving nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis: sneezing, nasal itching, rhinorrhea, nasal congestion. The research included 32 patients with SAR at the age of 22 to 45 years with disease duration from 2 to 10 years. At the beginning of the observation the main complaint was a violation of nasal breathing, the paroxysms of sneezing, rhinorrhea, itchy nose, throat and eyes. All patients during the study received the drug Tigofast® of company Ananta Medicare (UK) at a daily dose of 120 mg during 6 weeks. Daily evaluation of symptoms on a 4-point scale was performed. The overall rate of symptoms was calculated by adding the indices of individual symptoms and accounted for a maximum of 16 points. In addition, the demand in nasal decongestants and side effects of the drug Tigofast® was recorded. The use of Tigofast® provides rapid decrease in SAR symptoms - itching, sneezing and rhinorrhea. Pronounced decrease of nasal obstruction was observed in the third week of the use of drug, allowing patients to reduce the decongestants need already in the first week of treatment with Tigofast®, and by the third week - most of the patients refused to take the medicine. The research confirmed the high efficiency of antihistamine Tigofast® at dose of 120 mg for suppression of nasal symptoms in the treatment of seasonal allergic rhinitis, safety and high tolerability, no serious side effects inherent to antihistamine drugs I and II generation, high treatment compliance, which is provided by unique pharmacokinetics of the drug (active metabolite, long half-life, single daily dose).

Ministry of Public Health of Ukraine

Dnipropetrovsk State Medical Academy, Dnipropetrovsk

Матеріал надійшов до редакції 04.11.2010 р.

© Курята А.В., Караванская И.Л.  
УДК 616.120008.331.10085.225.2

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАМИПРИЛА НА УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ВЫРАЖЕННОСТЬ ПРОТЕИНУРИИ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ ПОЧЕК (ХБП) II СТАДИИ

Курята А.В., Караванская И.Л.

Днепропетровская государственная медицинская академия, г. Днепропетровск

*Неухильне збільшення хронічної хвороби нирок (ХХН) спостерігається у всіх країнах світу і досягає розмірів епідемії. Виявлення механізмів посилення ХХН дало можливість розробки нових підходів до лікування таких пацієнтів. Грамотний підбір ренопротекторної терапії є предиктором більш сприятливого перебігу захворювання нирок у майбутньому. Мета роботи – оцінити ефективність антигіпертензивної терапії з використанням раміприлу у хворих з артеріальною гіпертензією, зумовленою ХХН II стадії (ШКФ 60-89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) та її вплив на рівень добової протеїнурії та функціональний стан нирок. У дослідження було включено 30 хворих (14 чоловіків та 16 жінок) віком від 18 до 50 років з ХХН II стадії, які на фоні базисної терапії отримували препарат Кардіприл® (раміприл) компанії Ананта Медікеар (Великобританія). Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб. Тривалість дослідження - 4 тижні. Усім хворим проводили вимірювання АТ за методом Короткова, частоту серцевих скорочень, загальноклінічні лабораторні дослідження, визначали добову протеїнурію, розраховували ШКФ за формулою Cockcroft - Gault, виконували ЕКГ у 12 відведеннях. Результати. Використання Кардіприлу® (раміприл) забезпечує досягнення цільового рівня АТ у 76,6% хворих з ХХН II стадії при середній дозі 3,7 ± 0,5 мг / добу на тлі гарної переносимості та безпеки препарату. Відзначено нефропротекторний ефект, що виражається в зменшенні рівня добової протеїнурії при стабільному рівні креатиніну в сироватці крові. Результати дослідження підтверджують доцільність використання у даній категорії пацієнтів інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту, зокрема препарату Кардіприл® (раміприл) компанії Ананта Медікеар (Великобританія).*

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, артеріальний тиск, протеїнурія, ренопротекція, раміприл.

В конце 2004г. в мире зарегистрировано 1783000 больных с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), из которых 1371000 (77%) получали лечение диализом и 412000 (23%) перенесли трансплантацию почки [15]. Увеличение количества больных, которых нуждаются в дорогой заместительной терапии, привело к возникновению серьезных экономических и организационных проблем в большинстве стран мира [1, 5]. Изучение патогенетических механизмов прогрессирования ХБП дало возможность установить цепь причин ухудшения функции почек – это артериальная гипертензия (АГ), протеинурия, сахарный диабет (СД), повышение уровня креатинина и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2, 3, 4, 6, 15]. Выявление механизма усугубления ХБП дало возможность разработки новых подходов к лечению таких больных с использованием медикаментозной и немедикаментозной терапии, что обусловило уменьшение частоты осложнений и скорости прогрессирования ХБП и, таким образом, способствовало удлинению додиализного периода и, соответственно, существенному уменьшению финансовых затрат общества [1].

Адекватная антигипертензивная терапия может замедлять и отдалять время наступления хронической почечной недостаточности (ХПН) [2]. Помимо снижения артериального давления (АД), большое значение для предупреждения нефросклероза имеет устранение внутриклубочковой гипертензии. Антигипертензивные препараты, способные уменьшать внутриклубочковую гипертензию, оказывают более существенное нефропротекторное действие, чем те, которые не влияют на внутриклубочковую гипертензию [6, 9]. По некоторым наблюдениям функция почек

на фоне антигипертензивной терапии более стабильна у тех больных, у которых в первые дни лечения антигипертензивными средствами происходит снижение внутриклубочкового давления, что клинически проявляется переходящим уменьшением скорости клубочковой фильтрации [4]. Уменьшение протеинурии также оказывает ренопротекторное действие [2, 11, 17]. Ухудшение функции почек происходит быстрее у больных с выраженной протеинурией. Напротив, её уменьшение в начале антигипертензивной терапии является предиктором более благоприятного течения заболевания почек в дальнейшем [9, 11].

Протеинурия является наиболее значимым фактором, изменяющим механизмы, регулирующие зависимость изменений почечного кровотока и клубочковой фильтрации от колебаний артериального давления. Снижение протеинурии независимо от изменения артериального давления в первые 6 месяцев терапии линейно взаимосвязано с уровнем длительной почечной протекции: каждые 50% снижения суточной альбуминурии приводят к снижению на 45% риска развития почечной недостаточности [2].

Лечение АГ у больных с заболеванием почек значительно отличается от общепринятой терапии при повышении АД [5, 6]. Все классы препаратов, обычно используемые для терапии артериальной гипертензии, приемлемы для таких больных [7]. Однако после развития ХПН риск побочных эффектов становится особенно высоким. С одной стороны, это обусловлено накоплением препаратов в циркулирующей крови из-за нарушения их элиминации (в тех случаях, когда препарат выводится в основном почками) [6], с другой стороны, антигипертензивная терапия может усугублять ХПН в связи с гемодинами-

ческим действием препаратов: уменьшением объема циркулирующей крови, снижением АД, ухудшением почечной гемодинамики [5, 6, 7]. Это диктует необходимость соблюдения особой осторожности при лечении таких больных [7].

Одной из приоритетных групп антигипертензивных средств являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), в основе антигипертензивного действия которых, лежит их способность подавлять активность АПФ (или кининазы II) и, таким образом, одновременно влиять на функциональную активность ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем [2, 6, 14, 17]. Тормозя активность АПФ, ингибиторы АПФ уменьшают образование ангиотензина II и в итоге ослабляют основные сердечно-сосудистые эффекты активации ренин-ангиотензиновой системы, в том числе артериальную вазоконстрикцию и секрецию альдостерона [6, 9, 16]. Ингибиторы АПФ оказывают выраженное нефропротекторное действие у больных с заболеваниями почек и артериальной гипертензией, что является уменьшением протеинурии и замедлением снижения скорости клубочковой фильтрации, а также более поздними морфологическими изменениями [2, 6]. Основным механизмом защиты почек при лечении ИАПФ – снижение гидростатического давления в клубочках, обусловленное уменьшением тонуса эфферентной артериолы [3, 6]. Это предотвращает гиперфильтрацию белка и появление морфологических изменений, обусловленных внутриклубочковой гипертензией. Тонус афферентной артериолы также уменьшается, хотя и в меньшей степени, чем эфферентной. Благодаря дилатации приводящих сосудов под влиянием ИАПФ почечный кровоток не ухудшается, несмотря на снижение системного АД и значительно снижается экскреция белка с мочой [10, 11, 12, 14]. Достигнутый ренопротекторный эффект ИАПФ сохраняется длительно (годы) при продолжении их приема [2].

В группу ИАПФ входит большое количество препаратов, которые существенно различаются по фармакокинетическим и фармакодинамическим характеристикам. Одним из клинических перспективных ИАПФ является рамиприл. Результаты исследований данного препарата по влиянию на АД продемонстрировали эффективное снижение артериального давления, микроальбуминурии. Полученные данные свидетельствуют о нефро-протекторном эффекте рамиприла (исследование HOPE; MICRO-HOPE; REIN), связанном со снижением внутриклубочковой гипертензии, увеличением скорости клубочковой фильтрации, выделением натрия и снижением калия, ростом общего диуреза [5, 13]. ИАПФ следует отдавать предпочтение перед бета-блокаторами и дигидропиридиновыми антагонистами кальция (исследования AASK) [5, 10, 11, 12, 13].

### Цель работы

Оценить эффективность антигипертензивной терапии с использованием рамиприла у больных с артериальной гипертензией, обусловленной ХБП II стадии (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и его влияние на уровень суточной протеинурии и функциональное состояние почек.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 30 больных (14 мужчин и 16 женщин), в возрасте от 18 до 50 лет (средний 34,2 ± 2,34 года) с ХБП II стадии (хронический пиелонефрит был выявлен у 12 пациентов (39,96%), хронический гломерулонефрит соответственно у 10 (33,3%), СД 2-го типа – у 5 (16,65%), поликистоз почек – у 3 (9,99%)), со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) в диапазоне 60-90 мл/мин (средний уровень СКФ 66,02 ± 1,35 мл/мин). Диагноз ХБП и стадия заболевания устанавливались согласно классификации утверждённой на II национальном съезде нефрологов Украины (Харьков, 23-24 сентября 2005 г.) и связанных с этим изменений введения реестров (приказа МОЗ и АМН Украины № 43/454 от 10.07.2006г.) [7,8]. Критериями включения в исследование служили: наличие верифицированной АГ >= 140/90 мм.рт.ст., протеинурии > 300 мг/сут < 3,5 г/сут, СКФ >60<90 мл/мин, уровень гемоглобина >= 110 г/л.

Критерии исключения: гиперчувствительность к рамиприлу или другим ингибиторам АПФ; острый инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 мес.; тяжелая, не поддающаяся лечению гипертензия (диастолическое АД >110 мм рт.ст. и/или систолическое АД >=180 мм рт.ст.); выраженная сердечная недостаточность (по NYHA III-IV функциональный класс); обструктивная уропатия; инсулинзависимый сахарный диабет; опухоли; нарушение функции печени, повышение уровня трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2 раза; гиперкалиемия; подтвержденная или возможная беременность; кормление грудью.

С антигипертензивной и нефропротекторной целью в терапию пациентам включали рамиприл (Кардиприл®, Ананта Медикаер, Великобритания) в капсулах по 2,5 мг однократно, утром, натощак. Дозу увеличивали до 5 мг в сутки под контролем АД при неэффективной терапии, через 2 недели дополнительно комбинировали с гидрохлортиазидом в дозе 12,5 – 25 мг/сут утром. Срок наблюдения составил 4 недели; критерием эффективности считали достижение цифр АД <= 130/ 80 мм.рт.ст., рекомендованный для больных с ХБП при уровне суточной протеинурии < 1 г/сут и АД <= 125/75 мм.рт.ст. при уровне суточной протеинурии > 1 г/сут. [1].

Если пациент до включения в исследование получал ИАПФ, его переводили на Кардиприл® (рамиприл) через 2-3 суток «wash-out» периода. В случае отсутствия достижения целевых цифр АД на фоне ранее назначенной антигипертензивной терапии (диуретики 29,9% блокаторы медленных кальциевых каналов – 25,5%, β-адреноблокаторы – 35%) до включения в исследование, пациент рассматривался как с неконтролируемой АГ и Кардиприл® (рамиприл) назначали дополнительно к данному лечению. Базисная терапия на протяжении срока наблюдения не изменялась и была подобрана минимум за 2 недели до включения пациента в исследование и состояла из глюкокортикоидов, уросептиков, гипогликемических препаратов. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. В ходе исследования контролировали уровень АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС). Измеряли АД по методу Короткова в положении сидя после



5-минутного отдыха. Повторно АД измерялось через 3 мин. Если в двух измерениях разница ДАД составляла более 5 мм рт.ст., проводилось дополнительное измерение и вычислялось его среднее значение. Использовали лабораторные методы обследования: (общий анализ крови, мочи, оценивали суточную протеинурию, биохимические показатели крови: содержание креатинина, билирубина, изучали активность "печеночных" ферментов (АлТ, АсТ). Рассчитывали СКФ по формуле Cockcroft – Gault. В начале и в конце наблюдения для оценки морфофункционального состояния сердечно - сосудистой системы выполняли ЭКГ в 12 отведениях. Оценивали степень выполнения больным предписаний врача.

Полученные результаты статистически обрабатывали с определением средних величин (М), средней ошибки (м) и достоверности различия на основании t – критерия Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

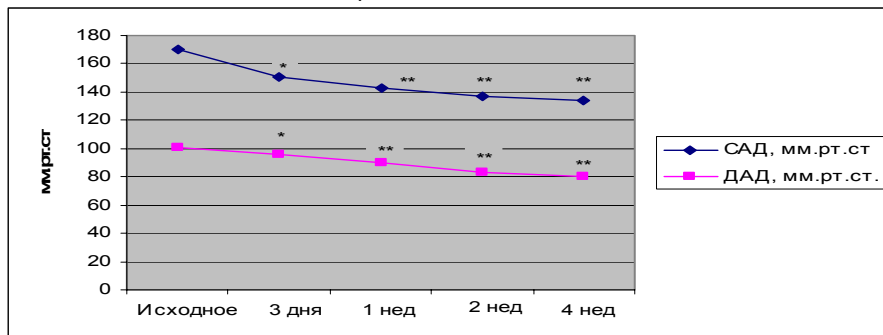
В исходном состоянии средний уровень АД систолического составил  $162,4 \pm 5,6$  мм рт.ст., АД диастолического  $102,6 \pm 5,5$  мм рт.ст., ЧСС –  $77,7 \pm 31$  уд. в мин. Преобладал систоло-диастолический вариант

АГ у 22 пациентов (73,3%), диастолический, соответственно, у 8 (26,7%).

В исследование были включены преимущественно пациенты со II степенью АГ ( $< 180/110$  мм рт.ст.) – 26 больных (86,7%), I степень ( $> 140/90 < 160/100$  мм рт.ст.) была зарегистрирована у 4 пациентов (13,3%).

В конце наблюдения целевой уровень АД достигнут у 23 пациентов (76,6%), по АД сист. – у 24 (78,3%), АД диаст. – 25 (83,3%) при средней дозе Кардиприла® (рамиприла)  $3,7 \pm 0,5$  мг/сут.

В 54% случаев эффективность терапии была достигнута при дозе Кардиприла® (рамиприла) 2,5 мг/сут – 13 пациентов, 5 мг/сут – 41%), в 22,6% - за счёт комбинированной терапии. В ходе исследования зарегистрировано снижение АД сист. на  $20,4 \pm 3,8$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ), АД диаст. – на  $11,6 \pm 2,8$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ) при относительном снижении показателя, соответственно, на 12,6% и 11,3%. Достоверного изменения уровня ЧСС не зарегистрировано. Динамика уровня АД в ходе исследования представлена на рисунке 1.



Примечание: \* достоверность различий  $p < 0,01$

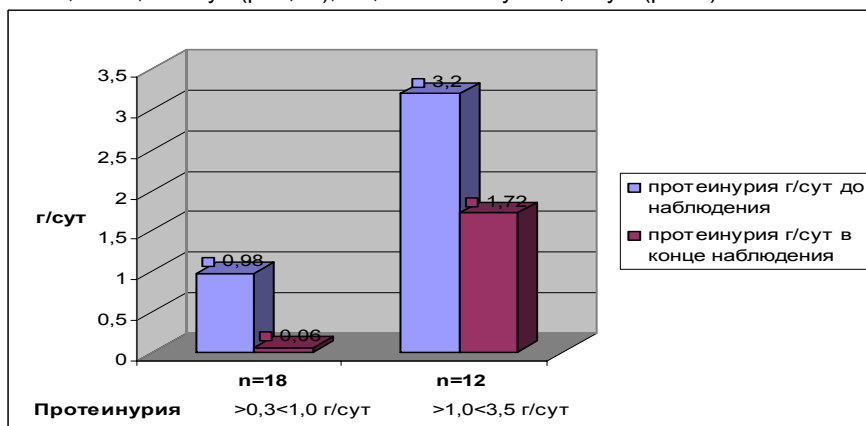
Рис. 1. Изменение показателей САД и ДАД на фоне лечения рамиприлом (Кардиприл®, Ананта Медикаер, Великобритания)

Достоверное положительное влияние Кардиприла® (рамиприла) по уровню АД зарегистрировано начиная с 3 суток, с наиболее выраженным эффектом к концу 2 недели, сохраняющееся до конца наблюдения.

Через 4 недели использования Кардиприла® (рамиприла) зарегистрировано достоверное уменьшение суточной протеинурии с  $1,3 \pm 0,2$  г/сут до  $0,40 \pm 0,06$  г/сут, что составило  $\Delta 0,88 \pm 0,09$  г/сут ( $p < 0,01$ ), 81,5%

снижения. Полученные результаты согласуются с литературными данными о достоверном положительном влиянии рамиприла на протеинурию, состояние эндотелиальной функции сосудов у больных с сахарным диабетом, артериальной гипертензией [5, 13].

Положительное влияние ИАПФ выявлено у пациентов как в диапазоне 300 мг/сут.  $< 1$  г/сут., так и  $> 1$  г/сут.  $< 3,5$  г/сут. (рис 2).



Примечание: \* достоверность различий  $p < 0,01$ .

Рис.2 Снижение протеинурии при применении рамиприла (Кардиприл®, Ананта Медикаер, Великобритания)

Снижение протеинурии ниже порогового уровня 300 мг/сут. зарегистрировано у 3 больных (10%), при уровне < 1 г/сут. и составило уменьшение протеинурии на 52,1% ( $p < 0,05$ ), соответственно при уровне > 1<3,5 г/сут – 98,8% ( $p < 0,01$ ). Увеличение суточной

протеинурии через 4 недели не зарегистрировано ни у одного больного. За выбранный период наблюдения достоверных изменений со стороны уровня креатинина сыворотки крови и СКФ не выявлено (рис.3).

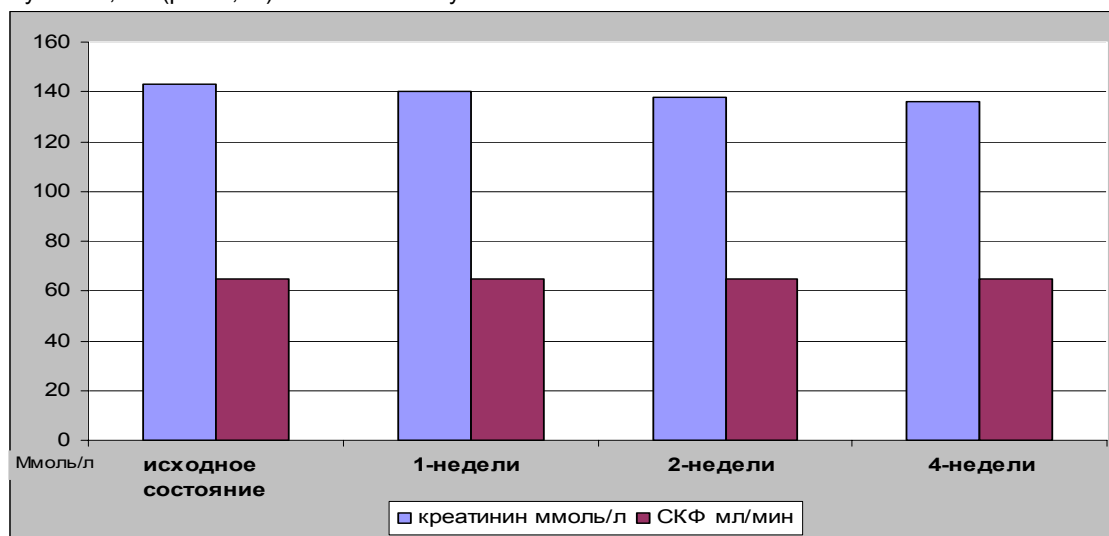


Рис.3 Динамика влияния терапии с использованием рамиприла (Кардиприл®, Ананта Медикаер, Великобритания) на уровень креатинина и СКФ

ИАПФ могут в краткосрочном периоде повышать уровень креатинина и снижать СКФ. Поэтому, отсутствие изменений следует при данном сроке наблюдения оценивать как положительный. Для оценки влияния ИАПФ на СКФ требуется более длительный период.

Зарегистрирована положительная тенденция в отношении содержания креатинина в сыворотке крови от  $143,6 \pm 3,3$  ммоль/л до  $135,5 \pm 2,6$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ) и СКФ, соответственно, от  $66,0 \pm 1,4$  мл/мин до  $68,5 \pm 1,6$  мл/мин ( $p < 0,05$ ).

Больные отмечали хорошую переносимость препарата: клинически значимых побочных эффектов, требующих отмены препарата не зарегистрировано, отрицательной динамики со стороны общего анализа крови (нейтропении), биохимических показателей крови (повышения активности "печеночных" ферментов (АлТ, АсТ), уровня калия также не зафиксировано (табл. 1).

Таблица 1  
Динамика биохимических показателей, на фоне антигипертензивной терапии

Время / Показатели	Исходное состояние	В конце 4-х недель наблюдения
Гемоглобин, г/л	122,82±2,7	130,63±1,8
Билирубин, ммоль/л	15,4±2,3	16,31±1,8
АлТ, Ед/л	0,45±0,03	0,47±0,04
АсТ, Ед/л	0,32±0,05	0,37±0,08
Калий, ммоль/л	4,50±0,08	4,60±0,09
Мочевина, ммоль/л	9,22±4,45	8,89±3,87

Таким образом, Кардиприл® (рамиприл) компании Ананта Медикаер (Великобритания) продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность у больных с ХПБ II стадии (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и положительное влияние на уровень протеинурии, что подтверждает целесообразность использования у данной категории пациентов.

### Выводы

1. Использование препарата Кардиприл® (рамиприл) компании Ананта Медикаер (Великобритания) обеспечивает достижение целевого уровня АД у 76,6% больных с ХПБ II стадии при средней дозе  $3,7 \pm 0,5$  мг/сут. на фоне хорошей переносимости и безопасности препарата.

2. Препарат обладает нефропротекторным эффектом, что выражается в уменьшении уровня суточной протеинурии при стабильном уровне креатинина в сыворотке крови за выбранный срок наблюдения 4 недели.

### Литература

1. «Аналіз десятирічної діяльності і перспективи розвитку нефрологічної допомоги населенню України» Колесник М.О., Сайдакова Н.О., Козлюк Н.І. та ін. //Український журнал нефрології та діалізу.-2008.-1(17).-С.2-10.
2. Багрий А.Е. Новые возможности в лечении диабетической нефропатии// Ліки України.-2008.-№ 9.-С.125-126.
3. Дядык А.И., Багрий А.Э., Зборовский С.Р. Место ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в современной клинической практике // Методические рекомендации. - «Норд-Компьютер».-2005.- 36с.
4. Кутырина И.М., Михайлов А.А. Почка и артериальная гипертензия. Нефрология: Руководство для врачей.// Под ред. И.С. Тареевой. М.: Медицина. -2000- С. 164-188.
5. Лечение артериальной гипертензии с позиций новых (2007) рекомендаций Европейского общества кардиологов//Внутренняя медицина.- 2007.-№ 5.-с.5
6. Моисеев В.С. Ингибиторы АПФ и нефропатия.// Клиническая фармакология и фармакотерапия.-1997.-№4.-С.67-69.

7. Наказ МОЗ України № 593 від 12.12.2004р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія». «Протокол надання медичної допомоги хворим з артеріальною гіпертензією при ураженні нирок».
8. Наказ МОЗ та АМН України за № 43/454 від 10.07.2006р. «Про затвердження форми медичної облікової документації, форми звітності та інструкцій щодо їхнього заповнення з питань реєстрації пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН)».
9. Deferrri G, Ravera M, Berruti V, Leoncini G, Deferrari L, optimizing therapy in the diabetic patient with renal disease antihypertensive treatment. // J AM soc Nephrol -2004. -N-15 (suppl 1).-P. 6-11
10. Dominguez L.J., Barbagello M., Kattah W. et la quinapril reduces microalbuminuria in essential Hypertension and in diabetic hypertensive subjects // Am. J. Hypert -1995.-N-8-P. 808-814
11. Heeg JE, De Jong PE, VanDerHem GK, DE Zeeuw D: reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme.// Kidney Int-2000.-N-32-P.78-83
12. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Hunsicker LG, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE, short-term effects of protein intake, blood pressure, and antihypertensive therapy on glomerular filtration rate in the modification of diet in renal disease study // J Am Nephrol -2002.-N-7-P. 2097-210
13. «Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy». The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Lancet 1997;349:1857—63.
14. Rossing K, Christensen PK, Hoving P, Tarnow L, Rossin P, Parving HH, Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. // Kidney Int-2000.-N-66-P.1596-1605
15. Siragy HM. AT1 and AT2 receptor in the kidney: role in health and disease. //Simin Nephrol.-2004.- N-24 – P.93-100
16. Strippoli GFM, Craid M, Deeks JJ, Scheena FP, Craing JC, Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systemic review //BMJ-2004.-N-329.-P.828-838
17. Taal MW, Brenner BM Reno protection of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists.//Kidney Int.-2000-N-57-P.1803-1817

### Summary

#### ASSESSMENT OF RAMIPRIL INFLUENCE ON ARTERIAL PRESSURE LEVEL, PROTEINURIA INTENSITY AND FUNCTIONAL CONDITION OF KIDNEYS IN PATIENTS WITH STAGE 2 CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)

A. V. Kuryata, I. L. Karavanska.

Key words: chronic kidneys disease, arterial pressure, proteinuria, nephroprotection, Ramipril.

The progressing increase of CKD rate is observed all over the world and reaches the epidemic scales. The detection of CKD aggravation mechanisms has enabled the development of new approaches to the treatment of such patients. The competent nephroprotective therapy selection predicts more beneficial clinical course of kidney disease. The aim of the research was to estimate the effectiveness of antihypertensive Ramipril-assisted therapy in patients with arterial hypertension determined at Stage 2 CKD (GFR 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) and its influence on daily proteinuria level and functional condition of kidneys. 30 patients (14 male and 16 female) aged from 18 to 50 years with Stage 2 CKD who obtained Cardipril® (Ramipril) by Ananta Medicare Ltd. (Great Britain) were engaged in the study. Screening group included 10 apparently healthy persons. The research lasted for 4 weeks. Blood pressure was measured by Korotkov method, heart rate, general clinical laboratory analyses, daily proteinuria, GFR (measured using the Cockcroft-Gault formula) and 12-lead ECG were monitored in all the patients. The use of Cardipril® (Ramipril) by Ananta Medicare Ltd. provides obtaining the desired blood pressure level in 76,6% of patients with Stage 2 CKD at the average dose of 3,7±0,5 mg/day against a background of good tolerance and drug safety. The nephroprotective effect was observed which was displayed in decrease of daily proteinuria level at the stable creatinine serum level. The results of research confirm the expediency of using the inhibitors of angiotensin-converting enzyme, namely Cardipril® (Ramipril) by Ananta Medicare Ltd. (Great Britain) in patients with arterial hypertension at Stage 2 CKD.

Ministry of Public Health of Ukraine

Dnipropetrovsk State Medical Academy, Dnipropetrovsk

*Матеріал надійшов до редакції 20.11.2010 р.*

## СІМЕЙНА МЕДИЦИНА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

© Коршенко В.О.

УДК 614.2:616.98:578.828.6]-082

### КОНСУЛЬТУВАННЯ В СИСТЕМІ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

Коршенко В.О.

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

*Інфекція ВІЛ супроводжується дуже вираженим соціально-психологічним неблагополуччям. Епідемія ВІЛ-інфекції призвела до необхідності активного вивчення адаптаційних можливостей хворих, а також пошуку ефективних способів надання їм допомоги і підтримки. Метою цієї роботи була розробка консультативних заходів для корекції порушень психічної адаптації та підвищення якості життя інфікованих осіб на різних етапах інфекційного процесу. За період з березня 2000 р. по вересень 2010 р. було проаналізовано 398 випадків ВІЛ-інфекції у хворих у віці від 15 до 63 років. 267 пацієнтів знаходилися під динамічним наглядом (повторні госпіталізації та звернення за амбулаторною допомогою протягом 1999-2010 рр.). Серед них було 185 чоловіків і 82 жінки. Середній вік хворих склав 32,3 ± 1,3 роки. Психічний стан хворих оцінювався за допомогою клініко-психопатологічного аналізу. Преморбідні особистісні особливості, а також динаміка індивідуальних проявів особливостей психічної діяльності досліджувались з використанням комп'ютеризованих психодіагностичних програм "Медітест" і "СМОЛ-експерт". Вивчення потреб у проведенні консультативних заходів при інфекції ВІЛ показало, що найбільша потреба в консультуванні необхідна в групі осіб з вперше встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції (48,2% пацієнтів). Це пов'язано з великою кількістю психоемоційних реакцій, що виникають при повідомленні про наявність у крові антитіл до ВІЛ. Було встановлено, що консультування на даному етапі має бути регулярним, включати виявлення суїцидальних феноменів і їх корекцію. На основі отриманих даних була розроблена система консультативних заходів на різних стадіях інфекційного процесу. На підставі розроблених консультативних підходів здійснюється підготовка фахівців, залучених в проблему інфекції ВІЛ.*

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, психічний стан, консультування

Ни одно инфекционное заболевание до настоящего времени не сопровождалось таким выраженным социально-психологическим неблагополучием, как инфекция ВИЧ. Неблагоприятный прогноз заболевания, особенности передачи возбудителя, молодой возраст заразившихся, наличие среди больных лиц с зависимостями и инверсией полового поведения — все эти факторы утяжеляют социально-психологическое положение наших пациентов по сравнению с онкологическими больными, больными туберкулезом, а также заболеваниями, передающимися половым путем [3]. Не случайно ряд авторов [6] для характеристики этого заболевания используют термин "биологической и социальной злокачественности".

Эпидемия ВИЧ-инфекции привела к необходимости активного изучения адаптационных возможностей заболевших, а также поиска эффективных способов оказания им помощи и поддержки. Проведенное нами исследование процесса психической адаптации лиц, инфицированных ВИЧ, с момента обнаружения у них в крови антител к вирусу и до завершения жизнедеятельности позволило определить основные критические периоды, когда риск развития дезадаптивных форм реагирования наиболее высок [2] и больные особенно уязвимы. Первый чувствительный период, наиболее рискованный в аспекте по-

явления разнообразных психоэмоциональных реакций и дезадаптивных феноменов, обнаруживался во время установления ВИЧ-серопозитивности и являлся в основном следствием полученной психической травмы. Второй критический период был непосредственно связан с прогрессированием собственно инфекционного процесса. Он совпадал с этапом появления в клинической картине инфекции ВИЧ оппортунистических инфекций и клинических признаков, свидетельствующих о прогрессирующей церебральной недостаточности органического происхождения. Ухудшение соматического состояния приводило к нарушениям психической адаптации пациентов, что клинически проявлялось нарастанием алкоголизации, феноменом госпитализма, а также рентными установками. Третий критический период наступал в терминальной стадии заболевания. Несмотря на имеющиеся нарушения памяти, замедление темпа протекания психических процессов, сужение объема слухоречевого восприятия, слабость суждений и умозаключений, трудности при установлении причинно-следственных связей, истощаемость, 38% пациентов обнаруживали мучительные переживания по поводу скорой смерти и нуждались в оказании психотерапевтической помощи [1].

Лица, инфицированные ВИЧ, нуждаются в обучении методам борьбы со стрессом, а также в по-



мощи при овладении навыками достижения психологической стабильности на всем протяжении заболевания. В странах, уже столкнувшихся с проблемой эпидемии инфекции ВИЧ, а течение последнего десятилетия постепенно сложилась система консультирования (counselling), выполняющая ряд функций, начиная с профилактики заболевания и заканчивая повышением образовательного уровня по актуальным вопросам инфекции ВИЧ [7]. Однако, используя опыт оказания психологической поддержки и проведения профилактики инфекции ВИЧ в зарубежных странах, следует учитывать то обстоятельство, что механическое заимствование консультативных методик и техник без учета особенностей адаптации пациентов к инфекционному процессу в нашей стране не будет в конечном итоге способствовать успеху профилактической и поддерживающей работы. Ряд дефиниций зарубежной системы консультирования при инфекции ВИЧ представляются нам в достаточной мере условными и дидактическими.

Целью настоящей работы была разработка консультативных мероприятий для коррекции нарушений психической адаптации и повышения качества жизни инфицированных лиц на различных этапах инфекционного процесса.

### Материалы и методы исследования

За период с марта 2000г. по сентябрь 2010 г. было проанализировано 398 случаев ВИЧ-инфекции у больных в возрасте от 15 до 63 лет. 267 пациентов находились под динамическим наблюдением (повторные госпитализации и обращения за амбулаторной помощью в течение 2000—2010 гг.). Среди них было 215 мужчин и 52 женщины. Средний возраст больных составил  $32,3 \pm 1,3$  года. У всех пациентов ВИЧ-инфекция была диагностирована на основании эпидемиологических, клинических данных и подтверждена обнаружением специфических антител к белкам ВИЧ 1-го типа методами ИФА и иммуноблоттинга (Diagnostics Pasteur).

Психическое состояние больных оценивали с помощью клинико-психопатологического анализа. Преморбидные личностные особенности, а также динамика индивидуальных проявлений особенностей психической деятельности исследовали с использованием компьютеризированных психодиагностических программ "Медитест" и "СМОЛ-эксперт".

### Результаты и их обсуждение

В процессе изучения особенностей психической адаптации лиц, инфицированных ВИЧ, была создана методологическая основа для проведения консультирования при этом заболевании [5]. Предпринятое изучение потребностей в проведении консультативных мероприятий при инфекции ВИЧ показало, что:

- наибольшая потребность к консультировании обнаруживалась в группе лиц с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекции (48,2% пациентов). Это связано с большим количеством психоэмоциональных реакций, возникающих при сообщении о наличии в крови антител к ВИЧ. Было установлено, что консультирование на данном этапе должно быть регулярным, включать выявление суицидальных феноменов и их коррекцию;

- потребность в получении психологической помощи возрастает при появлении клинических признаков развития заболевания и достигает максимума в терминальной стадии при условии сохранности критики к своему состоянию (30% пациентов);
- особую группу составляют больные с утратой зрения (3 пациента) и лица, находящиеся в местах лишения свободы (9 больных);
- промежуточное положение занимают больные с нерезко выраженными клиническими проявлениями инфекции ВИЧ. Потребность в консультировании имеет перемежающийся характер, зависит от психосоциальной стабильности пациентов и возникает по мере появления проблем.

На основании анализа случаев обращения к психиатрам Российского научно-методического центра профилактики и борьбы со СПИДом лиц, подозревающих у себя наличие инфекции ВИЧ при отсутствии клинико-лабораторного подтверждения инфицированности, было показано, что консультация была эффективна, если обращение обуславливалось тревожными опасениями (поводом для которых часто служила случайная половая связь). В других случаях при наличии стойкой (бредовой) убежденности в наличии "СПИДа", опирающейся на систему доказательств, при невозможности разубеждения обратившихся, повторное консультирование представлялось нецелесообразным. Попытки логическим путем доказать пациенту беспочвенность его уверенности не только неэффективны, но могут спровоцировать агрессию со стороны больного. Нами были разработаны консультативные приемы, позволяющие дать этим лицам рекомендацию обратиться за специализированной психиатрической помощью, не вызывая ответной реакции протеста и агрессии.

Рассмотрение консультирования как единого процесса позволило создать ту методическую основу, когда изменение акцентов консультативного процесса дает возможность эффективно действовать в самых разнообразных ситуациях. Так, если консультирование, проводимое в процессе тестирования на наличие антител к ВИЧ, имеет выраженную профилактическую направленность, то в дальнейшем при сохранении профилактической составляющей все большее значение приобретают оказание психологической поддержки и помощь в разрешении проблем.

В настоящем исследовании был использован метод интервью [4], адаптированный нами, с одной стороны, для возможного применения врачами-инфекционистами и эпидемиологами, а с другой стороны — для решения проблем, связанных преимущественно с инфекцией ВИЧ. В результате исследования была показана самостоятельная терапевтическая ценность этого метода. Его основной результат заключается в терапевтическом эффекте, в разрешении проблемы пациента и улучшении его состояния. При этом особое внимание уделяется подходу, который выделяет и подчеркивает все позитивное, акцентирует сильные стороны личности консультируемых лиц. Именно выявление всего позитивного приводит к активности и достижению результата, способствует поддержанию оптимизма и чувства уверенности. Напротив, концентрация внимания на всем негативном приводит к по-

ражению, в тупик или в лучшем случае к пассивности [4].

Недостаточное владение медицинскими работниками навыками консультирования и недоучет особенностей психического состояния пациентов приводит к провоцированию конфликтных ситуаций, а также к проявлениям агрессии.

Особую актуальность имеет консультирование при выявлении суицидальных феноменов. О значимости проблемы самоубийств может свидетельствовать число зарегистрированных суицидов по причине инфицированного ВИЧ. В качестве примера можно привести содержание эпидемиологического анализа поступившего в Полтавский областной Центр профилактики и борьбы со СПИДом об умерших ВИЧ-инфицированных лицах по состоянию на 01.10.2010. За 2009 - 9 мес. 2010гг. из 22 случаев смерти 12 (52%, все мужчины) произошли в течение двух месяцев с момента получения положительного результата в иммуноблоттинге. В качестве причины смерти в 3 случаях указан суицид, 8 пациентов погибли от передозировки наркотика, в 1 случае причина смерти не установлена. Тот факт, что 1 пациент совершил самоубийство, не дожидаясь результатов иммуноблоттинга, свидетельствует о тяжести суицидального конфликта [6].

Проведенное исследование показало, что в случае обнаружения суицидальных высказываний хорошо зарекомендовала себя апелляция к антисуицидальным факторам: эмоциональной привязанности к значимым близким, родительским обязанностям, чувству долга, представлению о греховности суицида, наличию неиспользованных жизненных возможностей и нереализованных планов. Консультант стимулирует интерес пациента к жизни, способствует выработке норм конформного поведения в существенных сферах деятельности. Нами была разработана методика консультирования ВИЧ-инфицированных лиц с суицидальным поведением [5]. Проведение консультативных мероприятий при выявлении суицидальных феноменов представляется актуальным и оправданным, так как эти проявления психической дезадаптации часто наблюдаются в первые 6 мес. после установления диагноза заболевания, когда еще нет угрожающих соматических проявлений, а трудоспособность зависит от психологического состояния. Квалифицированное консультирование позволяет смягчить суицидогенный конфликт и способствует предотвращению неблагоприятного развития ситуации.

Наряду с изучением проявлений аутоагрессии нами были проанализированы случаи агрессивного поведения пациентов, которое было направлено на ме-

дицинских работников. Под наблюдением находились 6 мужчин, средний возраст которых составил  $38,3 \pm 0,8$  года. Трое из них вели себя агрессивно по отношению к врачам-консультантам, 1 пациент — по отношению к эпидемиологу, проводившему расследование, 1 — к заведующему отделением, 1 — к дежурному врачу. Анализ инцидентов позволил сделать вывод, что 5 из 6 случаев агрессии были связаны с недостаточным владением врачами консультативными приемами. Изучение агрессии, направленной против медицинских работников, показало, что в процессе реализации агрессивного поведения имеет значение фактор астении. Это состояние повышенной утомляемости, неустойчивого настроения, истощаемости, характерное для поздних стадий ВИЧ-инфекции, способствовало ослаблению сдерживающих механизмов при возникновении конфликтных ситуаций.

В настоящее время сложилась модель профилактики ВИЧ-инфекции и оказания психологической поддержки тем, кто уже заражен. Описаны основные принципы консультирования, определены группы консультируемых лиц и требования к консультантам [5]. На основании разработанных консультативных подходов осуществляется подготовка специалистов, вовлеченных в проблему инфекции ВИЧ. Владение навыками консультирования и определенными психотерапевтическими приемами позволяет медицинским работникам преодолеть ощущение беспомощности перед лицом болезни (особенно на терминальной стадии заболевания) и тем самым содействует их собственной психологической устойчивости.

### Литература

1. Беляева В. В. // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2007. — № 6. — С. 29-31.
2. Беляева В. В. // Там же. — 1998. — № 5. — С. 27-29.
3. Беляева В. В. Нарушения психической адаптации человека при ВИЧ-инфекции: Дис. в виде науч. докл. ... д-ра мед. наук. — М., 1999.
4. Макаров В. В. Избранные лекции по психотерапии. — М.; Екатеринбург, 2009.
5. Покровский В. В., Ермак Т. Н., Беляева В. В., Юрт О. Г. ВИЧ-инфекция: Клиника, диагностика, лечение. — М., 2000.
6. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: Учебное пособие для практических занятий / Под ред. В.З. Кучеренко. — 2-е изд., стереотип. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 192 с.
7. Christ G. N., Wiener L. S. // AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. — Philadelphia, 1985. — P. 275—279.
8. Miller R., Bor R. AIDS: A Guide to Clinical Counselling. — London, 1988.

### Summary

#### COUNSELING IN THE SYSTEM OF HIV INFECTION REHABILITATION

V. O. Korshenko

Key words: HIV infection, mental condition, counseling

HIV infection is accompanied by very pronounced social and psychological troubles. The HIV epidemic has led to the need of active exploration of patients' adaptive possibilities and search for effective ways of assistance and support. The aim of this research was to develop advisory activities for the correction of mental adaptation and quality of life of infected individuals at different stages of infection. A total of 398 patients with HIV infection aged 15-63 years were observed in March 2000 — September 2010. 261 patients (185 men and 82 women, average age  $32.3 \pm 1.3$  years) were repeatedly hospitalized and consulted on an outpatient basis during this period. Mental condition of the patients was

evaluated using clinical psychopathological analysis. Premorbid personality characteristics and time course of individual mental activity manifestations were studied using psychodiagnostic Meditest and SMOL expert computer software.

The examination of the requirements during the performance of advisory activities by HIV infection revealed that the counseling is needed most of all in the group with newly HIV diagnosed patients (48.2%). This is due to a large number of psycho-emotional reactions that occur at the informing about the presence of HIV antibodies in blood. It was ascertained that this stage requires regular counseling, identification of suicidal phenomena and their correction. Using the obtained data the system of counseling measures at different stages of the infectious process was developed. On the basis of the developed consultative approaches the professionals dealing with the problem of HIV infection are trained.

Ministry of Public Health of Ukraine

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

*Матеріал надійшов до редакції 16.11.2010 р.*

## 3 ЮВІЛЕЄМ

### Драннік Георгій Миколайович



Драннік Георгій Миколайович закінчив з відзнакою Харківський медичний інститут в 1965р. З 1965 по 1971 рр. працював лікарем-біохіміком в клінічному санаторії «Конча-Заспа», м. Київ). У 1968-1971рр. – аспірант, від 1971р. – молодший науковий співробітник, з 1976 р. – старший науковий співробітник, з 1981р. і до цього дня – завідувач лабораторії імунології Інституту урології НАМН України. У 1980 р. захистив докторську дисертацію на тему: «Механізми відторгнення алогенної нирки і можливості диференційованої на них дії». В 1986 році отримав вчене звання професора. В своїй докторській дисертації Г.М. Драннік вперше показав можливість та розкрив механізм розвитку надшвидкого відторгнення ниркового аллотрансплантату під впливом передіснуючих протиниркових аутоантитіл; доказав взаємозв'язок імунних та гемокоагуляційних процесів в патогенезі відторгнення пересадженої нирки; розробив та впровадив в клінічну практику комплекс методів, які дозволяють здійснювати моніторинг за станом реципієнтів в перед- та пост-трансплантаційних періодах. Результати цих піонерських розробок були використані при впровадженні

в Україні трансплантації нирки в практику охорони здоров'я. Зробив великий внесок в підготовку кадрів трансплантаційних імунологів при створенні трансплантаційних центрів в Донецьку, Львові, Запоріжжі.

Великий науковий внесок професор Г.М. Драннік вніс і в розробку інших найважливіших проблем медичної науки: імунопатогенетичні механізми розвитку гострого і хронічного гломерулонефриту, імунокорекція неспецифічних запальних захворювань нирок і передміхурової залози; механізми імунозалежних форм безпліддя у сім'ї; взаємозв'язок між антигенами системи HLA і схильністю до уронефрологічних захворювань. Дослідження з цих питань є піонерськими в країні і відрізняються новизною та оригінальністю. Вони дозволили встановити ряд факторів ризику вказаної патології, розробити та вдосконалити методи комбінованої терапії з застосуванням імунотропних препаратів, що є значним прогресом в медичній науці та практиці. З 1987 року Г.М. Драннік очолює на загальних засадах створений вперше в Україні науково-дослідний Центр клінічної імунології АМН та МОЗ України. З 1992 по 2004 роки Г.М. Драннік є Головним фахівцем МОЗ України з питань клінічної та лабораторної імунології, а з 2001 по 2010 роки – Голова Проблемної комісії АМН та МОЗ України «Клінічна імунологія та алергологія». За ці роки з ініціативи та при безпосередній участі Дранніка Г.М. розроблено нормативно-правові документи, які регламентували створення та впровадження в практику охорони здоров'я служби клінічної імунології (накази МОЗ №104; 1998 р. та №422; 2002 р.).

На сьогодні за активною участі Г.М. Дранніка майже у всіх обласних містах України створені обласні медичні центри клінічної імунології. Г.М. Драннік є засновником української наукової школи з клінічної імунології. З 1994 року велику увагу Г.М. Драннік приділяє питанням



викладання імунології. Він – засновник та перший керівник кафедри клінічної імунології та алергології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Ним написана перша Програма викладання дисципліни; написано перші навчальні посібники (1999; 2003; 2006; 2010) та перший підручник українською мовою (2006) з клінічної імунології та алергології, підготовлені кадри вищої кваліфікації. В якості завідувача опорної кафедри (з 1997) бере активну участь у створенні кафедр (курсів) клінічної імунології та алергології, та підготовки кадрів у всіх вищих медичних закладах України. Всі ці роки професор Г.М. Драннік, який є лікарем вищої кваліфікації, веде велику діагностично-лікувальну роботу, консультуючи хворих з імунозалежною патологією з усієї України.

Науково-педагогічну та лікувальну діяльність Г.М. Драннік плідно пов'язує з суспільною працею. У 1998 році професор Драннік Г.М. створює Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації (УТІАІ) і стає його першим Президентом та очолює Товариство до цих днів. У 1998 році Г.М. Драннік заснував і став Головним редактором першого в Україні спеціалізованого журналу «Імунологія та алергологія: наука і практика», який є ВАКівським виданням. На цей час під керівництвом професора Г.М. Дранніка підготовлено 9 докторів та 27 кандидатів медичних наук; він автор першого підручника українською мовою з клінічної імунології та алергології, 3 посібників, 7 монографій, біля 600 друкованих робіт, 11 авторських свідоцтв, 38 деклараційних патентів на винахід або на корисну модель.

Професор Г.М. Драннік відомий за межами України, він є членом правління наукового товариства СНД з алергології та клінічної імунології, членом Європейської Академії алергології та клінічної імунології, членом Всесвітньої організації алергологів та Американського товариства клінічної імунології.

## До відома авторів

З метою дотримання міжнародних правил оформлення, авторам рекомендується ознайомитися з "Єдиними вимогами до рукописів для біомедичних журналів" на [www.icmie.org](http://www.icmie.org).

1. Статті публікуються українською, російською або англійською мовою.  
2. До статті додається акт експертної комісії про відсутність конфіденційної інформації та направлення установи. В направленні засвідчується, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями.

3. Авторський оригінал складається з двох примірників: – тексту (стаття 15 стор., огляд – 20 стор., коротке повідомлення – 7 стор.);

- списку літератури (статті до 20, огляди до 50, короткі повідомлення – до 15 джерел);
- таблиць;
- малюнків (не більше 4);
- підписів до рисунків;
- рефератів українською, російською та англійською мовами орієнтовно 250 слів, що складаються з обґрунтування, мети, матеріалів та методів, результатів, висновків.

4. На першій сторінці зазначаються:

- 1) шифр УДК;
- 2) прізвища авторів, ініціали, наукові ступені та звання;
- 3) назва статті;
- 4) установи, де працюють автори, місто;
- 5) ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті.

На останній сторінці тексту власноручні підписи всіх авторів: прізвище, ім'я та по-батькові, поштова адреса, номери телефонів (службовий, домашній) автора, з яким редакція має спілкуватися. Підписами автори також засвідчують, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями.

Вступ повинен відображати стан проблеми та встановлювати мету дослідження.

5. Текст друкується шрифтом не менше 2,8 мм на білому папері насиченим кольором через два інтервали на одній сторінці аркуша формату А4 (210×297 мм), поля з усіх боків по 20 мм. При підготовці тексту на комп'ютері крім роздрукованого матеріалу **потрібно надавати компакт-диск**, при цьому текст статті повинен бути в форматі **Microsoft WORD**. Це значно прискорить проходження статті в редакції.

6. Всі величини приводяться в одиницях СІ.

7. На звороті рисунків олівцем ставлять їхні порядкові номери, прізвище першого автора скорочена назва статті; на мікрофото – його верх і низ. У рукопису на лівому полі сторінок вказують місця таблиць, які друкуються на окремих аркушах і рисунків.

8. Список літератури оформлюється на окремих сторінках без скорочень. Автори подаються за абеткою, спочатку кирилицею, потім латиницею. Посилання в тексті зазначаються цифрами **у квадратних дужках**.

Порядок оформлення: для монографій – прізвище, ініціали, назва книги, місце видання, видавництво, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких вміщують статтю.

9. Редакція залишає за собою право на наукове і літературне редагування статті.

### Додаток до правил оформлення статей

Рекомендовано міжнародним комітетом з науки про лабораторних тварин та підтримано ВОЗ

Необхідно подавати наступну інформацію:

- вид тварин;
- генетичний статус: лінія (згідно правил стандартного позначення ліній лабораторних тварин) – медико-біологіческих исследований. – М., 1983. – С. 13-18;
- категорія лабораторних тварин або їх мікробіологічний статус – Э.Х.Абдрашипова, Т.И.Зайцев, Т.П.Комаров и др. Стандартизация лабораторных животных по состоянию здоровья. //Панималогия. – 1993. – №1. С. 7-12.;
- масу або вік тварин на початку експерименту, краще обидва показники;
- карантин або тривалість періоду акліматизації під час перевезення тварин на великі відстані;
- Утримання тварин під час експерименту (параметри мікроклімату, температура, вологість, об'єм повітря, світловий режим, тип клітин, тип підстилки);
- відповідність нормативів утримання тварин загальноприйнятими (Європейська конвенція по захисту хребтових тварин, що використовуються з експериментально або іншою метою. – Страсбург, 1986);
- годування (ГОСТ або фабрична маркировка корму, режиму надання їжі та води);
- джерело набуття тварин та наявність сертифікату якості тварин;
- кількість тварин. Описати всі процедури, які виконуються на тварині протягом часу, дози препаратів, що вводилися, хірургічні втручання та інші дії, що можуть спричинити тварині біль, а також відмітити використання при цьому методів анестезії.

При проведенні експерименту науковці повинні керуватися принципами гуманного відношення до лабораторних тварин, що використовуються в дослідках.

## Information for authors

### The Medical and Ecological Problem

In order to comply with the international regulations, the authors are strongly encouraged to consult the "Uniform Requirements for Manuscripts (URM) Submitted to Biomedical Journals" at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

Review, original and case-reports in Russian, Ukrainian or English are considered for publication in the quarterly *The Medical and Ecological Problem*. The original papers are peer-reviewed. Usually editorial staff chooses two readers who review papers during two weeks. The manuscript with review is sent to authors and after being corrected is delivered to editorial office to final acceptance.

However all review articles are accepted by Editor-in-Chief after taking advice of Editorial Board. A complete manuscript on floppy disc and two print-out copies should be submitted to the journal editor. The editor reserves the right to alter and correct the manuscript considered for publication in a way that will not change its overall value. Manuscripts that do not meet these requirements will be returned to authors for correction. By submitting a paper to the editor, authors thereby confirm the original form of the papers, which means that the copyright or any other rights of property of the third party are not violated nor the paper has been previously published or submitted for publication elsewhere and "We declare we do not workup on animals". After publishing the paper, the authors transfer the copyright to *Editorial Office*. Additionally manuscript must include the clause: "We declare that during research there were all patient's principles observed due to Helsinki Convention". In the case of reprints from other journals the authors are obliged to warrant permission from respective editors. Manuscript in both Russian, Ukrainian and English should be prepared in an electronic form. *Title of the paper* in Russian, Ukrainian and English should be concise, it should not exceed 120 characters. A subtitle is acceptable. The title, is to be followed by names of authors, including first names, and affiliations. Main author and address for correspondence should be provided. It is indeed necessary to follow the guidelines on the title length.

*Summary* should be prepared in Russian, Ukrainian and English and not exceed 250 words. It must be structured within introduction, aim, material and methods, results and conclusion parts.

*Key words* provided in both Russian, Ukrainian and English should not exceed 7 in number.

*The paper* itself should be written in a concise and clear way; neither medical nor scientific slang words or phrases can be accepted. The text of original papers should be divided into paragraphs, including materials and methods, results and discussion. Latin names, as microorganisms and foreign words should be written in italics.

*Abbreviations, symbols and units*. Only common abbreviations may be left unexplained. Less known abbreviations and symbols must be explained when used for the first time in the manuscript. No abbreviations are acceptable in the title. SI units are recommended; however, also other generally used units (l, min., h, C, Da, cal) are accepted.

*Figures (drawings, photographs)* should be numbered. Figure captions should be printed on a separate page. If figures are taken from published sources, the author must get appropriate editor's approval to publish them. Acknowledgment should be given at the end of the caption for such a figure. Color figures can be included for publication, however, in each case this should be agreed with the editor. Drawings should be prepared using tools available in word processors, in *Excel* or specialist editors. Figures drawn professionally in black India ink on white paper are also acceptable. Photographs must be of high quality. *Tables* should be on separate sheets, numbered consecutively and headed by a concise title. Put explanatory material in footnotes. Figures are adjuncts to the text and should not repeat material presented therein. *References* should be quoted subsequently in the text in square brackets [1,2]. Unpublished data can be referred to providing the source of information in brackets in the text. Each reference should include: Author's name and initial(s). Article name. Title. Abbreviated name of journal. Year; Volume: pages.

