

Міністерство охорони здоров'я України
Буковинський державний медичний університет

БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

*Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory
та до бази даних*

*Всеросійського інституту наукової і технічної інформації
Російської академії наук*

ТОМ 17, № 4 (68)

2013

Редакційна колегія:

головний редактор Т.М. Бойчук,

Ю.Т. Ахтемійчук, Л.О. Безруков, О.І. Волошин, І.І. Заморський,

О.І. Іващук (заступник редактора), Т.О. Ілащук, А.Г. Іфтодій,

І.Ф. Мещишен, В.П. Польовий, Р.В. Сенютович, І.Й. Сидорчук,

В.К. Ташук (відповідальний секретар), С.С. Ткачук

О.І. Федів (відповідальний секретар), Г.І. Ходоровський

Наукові рецензенти:

проф. О.І. Волошин, проф. І.Й. Сидорчук, проф. Г.І. Ходоровський

Чернівці: БДМУ, 2013

Редакційна рада:

К.М. Амосова (Київ), В.В. Бойко (Харків), А.І. Гоженко (Одеса),
Г.В. Дзяк (Дніпропетровськ), В.М. Єльський (Донецьк),
В.М. Запорожан (Одеса), В.М. Коваленко (Київ),
Л.Я. Ковальчук (Тернопіль), І.Р. Кулмагамбетов (Караганда),
З.М. Митник (Київ), В.І. Паньків (Київ),
В.П. Черних (Харків)

Видається згідно з постановою вченої ради Буковинського державного
медичного університету (протокол № 4 від 28 листопада 2013 року)

Буковинський медичний вісник
(Бук. мед. вісник) –
науково-практичний журнал,
що рецензується
Bukovinian Medical Herald
(Buk. Med. Herald)

Заснований у лютому 1997 р.
Видається 4 рази на рік

Founded in February, 1997
Published four times annually

Мова видання: українська,
російська, англійська

Сфера розповсюдження
загальнодержавна, зарубіжна

Свідоцтво про державну
реєстрацію:
серія КВ №15684-4156 ПР
від 21.09.2009

Постановою президії ВАКу України
від 14 жовтня 2009 року №1–05/4
журнал "Буковинський медичний
вісник" включено до переліку
наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися
результати дисертаційних робіт на
здобуття наукових ступенів доктора
і кандидата медичних наук

Адреса редакції: 58002, Чернівці,
пл. Театральна, 2
Тел.: (0372) 55-37-54, 54-36-61,
52-40-78, 52-65-59
Факс: (0372) 55-37-54
e-mail: bmv@bsmu.edu.ua

Адреса електронної версії
журналу в Internet:
<http://www.bsmu.edu.ua>

Секретар редакції
І.І. Павлуник
Тел.: (0372) 52-40-78

Оригінальні дослідження

УДК 616.248

А.Л. Аляви, С.А. Базарова, Г.С. Джамбекова, Г.М. Касьмова

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И СПИРОМЕТРИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ L-АРГИНИНОМ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации,
г. Ташкент, Узбекистан

Резюме. Обследовано 60 больных со среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмой (БА) в фазе обострения в возрасте 17-52 лет. В качестве контроля обследовано 15 соматически здоровых лиц сопоставимого возраста. Методом случайной выборки больные были разделены на две группы. Больным основной группы (30) дополнительно к стандартной базисной терапии (GINA, 2007) назначался донатор оксида азота – L-аргинин. Больные контрольной группы (30) получали стандартную базисную терапию. Состояние эндотелиальной системы оценивали по показателям изменения уровня основных стабильных метаболитов оксида азота (NO₂ и NO₃) в мембранах эритроцитов, в плазме крови и в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Всем больным проводилась спирометрия. Оцен-

ку эффективности препарата проводили до и после лечения.

Установлено, что в периоде обострения БА определяется высокое содержание метаболитов оксида азота в крови, эритроцитах и КВВ, что характеризует наличие нарушений функции эндотелия. Выявлена корреляционная взаимосвязь между показателями функции внешнего дыхания (степень обструкции) и содержанием оксида азота в КВВ: чем больше обструкция, тем выше показатели оксида азота в КВВ.

Применение L-аргинина оказывает положительное влияние на показатели эндотелиальной системы и спирометрию у больных бронхиальной астмой на фоне базисной терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, L-аргинин, эндотелиальная дисфункция.

Введение. Являясь тяжелым хроническим заболеванием дыхательных путей, БА представляет собой серьезную проблему для здравоохранения [1]. В настоящее время в качестве системных проявлений БА рассматриваются кардиоваскулярные эффекты, среди которых фигурирует эндотелиальная дисфункция как первичное звено поражения стенки сосуда [2]. Дисфункция эндотелия, обнаруживаясь на ранних стадиях заболевания, усугубляет нарастающую дыхательную недостаточность, гипоксемию и гипоксию тканей [3, 6]. Возможно, изменения показателей функции эндотелия являются наиболее ранними признаками присоединения нарушений гемодинамики в малом круге кровообращения.

За последние годы достигнут значительный прогресс в отношении понимания патогенетических механизмов БА. Многочисленными исследованиями последних лет установлено, что активация и/или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов, в том числе и в системе органов дыхания [3, 4]. Вместе с тем широкий диапазон выполняемых функций некоторых эндотелиальных факторов предполагает непосредственное участие этих веществ в патофизиологических механизмах БА. В формировании функциональных и структурных нарушений при БА неоднозначная роль отводится оксиду азота (NO), продуцируемому различными формами NO-синтазы (NOS). Показано, что в физиологических условиях пиколярные количества NO, син-

тезируемого конститутивной NOS, оказывают бронходилатирующее, противовоспалительное и антипролиферативное действия, в то время, как в условиях воспаления, сверхсинтез NO индуцибельной изоформой фермента приводит к противоположному эффекту [5, 7].

Цель исследования. Оценить патогенетическое влияние L-аргинина на показатели эндотелиальной системы и спирометрии у больных бронхиальной астмой на фоне базисной терапии.

Материал и методы. Обследовано 60 больных со среднетяжелым персистирующим течением (GINA, 2007) БА в фазе обострения в возрасте 17-52 лет (средний возраст 34,5±1,7 года), среди них 28 мужчин и 32 женщины. Средняя длительность заболевания составила 16,5±1,2 лет. Пациенты, выбранные нами для исследования, состояли на диспансерном учете у пульмонолога по поводу БА, диагноз был верифицирован ранее. Лица с наличием сопутствующей хронической патологии, а также впервые выявленной БА в исследование не включались.

Методом случайной выборки больные были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту и полу. Больным основной группы (30), дополнительно к стандартной базисной терапии (GINA, 2007) назначался донатор оксида азота – L-аргинин (Тивортин, Юрия-фарм, Украина). Препарат (100 мл 4,2 % раствора) вводили в/в капельно 1 раз в сутки в течение 10 дней. Больные контрольной группы (30) получали стандартную базисную терапию.

Состояние эндотелиальной системы оценивали по показателям изменения уровня основных стабильных метаболитов оксида азота (NO₂ и NO₃), которые определяли с использованием реактива Грисса (П.П. Голиков и соавт., 2004) в мембранах эритроцитов, в плазме крови и в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). КВВ получали по общепринятой методике (Сидоренко Г.И., 1980) в модификации Хасиной М.А. (1990).

Спирометрию проводили с помощью спирометра (Sds 104, Siller, Швеция). Оценку эффективности препарата проводили вышеуказанными методами до и после основного курса лечения.

Полученные данные обработаны на персональном компьютере в программной среде Microsoft Excel с использованием встроенного "Пакета анализа", который специально предназначен для решения статистических задач.

Результаты исследования и их обсуждение. Изучение содержания метаболитов оксида азота (NO) в крови и эритроцитах больных БА показало, что в периоде обострения при нарастании степени обструкции (по данным спирографии) в обеих груп-

пах больных отмечалось достоверное их повышение по сравнению с контрольными значениями.

Установленное повышение содержания уровня секреции метаболитов NO в период обострения БА позволяет сделать вывод о существовании прямой линейной связи между его уровнем и активностью воспалительного процесса.

На фоне проведенного лечения значения исследуемых параметров достоверно снижались. Динамика содержания метаболитов NO в КВВ характеризовалась максимальным их повышением в период обострения болезни. В динамике лечения концентрация метаболитов NO в КВВ, эритроцитах и плазме крови достоверно снижались (табл. 1). При этом полученные лабораторные данные показывали следующее: в основной группе показатели улучшились быстрее и дошли до нормы, а в контрольной группе показатели снизились, но намного позже (в среднем на 8,2 дня), и не достигли значений нормальных показателей (табл. 1).

Исходные данные показателей функции внешнего дыхания в обеих группах характеризова-

Таблица 1

Динамика показателей эндотелиальной системы больных бронхиальной астмой на фоне лечения с использованием L-аргинина

Показатели в норме	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Нитрат-ионы в эритроцитах (0,10-0,19ммоль/л)	0,48±0,03	0,19±0,01*,**	0,47±0,06	0,28±0,05*
Нитрат-ионы в плазме (0,59-0,69ммоль/л)	0,89±0,04	0,71±0,02*,**	0,88±0,15	0,80±0,10*
Нитрат-ионы в КВВ (80-90%)	115,3±0,01	82,3±0,01*,**	118,3±0,04	98,3±0,04*

Примечание. * – уровень достоверности по сравнению с исходным состоянием p<0,01; ** – уровень достоверности данных между группами p<0,01

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей функции внешнего дыхания на фоне лечения

Показатели	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОФВ1, %	58±3,11*	88±3,11*,**	57±1,73*	78±1,73*
ЖЕЛ, %	73±0,95*	82±0,95*,**	70±1,67*	76±1,67*
ПСВ, %	60,01±3,82*	86±3,82*,**	59±4,64*	77±4,64*
МОС 75%	62±2,7*	84±2,7*,**	60±3,3*	76±3,3*
МОС50%	60±6,3*	85±6,3*,**	59±2,6*	75±2,6*
МОС25%	43±2,3*	84±2,3*,**	46±2,8*	76±2,8*

Примечание. * – уровень достоверности по сравнению с исходным состоянием p<0,01; ** – уровень достоверности данных между группами p<0,01

лись зниженням об'ємних і скоростних показателів (табл. 2). Після проведеного лікування в основній групі пацієнтів відзначено достовірне поліпшення всіх параметрів. В контрольній групі показателі ФВД також мали позитивну динаміку, але приріст показателів був достовірно нижче, ніж в основній групі.

Як видно з результатів, наведених в таблицях 1, 2, в обох групах в динаміці лікування досліджувані показателі достовірно поліпшились. Але при цьому показателі основної групи виявилися значно краще, ніж в контрольній групі, що свідчить про ефективність застосування L-аргініну в патогенетичній терапії.

Висновки

1. У хворих бронхіальною астмою формується ендотеліальна дисфункція, проявляючись достовірними змінами показателів ендотеліальної системи в плазмі, еритроцитах і конденсаті видихуваного повітря, найбільш виражена в період загострення.

2. Досліджувані показателі достовірно корелюють: чим більше обструкція, тим вище показателі оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря. В зв'язі з цим, контроль рівня оксиду азоту необхідно проводити для оцінки ступеня запалення в дихальних шляхах при бронхіальній астмі, що дозволяє виявити динаміку активності патологічного процесу, тяжкості перебігу захворювання, адекватності і ефективності фармакотерапії.

3. Використання L-аргініну в патогенетичній терапії бронхіальної астми надає достовірно позитивний вплив на показателі ендотеліальної системи і спірометрії.

Перспективи подальших досліджень.

Вивчення показателів ендотеліальної дисфункції у хворих бронхіальною астмою дозволить удосконалити програму патогенетичної терапії.

Література

1. Чучалин А.Г. Бронхіальна астма / А.Г. Чучалин. – М.: Видавничий дім «Русський лікар». – 2001. – 142 с.
2. Ванін А.Ф. Оксид азоту в біомедицинських дослідженнях / А.Ф. Ванін // Вісн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 3-5.
3. Гоженко А.І. Роль оксиду азоту в регуляції мікроциркуляції і агрегатного стану крові / А.І. Гоженко, С.Г. Котюжинська, А.І. Котюжинський // Укр. мед. альманах. – 2000. – № 1. – С. 13-17.
4. Ефекти L-аргініну при церебрально-спинальному болювому синдромі / Е.І. Данилова, В.Н. Графова, М.Л. Кукушкін [і др.] // Бюл. експерим. біол. і мед. – 1999. – № 2. – С. 160-163.
5. Вплив ендогенного оксиду азоту на функцію нервно-м'язового синапсу / А.Л. Зефіров, Р.Р. Халіулліна, А.А. Анучин [і др.] // Рос. фізіол. ж. ім. І.М. Сеченова. – 2001. – № 4. – С. 499-506.
6. Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans / A. Barbul, S.A. Iazarou, D.T. Efron [et al.] // Surgery. – 1994. – № 108. – P. 331-337.
7. Busse R. Regulation and functional consequences of endothelial nitric oxide formation / R. Busse, I. Fleming // Ann. Med. – 1995. – № 27. – P. 331-340.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИСТЕМИ І СПІРОМЕТРІЇ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ НА ТЛІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ L-АРГІНІНОМ

А.Л. Аляві, С.А. Базарова, Г.С. Джамбекова, Г.М. Касимова

Резюме. Обстежено 60 хворих на персистувальну бронхіальну астму (БА) середньо-тяжкого перебігу у фазі загострення у віці 17-52 роки. Як контроль обстежено 15 соматично здорових осіб зрілого віку. Методом випадкової вибірки хворі були розподілені на дві групи. Хворим основної групи (30) додатково до стандартної базисної терапії (GINA, 2007) призначали донатор оксиду азоту L-аргінін. Хворі контрольної групи (30) отримували стандартну базисну терапію. Стан ендотеліальної дисфункції оцінювали за показниками зміни рівнів основних стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO₂, NO₃) у мембранах еритроцитів, у плазмі крові, у конденсаті видихуваного повітря (КВП). Усім хворим проводилася спірометрія. Оцінку ефективності препарату проводили до і після лікування.

Установлено, що в період загострення БА визначається високий вміст метаболітів оксиду азоту в крові, еритроцитах і КВП, що характеризує наявність порушень функції ендотелію. Виявлений взаємозв'язок між показниками функції зовнішнього дихання (ступінь обструкції) і вмістом монооксиду нітрогену в КВП: чим більша обструкція, тим вищі показники монооксиду нітрогену в КВП.

Застосування L-аргініну здійснює позитивний вплив на показники ендотеліальної системи і спірометрію у хворих на БА на тлі базисної терапії.

Ключові слова: бронхіальна астма, L-аргінін, ендотеліальна дисфункція.

THE DYNAMICS OF ENDOTHELIAL SYSTEM AND SPIROMETRY IN PATIENTS WITH ASTHMA AGAINST THE BACKGROUND OF PATHOGENETIC THERAPY WITH L-ARGININE

A.L. Alyavi, S.A. Bazarova, G.S. Djambekova, G.M. Kasyimova

Abstract. The aim of research. To evaluate the effect of L-arginine on endothelial system performance and spirometry in patients with asthma against the background of a basic therapy.

Methods. The study involved 60 patients with moderate persistent asthma exacerbation, aged 17-52 years. As a control group 15 somatically healthy individuals of comparable age have been examined. Randomized patients were divided into two groups. The patients from the main group (30), in addition to a standard basic therapy (GINA 2007) were administered nitric oxide donator – L-arginine. The control group (30) received a basic therapy. The state of the endothelial system

was evaluated in terms of changes in the level of the main stable metabolites of nitric oxide (NO₂ and NO₃), in the membranes of red blood cells in the blood plasma and in exhaled breath condensate (EBC). All the patients underwent spirometry as well. The evaluation of the drug effectiveness was carried out before and after the treatment.

Results. It has been established that during the period of asthma exacerbation, high levels of nitric oxide in the blood, red blood cells and EAC can be found, which is the sign of endothelial dysfunction. Interdependency between the indicators of respiratory function (degree of obstruction) and the content of nitric oxide in the SSC has been found: the more severe the obstruction, the higher the rates of nitrogen oxide in the SSC. The results show the positive effect of L-arginine on endothelial system performance and spirometry along with a basic therapy.

Conclusions. The use of L-arginine has a positive effect on the endothelial system and spirometry in patients with asthma against pathogenic therapy.

Key words: Asthma, L-arginine, SSC, endothelial dysfunction.

Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Therapy and Rehabilitation
Hurshid Str. 4, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 3-6

Надійшла до редакції 19.08.2013 року

© А.Л. Аляви, С.А. Базарова, Г.С. Джамбекова, Г.М. Касымова, 2013

UDC 616-008.9:616.441]-092-08

N.O. Abramova, N.V. Pashkovska

PECULIARITIES OF CARBOHYDRATE METABOLISM OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AGAINST THE BACKGROUND OF ABDOMINAL OBESITY DEPENDING ON PRO197LEU POLYMORPHISM OF THE GPX1 GENE

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Abstract. Pro197Leu polymorphism of the gene GPX1 in 102 patients with arterial hypertension and concomitant abdominal obesity and 97 healthy individuals have been studied. Disorders of distribution of genotype frequencies comparing with the control group at the expense of the reduction of Pro/Pro genotype frequency have been found in the main group. Analyzing the data, the increasing risk of disorders in the GPX 1 activity in patients with Pro/Leu and Leu/Leu variants of polymorphism comparing with homozygotes for the "wild" allele at 4,7 and 6,9 times respectively, had been revealed. Analyzing the changes of carbohydrate metabolism depending on the

Pro197Leu polymorphism of the gene GPX1, it was established that in patients with Leu/Leu genotype the production of immunoreactive insulin, leptin, C-peptide, HOMA-IR increased significantly. Thus, Pro-allele possesses protective properties as to the reduction in the activity of glutathione peroxidase. Insulin and leptin resistance develop in the carriers of Leu-allele, which causes disturbances in carbohydrate metabolism.

Key words: Pro197Leu polymorphism of the gene GPX1, carbohydrate metabolism, insulin resistance, abdominal obesity, metabolic syndrome.

Introduction. Cytoplasmic glutathione peroxidase (GPX 1) is one of the selenoenzymes important for the organism functioning, present in all tissues of the human body, which takes part in detoxication of hydrogen peroxide and products of lipid peroxidation, as it catalyzes the interaction of reduced glutathione with these substances [3, 8, 5, 10]. Numerous pathologic processes in the organism are known to develop as a result of disorders in the mechanisms of antioxidant protection. In particular, the patients with insulin resistance, accompanied by hyperglycemia and increased production of cytokines, acquired oxidant stress. The accumulation of free radicals activates factors of transcription such as NFκB, which initiate the process of proinflammatory cytokines release [6]. The accumulation of free radicals results in lipid peroxidation of cellular membranes, causes atherosclerosis and endothelial dysfunction [11]. We studied single nucleotide

polymorphism of the gene GPX 1 for going into the question of the dependence of these processes upon the disorders of redox homeostasis. The human gene GPX 1 is localized in 3p21 chromosome and consists of two exons. Several single nucleotide polymorphism variants of this gene have been known, but the Pro197Leu polymorphism has been under our study, at which in the position 593 the amino acid cysteine (C) is replaced with thymine (T) (C593T), resulting in substitution of the amino acid proline for leucine in the 197 codon. This mutation refers to missens - functional polymorphisms [1]. Pro-allele is «wild», while Leu- is a «mutant» allele. The presence of Leu-allele causes depression of GPX 1 sensibility to stimulating factors [7].

Thus, Bastaki et al. discovered that GPX 1 activity 6 times slows down in homozygous patients for the Leu-allele [3]. Zelkova T.V. et al. found out that the homozygous for mutant allele more often

suffered from coronary artery disease and myocardial infarction at the age before 50 [12].

The aim of the study. To investigate the dependence of carbohydrate metabolism in patients with arterial hypertension and concomitant abdominal obesity depending on Pro197Leu polymorphism of the GPX1 gene.

Material and methods. Pro197Leu polymorphism of the gene GPX1 have been studied in 102 patients and 97 healthy individuals by isolating genomic DNA from peripheral blood leukocytes, after that amplification of the polymorphic area in the state of polymerase chain reaction (PCR) was performed on the programmed PCR thermal cyclers «Amply-4L» («Biocom», Moscow) at individual temperature response. Reagents "DNA-sorb-B" option 100 were used for DNA isolation from lymphocytes according to instructions. PCR samples were prepared by means of the set «АмплиСенс-200-1» (Russia). Products of PCR were separated using electrophoresis in 3% agarose gel in the presence of tetraborate buffer, concentrated with ethidium bromide. Fragments were visualized by transilluminator in the presence of a marker of molecular mass 100-1000 bp (Fermentas^R, USA).

Pearson's X^2 criterion was used to estimate the correspondence of the genotype frequencies under study to theoretically expected distribution at Hardy-Weinberg's equation. Odds ratio (OR) with determination of 95 % confidence interval (CI) was calculated with the aim to establish the association of polymorphic variant of the gene with a pathological phenotype.

To evaluate the dependence of carbohydrate metabolism depending on Pro/Leu polymorphism of the gene GPX1 we divided the patients into groups in the following way: 18 patients with Pro/Pro, 59 with Pro/Leu and 25 with Leu/Leu genotypes, the control group consisted of 20 healthy individuals. Disorders of carbohydrate metabolism were diagnosed according to WHO criteria (1999). Fasting immunoreactive insulin (IRI), C-peptide were determined by immunoassay method, glucose content by glucose oxidase method, the content of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) was studied by the method of microcolumn chromatography to evaluate the compensation of carbohydrate metabolism.

To assess the degree of insulin resistance there was used small model of homeostasis (Homeostasis model assessment – HOMA [Matthew DR, 1985]).

Statistical analysis of the data was carried out using the Student's t-test and Pearson's rank correlation coefficient using the software package Statistica 6.0 for Windows. The difference was considered reliable at $p < 0,05$.

Results and discussion. When assessing the distribution of genotype frequencies of the gene GPX1, it has been found that in the group of patients with abdominal obesity against the background of arterial hypertension there takes place a significant reduction of the frequency of Pro/Pro genotype as compared with the control group ($X^2=7,0$, $p < 0,05$), while there hasn't been found out a reliable difference between the frequencies of Pro/Leu and Leu/Leu genotypes in the main and control groups ($X^2=1,9$, $p > 0,05$ and $X^2=2,6$, $p > 0,05$).

It has been revealed that Pro/Leu and Leu/Leu variants of polymorphism are associated with increased risk of violation of redox system in patients with metabolic syndrome compared with a group of healthy subjects (table 1). Thus, it has been found out that in patients with Pro/Leu polymorphism the risk of disturbance of GPX1 activity increases 5,2 times ($p < 0,05$, OR=1,65, CI=0,95 % 0,94-2,90; table 1), and in patients with Leu/Leu genotype the risk of such pathology is 6,0 times higher than in persons with Pro/Pro genotype ($P < 0,05$, OR=1,92, CI 0,95 % =0,93-3,97; table 1).

So, the risk of reduction of GPX 1 activity in a dose- dependent way is associated with the presence of «mutant» Leu-allele, while homozygous for the «wild» Pro-allele had significantly lower risk of this disturbance development. Pro-allele has protective qualities concerning the development of redox system violation.

When studying the dependence of indices of carbohydrate metabolism on Pro197Leu polymorphism of GPX1 gene, a significantly higher level of IRI in homozygous group for the mutant allele in relation to the heterozygous group for this allele and homozygous ones for wild allele has been received, 62,8 % and 37,8 % higher respectively ($p < 0,05$) (table 2). A credible growth of IRI in patients with Pro/Pro, Pro/Leu and Leu/Leu genotypes in relation

Table 1

The distribution of genotype frequencies depending on GPX Pro197Leu polymorphism gene 1 in patients with hypertension and concomitant abdominal obesity and the control group

Genotypes	Cases	Controls	X^2	p	OR	0,95% CI
	102	97				
Genotype frequency Pro/Pro	0,176	0,402	12,91	0,002	0,32	0,17-0,61
Genotype frequency Pro/Leu	0,578	0,454			1,65	0,94-2,90
Genotype frequency Leu/Leu	0,245	0,144			1,92	0,93-3,97

Note. X^2 - Pearson criterion, OR - odds ratio, CI - confidence interval

Table 2

Peculiarities of indicators of carbohydrate metabolism and anthropometric features in hypertensive patients with concomitant abdominal obesity according to Pro197Leu polymorphism of the gene GPX 1

Index	GenotypesGPX 1, n=102			Control group, n=20
	Pro/ Pro	Pro/ Leu	Leu/ Leu	
Glucose, mmol/l	6,32±0,156*	7,49±0,112*	8,21±0,168*	4,73±0,174
Immuno-reactive insulin, IU/ml	15,79±2,438 **	18,648±2,362 **/**	25,69±2,108*	6,11±1,314
HOMA-IR	4,35±0,124*/**	4,187±0,183*/**	8,97±0,367*	0,97±0,035
C-peptide, ng/ml	3,98±0,183 **/**	5,23±0,149*	5,72±0,218*	1,286±0,124
Leptin, ng / ml	16,22±4,106*/**	20,22±3,768*	30,28±4,357*	4,72±0,153
HbA _{1c} , %	6,55±0,326*	7,69±0,085*	8,23±0,962*	4,42±0,577

Notes. 1. n - number of observations; 2. * - the probability of changes in relation to control; 3. ** - the probability of changes in relation to the group with Pro / Leu-genotype; 4. *** - chance changes in relation to group with Leu / Leu genotype

to the group of healthy individuals was found 2,6, 3,1 and 4,2 times higher. The content of leptin was significantly 1,9 times higher in the group with Leu/Leu genotype compared with the group with Pro/Pro genotype and corresponding 3,4, 4,3 and 6,4 times higher in the groups with Pro/Pro, Pro/Leu and Leu/Leu genotypes in relation to the control group ($p<0,05$).

The level of C-peptide in the groups with Pro/Leu and Leu/Leu genotypes was significantly 28,9 % and 43,8 % higher than the value of this indicator in the group with Pro/Pro genotype. The level of C-peptide in all groups of the main group, namely in Pro/Pro, Pro/Leu and Leu/Leu patients compared with the control group was 3,1, 3,9 and 4,5 times higher respectively.

A significant rise in glucose level in all patients of the main group compared with the control one, namely in the groups with Pro/Pro, Pro/Leu and Leu/Leu genotypes was established to be 33,5 %, 58,4 % and 73,5 % higher correspondingly without credible intergroup differences ($p<0,05$).

A significantly higher value of HOMA-IR has been obtained in the group of patients homozygous for the mutant allele compared with groups with Pro/Leu and Leu/Leu genotypes 2,1 and 2,2 times respectively. HOMA-IR value was credibly 4,5, 4,3 and 9,3 times higher in patients with Pro/Pro, Pro/Leu and Leu/Leu genotypes compared with the control group respectively.

The level of HbA_{1c} was significantly 1,5, 1,8 and 1,9 times higher in patients with Pro/Pro, Pro/Leu and Leu/Leu genotypes in the main group in relation to the control group respectively ($p<0,05$). There wasn't any reliable group difference depending on Pro/Leu polymorphism of GPX1.

These results coincide with the data by Hironori Kobayashi and co-authors, who revealed GPX1 in adipocytes and described the reduction in activity of this enzyme in hypertrophied adipocytes of patients with type 2 diabetes. The authors believe that against

the background of the free radical processes activation in adipocytes in patients with diabetes mellitus type 2 and as a result of reduced GPX1 production, inhibition of phosphorylation of insulin receptors with subsequent development of insulin resistance develops [9].

Conclusions

1. In patients with arterial hypertension against the background of abdominal obesity the risk of reduction of glutathione peroxidase 1 activity is associated in a dose-dependent manner with the presence of «mutant» Leu-allele, while homozygous for the «wild» Pro-allele had a significantly lower risk of this disorder.

2. The presence of Leu-allele in genotype of patients with arterial hypertension against the background of abdominal obesity is connected with the disorder of carbohydrate metabolism as a result of insulin and leptin resistance development.

Prospects for further research. The survey results indicate the necessity of development of effective measures for carbohydrate metabolism correction in hypertensive patients against the background of abdominal obesity.

References

1. Жейкова Т.В. Генетическая основа регуляции окислительного стресса: связь с продолжительностью жизни и ишемической болезнью сердца: автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: спец. 03.02.07 генетика / Жейкова Т.В. – Томск, 2013. – 24 с.
2. Bastaki M. Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans / M. Bastaki, K. Huen, P. Manzanillo // *Pharmacogenet Genomics*. – 2006. – № 16. – P. 279-286.
3. Brosnan M.J. One step beyond glutathione peroxidase and endothelial dysfunction / M. Julia Brosnan // *Hypertension*. – 2008. – № 51. – P. 825-826.
4. Cássia de Oliveira Hiragi, Ana Luisa Miranda-Vilela, Dulce Maria Sucena Rocha [et al.] // *Genet. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 34, № 1. – P. 11-18.
5. Crawford A. Glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase genotypes and activities and the progres-

- sion of chronic kidney disease / A. Crawford, R. Fassett, G. Robert [et al.]. – Nephrology, Dialysis, Transplantation. – 2011. – Vol. 26, № 9. – P. 2806-2813.
6. Fabre E.E. Gene polymorphisms of oxidative stress enzymes: prediction of elderly renutrition / E. E. Fabre, Agathe Raynaud-Simon, Jean-Louis Golmard [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – Vol. 87, № 5. – P. 1504-1512.
 7. Hiragi Cássia de Oliveira. Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione S-transferases M1 and T1 gene polymorphisms in three Brazilian population groups / Cassia de Oliveira Hiragi, A.L. Miranda-Vilela, D.M.S. Rocha // Genet Mol Biol. – 2011. – Vol. 34, № 1. – P. 11-18.
 8. Hu Y. Allelic Loss of the Gene for the GPX1 Selenium-Containing Protein Is a Common Event in Cancer / Y. Hu, R.V. Benya, R.E. Carroll // J. Nutr. – 2005. – Vol. 135, № 12. – P. 3021-3024.
 9. Kobayashi H. Dysregulated glutathione metabolism links to impaired insulin action in adipocytes / H. Kobayashi, M. Matsuda, A. Fukuhara [et al.] // Am. J. of Physiology – Endocrinology and Metabolism. – 2009. – Vol. 296. – P. 1326-1334.
 10. Miranda-Vilela Ana L. Gene polymorphisms against DNA damage induced by hydrogen peroxide in leukocytes of healthy humans through comet assay: a quasi-experimental study / Ana L. Miranda-Vilela, P. C.Z. Alves, A. K. Akimoto // Environmental Health. – 2010. – Vol. 9, № 21. – Режим доступу до журн.: <http://www.ejournal.net/content/9/1/21>
 11. Nemoto M. Genetic association of glutathione peroxidase 1 gene with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography / M. Nemoto, R. Nishimura, T. Sasaki [et al.] // Cardiovascular Diabetology. – 2007. – Vol. 6, № 23. – Режим доступу до журн.: <http://www.cardiab.com/content/6/1/23>.
 12. Zeikova T.V. the glutathione peroxidase 1 (GPX1) single nucleotide polymorphism pro197leu: association with the span and coronary artery disease / Mol. Biol. (Msk.). – 2012. – Vol. 46, № 3. – P. 481-486.

ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ PRO197LEU ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА GPX 1

Н.О. Абрамова, Н.В. Пащковская

Резюме. Нами исследовано Pro197Leu полиморфизм гена GPX1 у 102 больных с артериальной гипертензией и сопутствующим абдоминальным ожирением и 97 практически здоровых лиц. В основной группе выявлено нарушение распределения частот генотипов по сравнению с группой контроля за счет снижения частоты Pro/Pro генотипа. При анализе полученных данных мы обнаружили рост риска нарушения активности GPX1 у лиц с Pro/Leu и Leu/Leu вариантами полиморфизма по сравнению с гомозиготами по «дикому» аллелю в 4,7 и 6,9 раза соответственно. При анализе изменений углеводного обмена в зависимости от полиморфизма Pro197Leu гена GPX1, мы установили, что у лиц с Leu/Leu генотипом достоверно возростала продукция иммунореактивного инсулина, лептина, С-пептида и соответственно повышался НОМА - IR. Итак, Pro-аллель обладает протекторными свойствами по снижению активности глутатионпероксидазы. У носителей Leu-аллеля развивается инсулино- и лептинорезистентность, что приводит к возникновению нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: Pro197Leu полиморфизм гена GPX1, углеводный обмен, инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, метаболический синдром.

ОСОБЛИВОСТІ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ТЛІ АБДОМІНАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД PRO197LEU ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА GPX 1

Н.О. Абрамова, Н.В. Пащковська

Резюме. Нами досліджено Pro197Leu поліморфізм гена GPX1 у 102 хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім абдоминальним ожирінням та 97 практично здорових осіб. В основній групі виявлено порушення розподілу частот генотипів порівняно із групою контролю за рахунок зниження частоти Pro/Pro генотипу. При аналізі отриманих даних ми виявили зростання ризику порушення активності GPX1 у осіб із Pro/Leu та Leu/Leu варіантами поліморфізму порівняно із гомозиготами за «диким» алелем у 4,7 та 6,9 разів. Під час аналізу змін вуглеводного обміну залежно від поліморфізму Pro197Leu гена GPX1, ми встановили, що в осіб із Leu/Leu генотипом вірогідно зростала продукція імунореактивного інсуліну, лептину, С-пептиду та відповідно підвищувався НОМА-IR. Отже, Pro-алель володіє протекторними властивостями щодо зниження активності глутатіонпероксидази. У носіїв Leu-алеля розвивається інсуліно- та лептинорезистентність, що призводить до виникнення порушень вуглеводного обміну.

Ключові слова: Pro197Leu поліморфізм гена GPX1, вуглеводний обмін, інсулінорезистентність, абдоминальне ожиріння, метаболічний синдром.

Буковинський державний медичний університет (Чернівці)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 6-9

Надійшла до редакції 04.10.2013 року

УДК 616.12-009.72-08-06:616.24-002.2

Т.М. Амеліна

КОНСТЕЛЯЦІЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ – ПІДБІР АДЕКВАТНОЇ ТЕРАПІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У результаті проведеного дослідження встановлено, що призначення $\beta_1,2\alpha$ -адреноблокатора карведилолу хворим із поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та хронічного обструктивного захворюван-

ня легень покращує антиоксидантний захист, протеолічну активність і зменшує прояви дисфункції ендотелію.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, карведилол.

Вступ. Хворі зі стабільною стенокардією (СС), в Україні таких пацієнтів більше 3 млн, відносяться до категорії високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і смерті. За результатами Фремінгемського дослідження, ризик розвитку нефатального інфаркту міокарда (ІМ) і смерті серед таких пацієнтів упродовж двох років становить 14,3 і 5,5 % у чоловіків і 6,2 і 3,8 % у жінок [1, 2]. Навіть за умови використання найсучасніших методів терапії (фармакологічні засоби і реваскуляризація міокарда) щороку помирає 0,9-1,4 % хворих із стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС), у 0,5-2,6 % із них розвивається ІМ (дослідження INVEST, TIBET). Наявність діагнозу СС удвічі підвищує ризик смерті. Важливо, що в популяції лише близько 50 % хворих на стенокардію знають про своє захворювання і отримують відповідну терапію [1, 3].

Значно ускладнює підбір адекватної терапії коморбідна патологія, серед якої вагоме місце посідає хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) (61,7 %). Погляди науковців прикуті до вивчення впливу саме β -адреноблокаторів як базових препаратів у лікуванні СС, частота призначення яких значно обмежувалася відомими побічними ефектами. Однак сучасні дослідження доводять позитивний вплив даної групи препаратів у пацієнтів із поєднаним перебігом ІХС і ХОЗЛ. β -адреноблокатори знижують ризик загострення ХОЗЛ і покращують виживання цих пацієнтів через ймовірні подвійні кардіопульмонарні протективні властивості [4-6].

Мета дослідження. Оцінити вплив $\beta_1,2\alpha$ -адреноблокатора карведилолу на перебіг стабільної стенокардії напруження із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень через основні патогенетичні перетворення.

Матеріал і методи. Для реалізації поставленої мети за допомогою сучасних біохімічних та інструментальних методів дослідження обстежено 113 хворих на ІХС: СС напруження II-III функціонального класу (ФК). Середній вік пацієнтів становив (56,1 \pm 0,76) років. Чоловіків було – 105, жінок – 8. Включення пацієнтів із ХОЗЛ до груп, що аналізувалися, проведено скринінговим методом серед осіб, які надійшли до стаціонару й були відібрані випадковим способом. Для вивчення

ефективності запропонованого лікування всі обстежені розподілені на чотири групи: 1-ша група складалася з 30 хворих на СС без супутньої патології з боку органів дихання, яким проводилася основна терапія (антитромбоцитарна, ліпідзнижувальна) (наказ МОЗ України № 436 від 3.07.2006 року «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія») і метопролол; 2-га – 33 хворих на СС без ХОЗЛ, у комплексне лікування яких на тлі основної терапії включено карведилол замість метопрололу; 3-тя – 20 хворих на СС у поєднанні з ХОЗЛ, котрі отримували основну терапію та метопролол; 4-та група – 30 хворих на СС із супутнім ХОЗЛ, яким на тлі основної терапії замість метопрололу включено карведилол у дозі 12,5 мг на добу. В обстежених пацієнтів діагностовано ХОЗЛ I-II стадії, яке на момент обстеження відповідало повній ремісії.

Стан пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) визначали за вмістом у крові малонового альдегіду (МА) за методикою Ю.А. Владимірова, А.І. Арчакова. Стан окиснювальної модифікації білків (ОМБ) оцінювали за методикою О.Ю. Дубиніної в модифікації І.Ф. Мецишена. Стан антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінювали за показником загальної антиоксидантної активності (ЗАОА) плазми крові, активністю каталази за методом М.А. Королюка та співавт., вмістом SH-груп, рівнем церулоплазміну (ЦП) у плазмі крові за методом І.В.Ревіна. Оцінювали протеолітичну (за лізисом низькомолекулярних білків (ЛНБ) і високомолекулярних білків (ЛВБ) плазми крові) та колагенолітичну активність плазми (КАП) крові, сумарну фібринолітичну активність (СФА), її ферментативну (ФФА) та неферментативну (НФА) ланки. Вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1) у плазмі крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів «Biomedica» (Австрія).

Математична обробка отриманих даних проводилася з використанням варіаційного статистичного аналізу на IBM PC Pentium IV. Достовірність змін варіацій у динаміці лікування у разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним Т-критерієм Уїлкоксона.

Кожен пацієнт дав письмову згоду на проведення дослідження з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у всіх групах пацієнтів на тлі лікування помічена позитивна динаміка розвитку захворювання. Показник ЗАОА у пацієнтів на ІХС, що перебували на стандартній терапії, збільшився лише на 4,1 %. Рівень ЦП знизився на 29,4 % ($p < 0,0001$), кількість SH-груп зросла на 23,4 % ($p < 0,0001$), активність каталази підвищилася на 12,8 % ($p < 0,001$), показник МА та ОМБ на тлі терапії зменшилися на 8,2 % ($p < 0,001$) та 35,7 % ($p < 0,001$) відповідно. У пацієнтів на ІХС, яким був призначений карведилол, ЗАОА плазми зросла на 15,2 % ($p < 0,0001$). Вміст ЦП у динаміці лікування зменшився на 31,5 % ($p < 0,0001$). Вміст SH-груп зріс на 28,8 % ($p < 0,0001$), активність каталази підвищилася на 16,3 % ($p < 0,0001$), кількість МА знизилася на 18,2 % ($p < 0,0001$), показник ОМБ також поменшав на 43,4 % ($p < 0,0001$). Слід відмітити покращання стану АОЗ та процесів ПОЛ у групі пацієнтів із поєднаним перебігом ІХС і ХОЗЛ при призначенні основної схеми лікування із включенням β -адреноблокатора метопрололу. ЗАОА плазми крові зросла на 6,1 %, ЦП плазми значно зменшився на 54,5 % ($p < 0,0001$), кількість SH-груп збільшилась на 34,8 % ($p < 0,0001$), активність каталази зросла на 22,9 % ($p < 0,0001$), кількість МА знизилася на 18,5 % ($p < 0,0001$), показник ОМБ також поменшав на 18,2 % ($p < 0,0001$) порівняно з вихідним рівнем.

У хворих на ІХС із супутнім ХОЗЛ, що приймали карведилол, порівняно з вихідним рівнем показник ЗАОА підвищився на 12,9 % ($p < 0,001$) і

був достовірно вищим рівня 3-ї групи. Рівень ЦП зменшився на 44,7 % ($p < 0,0001$), вміст SH-груп підвищився на 30,2 % ($p < 0,0001$), рівень каталази зріс на 26,7 % ($p < 0,0001$). Посилення АОЗ плазми крові викликало зменшення вільнорадикальних змін, що підтверджується зниженням МА на 22,8 % ($p < 0,0001$), ОМБ – на 43,4 % ($p < 0,0001$), що вірогідно відрізнявся від рівня ОМБ 3-ї групи.

Проведений кореляційний аналіз встановив наявність негативного кореляційного зв'язку між ЗАОА та показником ОМБ ($r = -0,51$, $p < 0,005$), активністю каталази та рівнем МА ($r = -0,57$, $p < 0,005$) у хворих на ІХС у поєднанні з ХОЗЛ у динаміці проведеного лікування карведилолом, який до початку терапії був відсутнім. Антиоксидантний ефект карведилолу може зменшувати вираженість стенокардії двома шляхами: по-перше, усунення вільних радикалів захищає міокард від ішемічного пошкодження, по-друге, запобігання процесам ПОЛ сповільнює розвиток атеросклерозу і, тим самим, прогресування ІХС. Ймовірно, першим етапом у нормалізації системи ПОЛ-АОЗ захист, карведилол на першому етапі посилює саме АОЗ, що призводить до зменшення інтенсивності вільнорадикальних зрушень.

Лізіс азоальбуміну в 1-й групі пацієнтів збільшився на 32,2 % ($p < 0,02$), лізіс азоказеїну – на 33,5 % ($p < 0,02$), лізіс азоколу – на 74,1 % ($p < 0,02$). Сумарна фібринолітична активність плазми крові покращилася на 42,5 % ($p < 0,02$), причому НФА – на 41,1% ($p < 0,02$), ФФА – на 44 % ($p < 0,02$). У пацієнтів 2-ї групи, що приймали карведилол, лізіс азоальбуміну підвищився на 42,8 % ($p < 0,02$), лізіс азоказеїну – на 40,4 % ($p < 0,02$), лізіс азоколу – на 73,2 % ($p < 0,02$). Достовірно покращання стану фібринолітичної системи крові переважало у значному зростанні на 51,6 % СФА ($p < 0,02$), на 50,6 % НФА ($p < 0,02$) і на 52,7 % ФФА ($p < 0,02$). Досягли покращання при призначенні основної схеми лікування з метопрололом показники протеолітичної активності

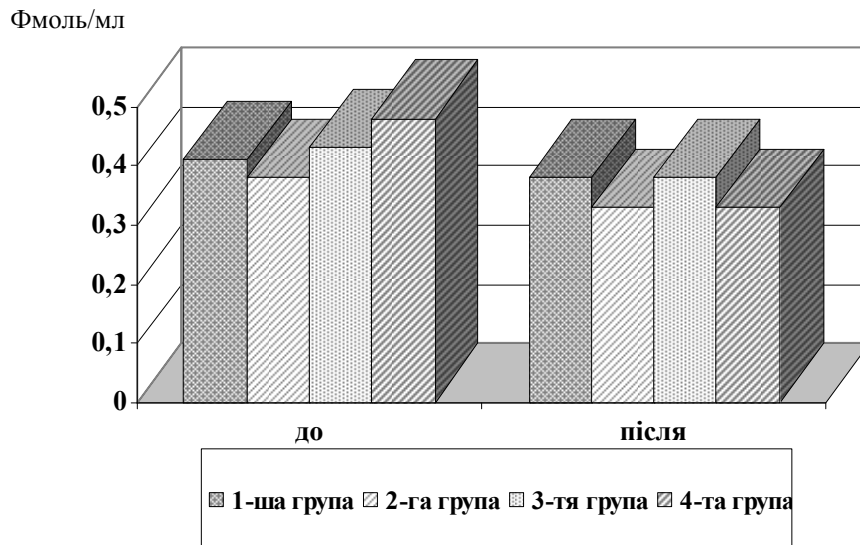


Рис. Рівень ендотеліну-1 у динаміці проведеного лікування в хворих на ішемічну хворобу серця з хронічним обструктивним захворюванням легень

плазми крові у хворих 3-ї групи. Так, лізис низькомолекулярних білків плазми крові зріс на 37,4 % порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,02$), лізис високомолекулярних протеїнів підвищився на 37,2 % ($p < 0,02$). Збільшилась також КАП крові – на 82,1 % ($p < 0,02$). СФА зросла на 45,9 % як за рахунок неферментативної (на 49,1 %) ($p < 0,02$), так і ферментативної (42,5 %) ($p < 0,02$) ланок. Лізис азоальбуміну в пацієнтів 4-ї групи зріс на 40,2 % ($p < 0,02$), лізис азоказеїну – на 40,7 % ($p < 0,02$), лізис азоколу – на 87,2 % ($p < 0,02$). Сумарна фібринолітична активність плазми крові покращилась на 47,8 % ($p < 0,02$), причому НФА – на 52,7 % ($p < 0,02$), ФФА – на 42,4 % ($p < 0,02$).

Одним із механізмів позитивного впливу на протеолітичну активність плазми крові є покращання процесів ПОЛ та ОМБ, що призвело до зменшення вмісту окиснено модифікованих продуктів. Ймовірним механізмом впливу карведилолу на стан протеолізу є підвищення активності нейтрофільної еластази, наслідком чого є зростання КАП у хворих на ІХС з супутнім ХОЗЛ, що є особливо важливим у такої групи пацієнтів. Крім того, позитивна дія карведилолу здійснюється опосередковано через зменшення проявів ендотеліальної дисфункції, наслідком чого є підвищення синтезу тканинного активатора плазміногена, зростання активності фібринолізу.

Рівень ET-1 у динаміці лікування зменшився у всіх хворих (рис.). Однак слід зазначити, що в групах хворих, що отримували базисну терапію, рівень ET-1 мав тенденцію до зниження, його рівень зменшився на 7,3 у 1-й групі та на 11,6 у 3-й групі обстежених.

Призначення карведилолу викликало вірогідне зменшення рівня ET-1 – у 2-й групі на 13,2 % ($p < 0,002$), у 4-й – на 31,3 % ($p < 0,002$) порівняно з вихідним рівнем. Як відомо, адреналін стимулює утворення ET-1 через α_1 -адренорецептори, отже, карведилол спроможний знижувати рівень ET-1, інактивуючи дію адреналіну. Крім того, потужні антиоксидантні властивості цього препарату позитивно впливають на стан судинної стінки за рахунок зменшення кількості вільних радикалів, нормалізації окисно-відновних процесів, що підтверджено тісним кореляційним зв'язком між ET-1 та ОМБ ($r=0,82$; $p < 0,05$), ET-1 і рівнем МА ($r=0,71$; $p < 0,05$).

Лікування хворих карведилолом жодного разу не призвело до виникнення бронхообструкції або іншого роду ускладнень, через які виникла б потреба відмінити препарат.

Висновки

1. Використання карведилолу покращує антиоксидантний захист плазми крові у хворих на

ішемічну хворобу серця коморбідну з хронічним обструктивним захворюванням легень за рахунок вірогідного зростання активності каталази, загальної антиоксидантної активності, вмісту SH-груп, зменшення рівня церулоплазміну. Наслідком зростання антиоксидантного впливу є пригнічення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, що підтверджується достовірним зниженням малонового альдегіду та зменшенням рівня окиснювальної модифікації білків.

2. Призначення карведилолу нормалізує протеїназо-інгібіторний гомеостаз, підтвердженням чого є вірогідне збільшення лізису низькомолекулярних і високомолекулярних білків, колагенолітичної активності плазми. 3. Застосування карведилолу знижує рівень ендотеліну-1 на 13,2% ($p < 0,002$), цим самим нормалізуючи прояви ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Перспективи подальших досліджень.

Встановлення позитивного впливу карведилолу на перебіг ішемічної хвороби серця із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень дозволить запобігти прогресуванню та зменшити ризик розвитку ускладнень у даній категорії пацієнтів у віддалені терміни спостереження.

Література

1. Лутай М.И. Диагностика и лечение стабильной стенокардии в Украине: проблемы и перспективы / М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко, И.П. Голикова // Укр. кардіол. ж. Додаток. Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України. – 2013. – Режим доступу до журн.: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/823>.
2. Международный регистр CLARIFY больных со стабильной ишемической болезнью сердца в Украине: особенности, проблемы, перспективы / М.И. Лутай, А.Н. Пархоменко, А.Ф. Лысенко [и др.] // Укр. кардіол. ж. – 2013. – Режим доступу до журн.: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/823>.
3. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращення здоров'я в сучасних умовах Аналітично-статистичний посібник. – К., 2012. – 117 с.
4. Association of chronic lung disease with treatments and outcomes in patients with acute myocardial infarction / J.R. Enriquez, J.A. Lemos, S.V. Parikh [et al.] // Am. Heart J. – 2013. – Vol. 165, № 1. – P. 43-49.
5. β -blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease / F.H. Rutten, N.P. Zuithoff, E. Hak [et al.] // Arch intern med. – 2010. – Vol. 170, № 10. – P. 880-887.
6. Impact of β_1 - and β_2 -adrenergic receptor gene single nucleotide polymorphisms on heart rate response to metoprolol prior to coronary computed tomographic angiography / V. Cotarlan, A. Brofferio, G.S. Gerhard [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 111, № 5. – P. 661-666.

КОНСТЕЛЯЦИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ – ПОДБОР АДЕКВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Т.М. Амелина

Резюме. В результате проведенного исследования установлено, что назначение $\beta_{1,2\alpha}$ -адреноблокатора карведилола больным с соединенным течением ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни

легких улучшает антиоксидантную защиту, протеолическую активность и уменьшает проявления дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, карведилол.

CONSTELLATION OF CORONARY AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES- SELECTION OF AN ADEQUATE THERAPY

T.M. Amelina

Abstract. The study found out that the administration of carvedilol β_1 , 2α -blocker in patients with combined coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease improves antioxidant protection, proteolytic activity and reduces the number of signs of endothelial dysfunction.

Key words: coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, carvedilol.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д. мед.н. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 10-13

Надійшла до редакції 29.10.2013 року

© Т.М. Амеліна, 2013

УДК 616.12-005.4-053-092:612.015.113

A.C. Besedina

NO-СИНТАЗНА АКТИВНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Проведено вивчення стану NO-синтазної системи в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС). Одержані дані свідчать про порушення функціонального стану ендотелію в пацієнтів з ІХС, який характеризується зниженням ендотеліального синтезу NO за участю eNOS на тлі зростання системного синтезу NO, зумовленого підвищеною активністю iNOS. Виявлено, що дефіцит ендотеліального NO та гіперпродукція

“шкідливого” NO за участю iNOS у пацієнтів з ІХС є більш вираженим у пацієнтів літнього віку. Припускається, що дисфункція NO-синтазної системи відіграє важливу роль у механізмах порушення NO-регуляторних властивостей та NO-гомеостазу ендотелію судин.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, оксид азоту, NO-синтаза.

Вступ. Згідно із сучасними уявленнями серед патогенетичних механізмів ініціації та прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) провідна роль належить порушенню функціонального стану ендотелію судин. Ендотелію є активною метаболічною системою, у регуляції фізіологічної активності якої важливу роль посідає оксид азоту. Відомо, що біорегуляторні функції NO за розвитку різних патологій серцево-судинної системи порушуються.

За фізіологічних умов ензиматичне утворення NO в організмі людини та тварин з амінокислоти L-аргініну відбувається під дією P-450-подібних гемопротеїнів – NO-синтаз (NOS, EC 1.14.13.39). За характером індукції та фізіологічними властивостями розрізняють конститутивну ізоформу NOS (eNOS) та індукційну NOS (iNOS). Конститутивні ізоформи є Ca^{2+} /кальмодулін-залежними і синтезують NO у клітині постійно (конститутивно) в невеликій кількості. eNOS є менш потужними ензимами, ніж індукційні, їх поділяють на нейрональну (nNOS) та ендотеліальну (eNOS) ізоформи.

iNOS є кальцій-незалежною ізоформою NOS, і, на відміну від eNOS, не експресується конститутивно. Активація iNOS відбувається при патологічних станах організму та забезпечує синтез NO протягом тривалого часу і в кількості, яка перевищує в тисячу разів продукцію оксиду азоту в нормі [7]. Усі ізоформи NOS є схожими за структурою і механізмом каталітичної активності та експресуються як продукти різних генів. Назви ізоформ NOS вказують на місце їх ідентифікації. Більшість типів клітин організму людини мають одну або декілька ізоформ NOS.

За фізіологічних умов домінуючим ензимом, що забезпечує синтез NO у кровоносному руслі, є eNOS, яка експресується на ендотелію судин і відіграє важливу роль у забезпеченні постійного “базального” (фізіологічно необхідного) рівня NO, який бере участь у реалізації механізмів локальної ендотеліальної цитопротекції та необхідний для підтримання гомеостазу судин (Dudzinski D.M. et al., 2006). Крім ендотеліоцитів, eNOS експресується в еритроцитах, тромбоцитах, кардіоміоцитах та інших клітинах. Відомо,

© A.C. Besedina, 2013

що зниження активності eNOS веде до зниження ендогенної продукції NO ендотеліоцитами і є ключовою ланкою патогенезу ІХС. nNOS наявна в малих кількостях, тестуються в гладеньком'язових судинних клітинах [2, 11, 13, 15, 17].

Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених дослідженню NO-синтазної системи за розвитку ІХС, недостатньо вивченими залишаються вікові зміни активності ізоензимів NO-синтази в пацієнтів з ІХС.

Мета дослідження. Визначити активність конститутивної та індукційної ізоформи NO-синтази в пацієнтів з ІХС різних вікових груп.

Матеріал і методи. Проведено обстеження 50 пацієнтів із ІХС (32 чоловіки та 18 жінок) віком 45-75 років. Середній вік хворих становив $56,8 \pm 1,7$ року. Діагноз ІХС верифікували на основі скарг і анамнезу хвороби, а також на основі інструментальних даних (ЕКГ (включаючи добовий моніторинг ЕКГ), ехокардіографічне дослідження, велоергометрія).

Відповідно до завдань дослідження пацієнтів з ІХС розподілили на дві вікові групи: група А – пацієнти середнього віку (45-60 років), група Б – пацієнти літнього віку (61-75 років) (BOOЗ, 1963). За статтю, тривалістю захворювання, частотою нападів стенокардії групи пацієнтів були зіставними. У дослідження включені пацієнти з ІХС, які не отримували курсового лікування нітропрепаратами, проте епізодично використовували нітрогліцерин для зняття нападів стенокардії. Групи контролю (порівняння) становили практично здорові донори без клінічних ознак серцево-судинної патології, репрезентативні за віком і статтю, яких також розподілили на аналогічні дві вікові групи.

Активність сумарної NOS тестували за кількістю нітрит-аніона, що утворюється в процесі реакції [8]. Середовище інкубації для визначення сумарної NOS-активності містило: 0,1 М трис-НCl (pH=7,4), 5 мМ MgCl₂, 1,0 мМ NADPH («Sigma», США), 1 мМ L-аргінін та 10 мМ CaCl₂. Реакцію ініціювали додаванням 0,2 мл крові до інкубаційної суміші (кінцевий об'єм 2,0 мл). Проби протягом 20 хв витримували на водяній бані при температурі 37 °C та постійному струшуванні. Ензиматичну реакцію зупиняли введенням до розчину 1,25 мл 85 мМ NaOH та 1,25 мл 75 мМ ZnSO₄. Контрольні зразки готували аналогічно, але до середовища не вносили субстрату. Після зупинки ензиматичної реакції проби центрифугували (15 хв, 3000 g). В аліквоті супернатанту визначали рівень NO₂⁻ з використанням реактиву Гриса [10]. Активність сумарної NOS виражали в нмолях NO₂⁻/хв на 1 мл крові.

Активність Ca²⁺-незалежної ізоформи NOS (iNOS), визначали аналогічно, додаючи в інкубаційне середовище хелатор Ca²⁺ EGTA (4 мМ) замість CaCl₂. Активність Ca²⁺-залежної ізоформи NOS (cNOS), розраховували як різницю між активністю сумарної NOS і активністю Ca²⁺-незалежної ізоформи NOS [1].

Результати досліджень обробляли статистично з використанням *t*-критерію Стьюдента. Розбіжності вважалися статистично вірогідними, якщо $P \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті проведених досліджень встановлено, що активність cNOS у практично здорових донорів середнього та літнього віку становить $0,2 \pm 0,03$ та $0,18 \pm 0,02$ нмоль NO₂⁻/хв на 1 мл крові відповідно (рис. 1). Активність cNOS з віком дещо знижується, проте ці зміни не є статистично вірогідними.

Активність iNOS у плазмі крові здорових осіб середнього є низькою порівняно з cNOS та складає $0,05 \pm 0,009$ нмоль NO₂⁻/хв на 1 мл крові. В осіб літнього віку відмічається статистично вірогідне зростання активності iNOS, яка складає $0,13 \pm 0,014$ нмоль NO₂⁻/хв на 1 мл крові і становить різницю у 2,6 раза стосовно величини в осіб середнього віку.

У пацієнтів з ІХС активність cNOS статистично вірогідно знижується стосовно осіб групи контролю, причому зниження ензиматичної активності cNOS має більш виражений характер у пацієнтів середнього віку. Так, cNOS у пацієнтів з ІХС середнього віку знижується в 1,5 раза і становить $0,13 \pm 0,02$ нмоль NO₂⁻/хв на 1 мл крові, а в пацієнтів літнього віку – у 2,6 раза стосовно величин у відповідних за віком контрольних груп і складає $0,07 \pm 0,015$ нмоль NO₂⁻/хв на 1 мл крові.

Пригнічення активності cNOS у практично здорових донорів при старінні організму та в пацієнтів з ІХС свідчить про зниження синтезу ендогенного NO та ендотеліальну дисфункцію. Відомо, що факторами, які зумовлюють дисфункцію ендотелію судин у пацієнтів з ІХС, є дисліпідемія, оксидативний стрес, гемодинамічне навантаження підвищеним артеріальним тиском та ін.

На тлі інгібування cNOS у пацієнтів з ІХС спостерігається різке зростання активності iNOS. Так, активність iNOS у пацієнтів з ІХС середнього віку зростає в 9,2 раза і становить $0,46 \pm 0,06$ нмоль NO₂⁻/хв на 1 мл крові, а в пацієнтів літнього віку – у 4,5 раза стосовно величин у відповідних за віком контрольних груп і складає $0,58 \pm 0,04$ нмоль NO₂⁻/хв на 1 мл крові.

Отримані дані стосовно вікових змін узгоджуються з даними, отриманими дослідниками в експерименті на судинній стінці щурів [3, 4]. Ними показано, що з віком вміст нітрит-аніонів зменшувався на 40 %, що пов'язано зі зниженням eNOS, активність якої з віком знижується. При вивченні iNOS виявлено зростання її активності в старих тварин, що пов'язано з надлишковим утворенням і накопиченням продуктів ліпопероксидації в тканинах при старінні. Також дослідниками встановлено, що в міокарді дослідних дорослих і старих щурів рівень генерації NO забезпечується різними механізмами: у дорослих – конститутивною NO-синтазою, у старих – переважно індукційною формою ферменту [5].

Активність iNOS веде до гіперпродукції NO. Відомо, що cNOS продукує низькі концентрації

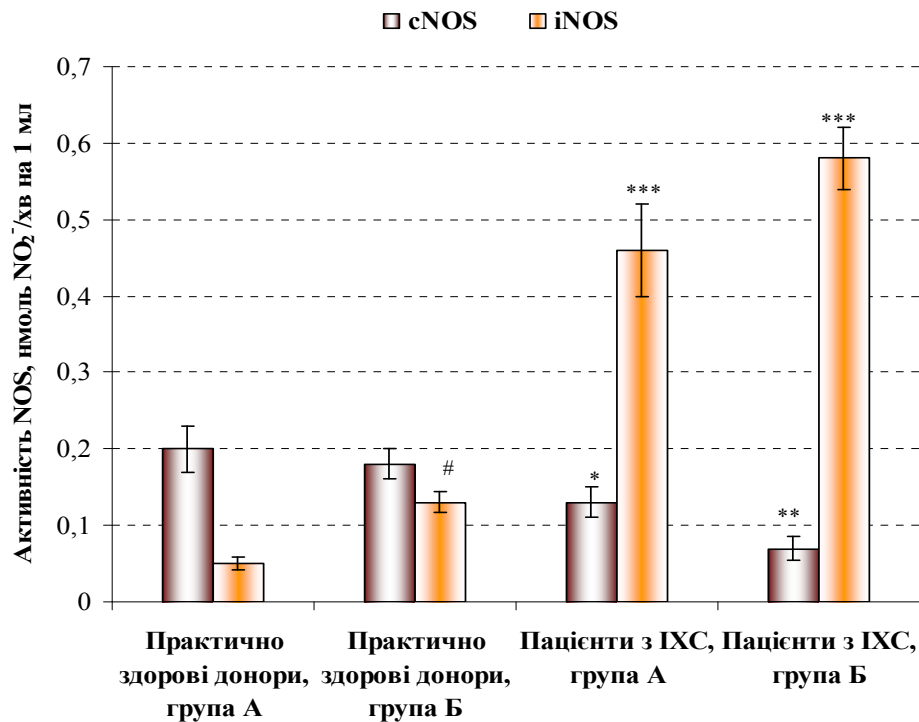


Рис. 1. Активність конститутивної (cNOS) та індукцйбельної (iNOS) NO-синтази у пацієнтів з ішемічною хворобою серця різних вікових груп

Примітка. *** – P < 0,001; ** – P < 0,01; * – P < 0,05 вірогідно порівняно з показниками групи контролю; # – P < 0,05 вірогідно стосовно показника в пацієнтів групи А

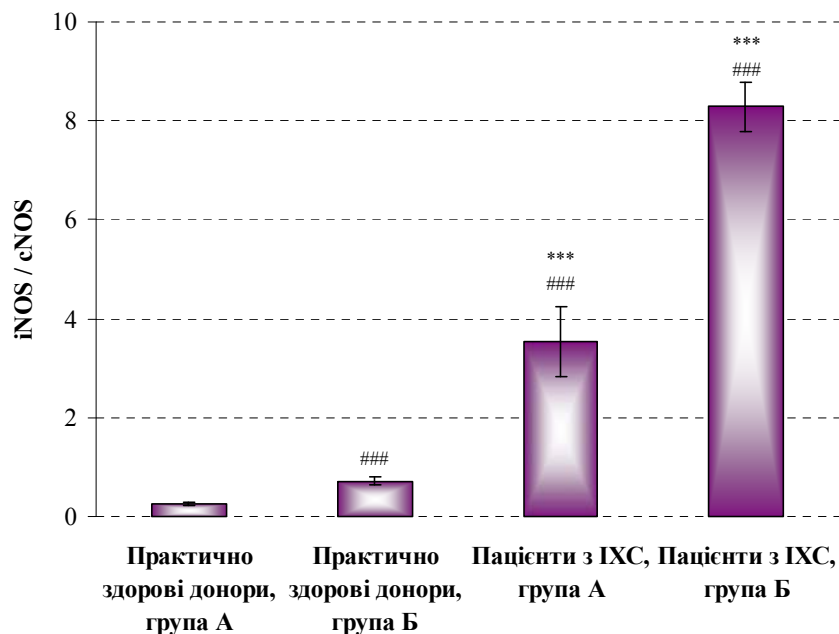


Рис. 2. Відношення iNOS до cNOS у пацієнтів з ішемічною хворобою серця різних вікових груп

Примітка. *** – P < 0,001 вірогідно порівняно з показниками групи контролю; ### – P < 0,001 вірогідно стосовно показника в пацієнтів групи А

NO, у той час як iNOS синтезує високі концентрації NO (> 300 нМ) [16]. Гіперпродукція NO за участю iNOS може виступати компенсаторним механізмом, спрямованим на покращання перфузії тканин. З іншого боку, надмірне генерування

NO є більш небезпечним, ніж його дефіцит. У високих концентраціях NO є фактором ендогенної інтоксикації, що визначає його цитотоксичну дію і викликає загибель клітин і тканин за механізмами апоптозу і некрозу. У результаті цього

відбувається активація апоптичних механізмів та ініціація деструктивних процесів у кардіоміоцитах, ендотеліоцитах та інших клітинах, що веде до прогресування дисфункції серцево-судинної системи [6].

iNOS спричинює надлишкову продукцію вільних радикалів, зокрема “шкідливого” NO, який бере участь в активації процесів пероксидного окиснення ліпідів, призводить до ушкодження клітин, а також до накопичення супероксидного аніон-радикала (O_2^-) [16].

Аналізуючи отримані дані, встановлено, що відношення активності iNOS до cNOS у практично здорових донорів із віком зростало у 2,9 раза, а в пацієнтів з ІХС значно зростало (у 14,2 раза для пацієнтів середнього віку та в 11,5 раза для пацієнтів літнього віку) (рис. 2). Це зумовлено зменшенням активності cNOS, яка продукує “корисний” NO, що бере участь у регуляції судинного тону, і збільшенням активності iNOS, яка бере участь у синтезі “шкідливого” NO.

Отримані нами дані вказують на вікову різницю змін активностей ізоформ NOS за розвитку ІХС. Раніше вважали, що NOS-залежний синтез “базального” NO здійснюється за участю cNOS, а iNOS забезпечує продукцію додаткових кількостей NO в клітині за розвитку різних патологічних станів організму. Проте на сучасному етапі представлені докази конститутивної експресії iNOS у деяких тканинах та існування індукцибельних форм eNOS і pNOS [12, 14].

Зокрема, підтверджено участь iNOS у фізіологічному (“базальному”) синтезі NO, а також участь eNOS і pNOS при гіперпродукції NO за ряду патологій. Отже, “базальна” NO-синтазна активність iNOS у регуляції фізіологічних функцій, зокрема в регуляції судинного тону, є край важливою [9].

Наявність різних ізоформ NOS, їхня просторова розділеність, різна ензиматична активність свідчать про складний характер регуляції її функціональної активності. Зміна співвідношення iNOS/cNOS за розвитку ішемічної хвороби серця виступає визначальним механізмом, який зумовлює порушення NO-регуляторних властивостей. Отримані дані вказують на порушення NO гомеостазу, дефіцит ендотеліального NO у пацієнтів з ІХС, який є більш вираженим у пацієнтів літнього віку.

Висновок

У пацієнтів з ішемічною хворобою серця відбувається порушення активності NO-синтази, яка полягає в пригніченні активності конститутивної ізоформи ферменту та активації її індукцибельної ізоформи. При старінні організму та в пацієнтів з ішемічною хворобою серця літнього віку зростання співвідношення iNOS/cNOS є більш вираженим, ніж у пацієнтів середнього віку.

Перспективи подальших досліджень. Планується провести дослідження активності аргіна-

зо-NO-синтазної системи та прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у пацієнтів з ІХС різних вікових груп.

Література

1. Апихтіна О.Л. Модулюючий вплив екстракту *Serratula coronata* на обмін оксиду азоту в тканинах аорти шурів при свинцевій інтоксикації / О.Л. Апихтіна, А.В. Коцюрuba, Ю.П. Коркач // Укр. біохім. ж. – 2007. – Т. 79, № 5. – С. 204-211.
2. Гуревич М.А. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции / М.А. Гуревич, Н.В. Стуров // Трудный пациент. – 2006. – № 3. – С. 23-29.
3. Кульчицкий О.К. Система оксида азота та вік / О.К. Кульчицкий // Бук. мед. вісник. – 2005. – № 9 (2). – С. 143-144.
4. Кульчицкий О.К. Эндотелиальная функция и процесс старения / О.К. Кульчицкий // Лікування та діагностика. – 2002. – № 4. – Р. 6-9.
5. Оксид азоту, вік, стрес / О.К. Кульчицкий, Р.І. Потапенко, С.М. Новікова, М.К. Бурчинська // Пробл. старіння і довголіття. – 2010. – Т. 19, № 3. – С. 236.
6. Роль коррекции метаболизма оксида азота в организме при профилактике гипертонического ремоделирования сердечно-сосудистой системы / В.И. Бувальцев, С.Ю. Машина, Д.А. Покидышев [и др.] // Рос. кардиол. ж. – 2002. – № 5 (37). – С. 74-81.
7. Сибірна Н.О. Молекулярні механізми депонування оксиду азоту в еритроцитах / Н.О. Сибірна, М.Я. Люта, Н.І. Климишин // Біологічні Студії / *Studia Biologica*. – 2010. – Vol. 4, № 1. – С. 143-160.
8. Стан антиоксидантного захисту та системи L-аргінін-оксид азоту у крові хворих на урогенітальний хламідіоз / Г.К. Кондакова, О.В. Єрмошенко, К.О. Калекіна [та ін.] // Укр. біохім. ж. – 2008. – Т. 80, № 1. – С. 52-56.
9. Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы NO-синтаз (химический аспект) / А.П. Арзамасцев, И.С. Северина, Н.Б. Григорьев [и др.] // Вестн. РАМН. – 2003. – № 12. – С. 88-95
10. Analysis of nitrate, nitrite, and [^{15}N] nitrate in biological fluids / L.C. Green, D.F. Wagner, J. Glogowski [et al.] // *Anal. Biochem.* – 1982. – Vol. 126, № 1. – P. 131-138.
11. Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine / R.H. Böger // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137. – P. 1650-1655.
12. Bryan N.S. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development / N.S. Bryan, K. Bian, F. Murad // *Frontiers in Bioscience*. – 2009. – Vol. 14. – P.1-18.
13. Gkaliagkousi E. Platelet-derived nitric oxide signaling and regulation / E. Gkaliagkousi, J. Ritter, A. Ferro // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 101(7). – P. 654-662.
14. Lubos E. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis / E. Lubos, D.E. Handy, J. Loscalzo // *Front. Biosci.* – 2009. – Vol. 13. – P. 5323-5344.
15. Lusher T.E. Biology of the endothelium / T.E. Lusher, M. Barton // *Clin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 10 (Suppl II). – P. 3-10.
16. The biphasic nature of nitric oxide responses in tumor biology / L.A. Ridnour, D.D. Thomas, S. Donzelli [et al.] // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2006. – Vol. 8, № 7-8. – P. 1329-1337.
17. The regulation and pharmacology of endothelial nitric oxide synthase / D.M. Dudzinski, J. Igarashi, D. Greif [et al.] // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2006. – Vol. 46. – P. 232-276.

**NO-СИНТАЗНА АКТИВНОСТЬ У ПАЦІЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
СЕРДЦА РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП***A.C. Besedina*

Резюме. Проведено изучение состояния NO-синтазной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Результаты исследования свидетельствуют о нарушении функционального состояния эндотелия у пациентов с ИБС, которое сопровождается снижением эндотелиального синтеза NO с участием cNOS на фоне роста системного синтеза NO, обусловленного повышенной активностью iNOS. Выявлено, что дефицит эндотелиального NO и гиперпродукция "вредного" NO с участием iNOS у пациентов с ИБС является более выраженным у пациентов пожилого возраста. Предполагается, что дисфункция NO-синтазной системы играет важную роль в механизмах нарушения NO-регуляторных свойств и NO-гомеостаза эндотелия сосудов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, оксид азота, NO-синтаза.

**NO-SYNTHASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE
OF DIFFERENT AGE GROUPS***A.S. Besedina*

Abstract. NO-synthase system in patients with ischemic heart disease (IHD) has been studied. The findings are indicative of a disturbance of the functional condition of the endothelium in patients with IHD which is characterized by an increase of the endothelial NO synthesis with the participation of cNOS with underlying systemic NO synthesis due to an enhanced activity of iNOS. It has been found out that the deficit of endothelial NO and a hyperproduction of "harmful" NO, involving iNOS in patients with IHD is more marked in patients of elderly age. It is assumed that a dysfunction of the NO-synthase system plays an important role in the mechanisms of a disturbance of the NO-regulatory properties and NO-homeostasis of the vascular endothelium.

Key words: ischemic heart disease, nitric oxide, NO-synthase.

Danylo Halytskyi National Medical University (L'viv)

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 13-17

Надійшла до редакції 15.07.2013 року

© А.С. Беседина, 2013

УДК 611.441.018:57.086.2

*Т.М. Бойчук, А.А. Ходоровська, Г.М. Чернікова, К.М. Чала, С.Б. Єрмоленко¹***ПОЛЯРИЗАЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ ГІСТОЛОГІЧНИХ ЗРІЗІВ ТКАНИН
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ТЛІ СТРЕСОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ**Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича¹

Резюме. У роботі показані морфологічні особливості та поляризаційні властивості тканин щитоподібної залози у тварин, які піддавалися стресу. Вивчення морфології та дослідження методом лазерної поляриметрії тканин щитоподібної залози у тварин показали

зміни її поляризаційних властивостей на тлі стресового навантаження.

Ключові слова: щитоподібна залоза, морфологія, стрес, лазерна поляриметрія.

Вступ. Для визначення морфологічних особливостей та поляризаційних властивостей біологічних тканин щитоподібної залози є перспективним використання методу лазерної поляриметрії. Це один із методів, що дозволяє виявити просторово розмежені ознаки об'єкта, визначити наявність розподілу ділянок розсіювання, отримати локальну інформацію про залозисті клітини щитоподібної залози. Використання лазерів у біомедичній оптиці зумовило розвиток напрямку досліджень – лазерної поляриметрії біологічних тканин, яка заснована на статистичному аналізі

поляризаційно-неоднорідних об'єктних полів [3, 6]. Поле випромінювання, розсіяного біологічною тканиною, стає носієм інформації про їх властивості. Така інформація міститься у фотометричних, спектральних, поляризаційних і кореляційних характеристиках світлових коливань [1, 5]. Метод поляризаційної візуалізації архітектоніки біологічної тканини різного морфологічного типу дозволяє вивчити розподіл поляризаційних параметрів полів розсіяного лазерного випромінювання [2, 4]. Проте залишаються маловивченими питання використання методів лазерної поля-

© Т.М. Бойчук, А.А. Ходоровська, Г.М. Чернікова, К.М. Чала, С.Б. Єрмоленко, 2013

риметрії та інших методів дослідження тканин щитоподібної залози у тварин на тлі стресового фактору, що має значення для виявлення й оцінки ступеня розвитку її патологічних порушень.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 24 білих статевозрілих щурах-самцях із вихідною масою тіла 100-150 г, які знаходилися на стандартному раціоні в приміщенні віварію при кімнатній температурі з вільним доступом до їжі та води. Тварини були розподілені на дві експериментальні групи: 1-ша група (контрольна) – інтактні щури, які виводилися з експерименту одночасно з дослідними для визначення контрольних показників; 2-га група – тварини, які піддавалися стресу. Стрес моделювали шляхом 1-годинної іммобілізації тварин у пластикових клітках. Для об'єктивної характеристики морфологічної будови залозистого епітелію видаляли щитоподібну залозу та фіксували її в 10 % розчині формаліну впродовж трьох діб із наступною заливкою в парафін. Виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5 ± 1 мкм, забарвлювали гематоксилін-еозином та вивчали особливості морфологічної будови щитоподібної залози у світловому мікроскопі "Біолам".

Поляризаційні зображення біологічних тканин щитоподібної залози проводили за допомогою мікрооб'єктива з проекцією зображення в площину світлочутливої площадки (800x600 пікселів) CCD-камери, яка забезпечувала діапазон вимірювання структурних елементів біологічних тканин для розмірів 2 мкм – 2000 мкм. Для оцінки діагностичних можливостей статистичного аналізу зображень тканини щитоподібної залози досліджували незабарвлені депарафінізовані гістологічні зрізи (24 препарати) фізіологічно незміненої залози тварин. Для статистичного аналізу використовували статистичний метод з використанням моментів вищих порядків.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження, виконанні за допомогою світлооптичної мікроскопії, показали, що в паренхімі щитоподібної залози тварин 1-ї групи спостерігаються характерні для неї елементи – фолікули, які являють собою замкнуті структури округлої форми. Стінка фолікула утворена з одного шару залозистих клітин (тироцитів) кубічної форми, які розташовані на базальній мембрані. Просвіт фолікула заповнений колоїдом – секреторним продуктом тироцитів. Ядра тироцитів округлої форми з рівними контурами. Цитоплазма клітин гомогенна, базофільна з ацидофільним відтінком. Гемокапіляри розгалужуються у стромі, представленій пухкою волокнистою сполучною тканиною та оточують базальні мембрани залозистого епітелію (рис. 1).

Гістологічні дослідження щитоподібної залози у тварин, які знаходилися в умовах стресу, показали, що паренхіма залози представлена фолікулами округлої та овальної форми, просвіт фолікулів заповнений колоїдом, в якому міститься

десквамований епітелій. Виявлено переважання епітелію призматичної форми, нерівномірність висоти епітелію, з явищами його десквамації. У цитоплазмі тироцитів визначається вакуолізація, спостерігається тенденція до базофілії, що зумовлено, ймовірно, підвищенням вмісту РНК. Ядра округлої або овальної форми з нерівними контурами. Апікальна поверхня клітини нерівна, між поверхнею клітини та колоїдом виявляються зони резорбції. У стромі визначаються розлади кровообігу у вигляді явищ венозного застою (рис. 2).

Дослідження поляризаційних зображень залозистого епітелію фолікулів щитоподібної залози у тварин 1-ї групи представлені на гістологічних зрізах щитоподібної залози в нормі (коефіцієнт ослаблення $\tau \leq 0,1$, геометрична товщина 40 μm) одержані для співосових (0 – 0) та перехрещених (0 – 90) поляризатора й аналізатора (рис. 3).

Як основний аналітичний інструмент для оцінювання сукупності випадкових величин, що характеризують зображення біологічного об'єкта (інтенсивності) та його оптико-геометричну структуру (напрямки орієнтацій протеїнових фібрил ρ та показник двопроменезаломлення їх речовини Δn), використовувалися статистичні моменти першого M , другого σ , третього A і четвертого E порядків їх величин, які обчислювалися шляхом усереднення відліків по кожному пікселю реєструючої CCD – камери.

Поляризаційні зображення представлені на гістологічних зрізах щитоподібної залози на тлі стресу (рис. 4). З отриманих даних можна побачити, що координатні розподіли інтенсивності $I(0-0)$, $I(0-90)$ фізіологічно нормальних зразків тканини щитоподібної залози характеризуються фрактальною структурою – нахил відповідних залежностей спектрів потужності незмінний у межах трьох декад розмірів (2 мкм – 1000 мкм) структурних елементів архітектоники. Координатна структура розподілів $I(0-0)$, $I(0-90)$ зміненої тканини щитоподібної залози на тлі стресу статистична – відсутнє стабільне значення кута нахилу апроксимуючої кривої $\Phi(z)$ до $\text{Log} - \text{log}$ залежностей спектрів потужності.

Таким чином, можна констатувати фрактальну структуру зображень оптично тонких шарів тканини щитоподібної залози та статистичність

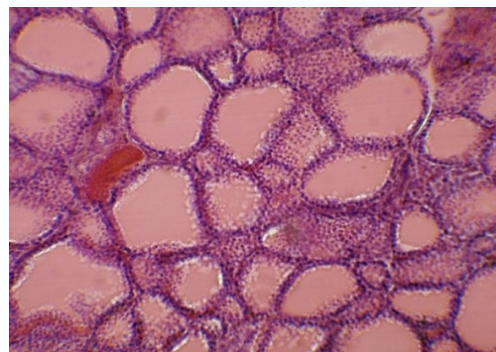


Рис. 1. Морфологічна будова щитоподібної залози в нормі. x180

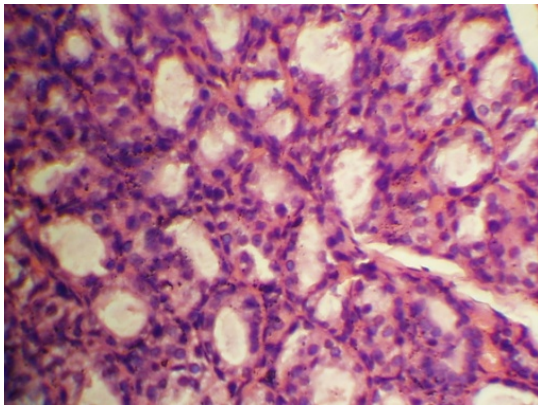


Рис. 2. Морфологічні зміни фолікулів щитоподібної залози щурів в умовах стресу. $\times 180$



Рис. 3. Поляризаційні зображення зрізів тканини щитоподібної залози одержані для співосьових (0 – 0) та перехрещених (0 – 90) поляризатора й аналізатора

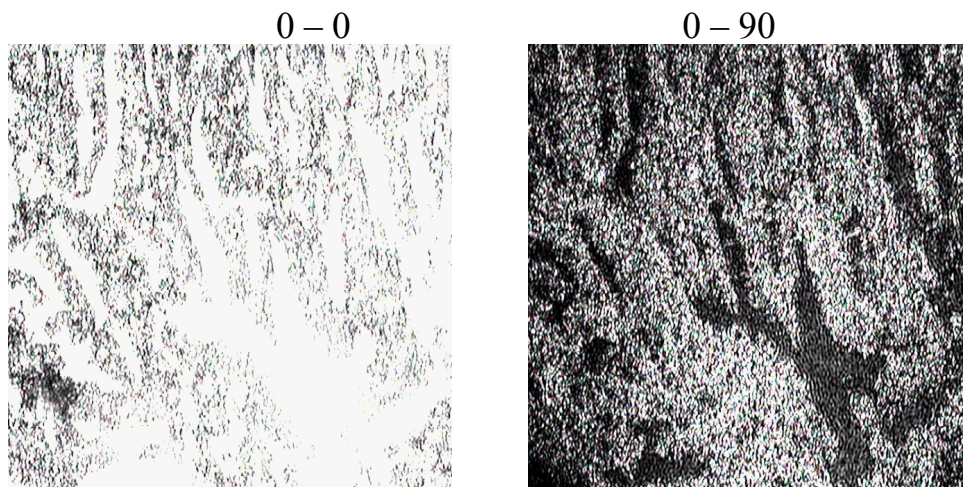


Рис. 4. Поляризаційні зображення зрізів тканини щитоподібної залози на тлі стресу одержані для співосьових (0 – 0) та перехрещених (0 – 90) поляризатора й аналізатора

Таблиця

Статистичні моменти 1-4-го порядків координатних розподілів інтенсивності зображень щитоподібної залози

I	$I(0-0)$	$I(0-90)$
M	$0,9 \pm 5\%$	$0,6 \pm 4\%$
σ	$0,23 \pm 4\%$	$0,29 \pm 6\%$
A	$38,6 \pm 7\%$	$26,8 \pm 11\%$
E	$74,2 \pm 9\%$	$132,8 \pm 14\%$

розподілу інтенсивності відповідних поляризаційних зображень зміненої тканини щитоподібної залози.

Висновок

Проведені морфологічні дослідження щитоподібної залози вказують на зростання активності щитоподібної залози та значну її мобілізацію у відповідь на стресорне навантаження. Про це свідчать наявність у мікроструктурі щитоподібної залози явищ десквамації одношарового призматичного епітелію та резорбційних вакуолей по всій цитоплазмі клітин. Результати дослідження статистичної та фрактальної структури розподілів інтенсивності поляризаційних зображень зрізів тканини щитоподібної залози підтвердили ефек-

тивність методів лазерної поляриметрії в диференціації стану різних типів біологічної тканини у відповідь на стресорне навантаження.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним у даному напрямку є вивчення поляризаційної структурності інших ендокринних залоз за умов стресового навантаження.

Література

1. Рассеяние лазерного излучения мультифрактальными биоструктурами / О.В. Ангельский, А.Г. Ушенко, А.Д. Архелюк [и др.] // Оптика и спектроскопия. – 2000. – Т. 88, № 3. – С. 495-498.
2. Ванчуляк О.Я. Поляризаційно-кореляційний аналіз динаміки зміни мікроструктури м'язової тканини / О.Я. Ванчуляк, О.Г. Ушенко, В.Т. Бачинський // Клін. та експерим. патол. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 69-74.

3. Ушенко О.Г. Лазерна поляриметрия фазово-неоднорідних об'єктів і середовищ / Ушенко О.Г. – Чернівці: Медакадемія, 2000. – 256 с.
4. Тучин В.В. Исследование биотканей методами светорассеяния / В.В. Тучин // Успехи физ. наук. – 1997. – Т. 167. – С. 517-539.
5. Laser polarimetry tomography of biotissue pathological changes / S. Yermolenko, O. Angelsky, A. Ushenko [et al.] // Proc. SPIE. – 2001. – Vol. 4425. – P. 117-123.
6. Ushenko A.G. Laser Polarimetry of Biological Tissue. Principles and Applications / A.G. Ushenko, V.P. Pishak // In Coherent-Domain Optical Methods. Biomedical Diagnostics, Environmental and Material Science, ed. V.Tuchin. – Kluwer Academic Publishers, 2004. – P. 67.

ПОЛЯРИЗАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ СРЕЗОВ ТКАНЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ СТРЕССОВОЙ НАГРУЗКИ

Т.Н. Бойчук, А.А. Ходоровская, Г.Н. Черникова, К.Н. Чала, С.Б. Ермоленко

Резюме. В работе показаны морфологические особенности и поляризационные свойства тканей щитовидной железы у животных, подвергавшихся стрессу. Изучение морфологии и исследование методом лазерной поляриметрии тканей щитовидной железы у животных, показали ее поляризационные свойства на фоне стрессовой нагрузки.

Ключевые слова: щитовидная железа, морфология, стресс, лазерная поляриметрия.

POLARIZATION PROPERTIES OF THYROID TISSUE HISTOLOGICAL SECTIONS AGAINST THE BACKGROUND OF STRESS LOAD

T.M. Boychuk, A.A. Khodorovska, G.M. Chernikova, K.M. Chala, S.B. Yermolenko¹

Abstract. The paper shows the morphological features and polarization properties of the thyroid gland tissues in animals which were exposed to stress. The study of morphology and examination of the thyroid tissue in animals by means of laser polarimetry have shown its polarization properties against the background of stress load.

Key words: thyroid gland, morphology, stress, laser polarimetry.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Yu. Fedkovych National University¹ (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 17-20

Надійшла до редакції 02.10.2013 року

© Т.М. Бойчук, А.А. Ходоровська, Г.М. Чернікова, К.М. Чала, С.Б. Ермоленко, 2013

УДК 616-01/-099

Н.А. Борченко, А.Г. Гулюк

ЗВ'ЯЗОК МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ (ЗА ДАНИМИ ПАНОРАМНИХ ІНДЕКСІВ) ТА КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ СКЕЛЕТА (ЗА ДАНИМИ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДЕНСИТОМЕТРІЇ П'ЯТКОВОЇ КІСТКИ) ПРИ ПЛАНУВАННІ ВНУТРІШНЬОКІСТКОВОЇ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ

Одеський національний медичний університет

Резюме. У статті наведено аналіз кореляційного зв'язку мінеральної щільності нижньої щелепи, що визначалась за допомогою панорамних рентгенометричних індексів та мінеральної щільності скелета, що визначалась за даними ультразвукової денситометрії п'яткової кістки, у пацієнтів, яким заплановано встановлення дентальних імплантатів. Визначено, що значен-

ня панорамних рентгенометричних індексів були достовірно пов'язані з показниками денситограми та статтю.

Ключові слова: мінеральна щільність, нижня щелепа, скелет, панорамна рентгенографія, ультразвукова денситометрія.

Вступ. Кісткова тканина – це тканина, яка підлягає постійній перебудові – ремоделюванню, що включає сукупність процесів руйнування (резорбції) та відновлення (регенерації) [7]. Морфометаболічні зміни кісткової тканини характеризуються, зокрема, порушенням рівноваги про-

цесів резорбції та регенерації через порушення метаболізму кістки, що, у свою чергу, призводить до зниження щільності кісткової тканини та зменшення її стійкості до різного роду навантажень.

У ряді досліджень виявлено достовірну позитивну кореляцію між мінеральною щільністю

© Н.А. Борченко, А.Г. Гулюк, 2013

нижньої щелепи та мінеральною щільністю кісткової тканини в найбільш частих зонах остеопору, таких, як поперековий відділ хребта, шийка стегна та зап'ястка. Вартий уваги той факт, що, незважаючи на анатомічні відмінності, нижня щелепа та п'ятова кістка є подібними за метаболізмом [4]. Проведені в останні кілька десятиліть дослідження довели наявність залежності між мінеральною щільністю нижньої щелепи, висотою альвеолярного відростка, втратою зубів та змінами загальної мінеральної щільності скелета [3, 8, 10].

Приблизно 80% нижньої щелепи становить кортикальна кістка, і лише 20% – трабекулярна. Dutra V. et al. [8] продемонстрували, що зміни товщини кортикальної пластинки основи нижньої щелепи є типовими для осіб із наявним остеопорозом, при цьому збільшення пористості кістки призводить до зниження кісткової маси. Змінам підлягають як компактна, так і губчаста кісткова тканина нижньої щелепи. Разом із особливостями анатомічної структури нижньої щелепи це створює передумови для використання структурних особливостей нижньої щелепи для діагностики зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

Панорамні рентгеноморфометричні індекси (ментальний індекс (mental index, MI), панорамний мандибулярний індекс (panoramic mandibular index, PMI)) [6] є діагностичними критеріями, що допомагають визначити пацієнтів старшого віку з імовірними змінами мінеральної щільності кісткової тканини для подальшої, більш поглибленої діагностики [5]. Ментальний індекс (MI), який отримується за даними вимірювань товщини кортикального шару кісткової тканини нижньої щелепи в зоні ментальних отворів нижньої щелепи, може вказувати на остеопенію [3]. Панорамний мандибулярний індекс (PMI), описаний Venson B.W. et al. [1], у свою чергу, оцінює мінеральну кісткову масу нижньої щелепи.

П'ятова кістка постійно підлягає навантаженню, окрім цього, є легко доступною для обстеження. Це, а також той факт, що основна частина (приблизно 95%) п'ятової кістки представлена метаболічно активною трабекулярною кісткою (інтенсивність обміну речовин у ній перевищує аналогічні показники в компактній кістці в 7-8 разів), робить цю кістку найкращою ділянкою для діагностики остеопору [2]. Ультразвукова денситометрія п'ятової кістки є безпечним методом діагностики зниження щільності кісткової тканини, а результати, отримані за допомогою цього метода обстеження, сумісні з рекомендаціями ВООЗ. Таким чином, цей метод може бути широко застосовуватися при обстеженні пацієнтів, у яких планується ортопедичне лікування з опорою на дентальні імплантати, з метою визначення можливих факторів ризику – зниження щільності кісткової тканини.

Мета дослідження. Вивчити кореляційний взаємозв'язок між мінеральною щільністю кіст-

кової тканини скелета в жінок та чоловіків, за даними ультразвукової денситометрії п'ятової кістки та мінеральною щільністю нижньої щелепи, яка визначалася за панорамними рентгеноморфометричними індексами, отриманими на основі даних лінійних вимірювань ортопантограм пацієнтів, у яких було сплановано встановлення дентальних імплантатів.

Матеріал і методи. Для визначення зв'язку між мінеральною щільністю нижньої щелепи, за даними панорамних індексів та щільністю кісткової тканини скелета, за даними ультразвукової денситометрії п'ятової кістки, нами проводилась оцінка цих параметрів у групі пацієнтів, які звернулися по стоматологічну реабілітацію із застосуванням дентальних імплантатів до стоматологічного центру «Овасак». До групи дослідження увійшли 40 осіб, 20 чоловіків та 20 жінок, віком старше 50 років. Середній вік пацієнтів у досліджуваній вибірці склав 53,7 року (середній вік жінок – 58,6 року, чоловіків – 55,9 року).

Для проведення ультразвукової денситометрії в усіх пацієнтів, що увійшли до групи дослідження, застосований апарат Sonost-2000 (OsteoSys Co., Ltd., Корея). В усіх пацієнтів отримані панорамні рентгенівські знімки (PAX Duo3D, E-Woo, Південна Корея). Ментальний індекс (MI) обчислювався за технікою, описаною Ledgerton D. et al. [9]. Панорамний мандибулярний індекс (PMI) обчислювався за методом Venson B. W. et al. [1].

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження щільності кісткової тканини пацієнтів досліджуваної вибірки проводилися за допомогою ультразвукової денситометрії. За результатами ультразвукового денситометричного обстеження пацієнтів досліджуваної вибірки їх розподілили на дві групи, кожна з яких, у свою чергу, включала дві підгрупи:

- перша група – пацієнти із щільністю кісткової тканини в межах норми, за даними ультразвукової денситометрії (відхилення до -1SD), чоловіки (підгрупа 1.1) та жінки (підгрупа 1.2);
- друга група – пацієнти зі зниженою щільністю кісткової тканини, за даними ультразвукової денситометрії (відхилення більше -1SD), чоловіки (підгрупа 2.1) та жінки (підгрупа 2.2).

Як параметри, що описують стан кісткової тканини за даними ультразвукового денситометричного обстеження, нами використовувались індекс якості кістки (bone quality index, BQI) та t-критерій. Середні значення цих показників та дані описової статистики наведені в таблиці 1.

Порівняння отриманих середніх значень BQI та t-критерію у досліджуваних групах проводилось за допомогою аналізу ANOVA (табл. 3).

Рентгеноморфометричний аналіз структури нижньої щелепи.

В усіх пацієнтів, включених у дослідження, отримано панорамні рентгенівські знімки, які стандартизовано за масштабом, яскравістю та контрастністю зображення. Надалі проведено

Таблиця 1

Значення BQI та t-критерію у групах пацієнтів досліджуваної вибірки

	BQI				t-критерій			
	1.1	1.2	2.1	2.2	1.1	1.2	2.1	2.2
N	10	10	10	10	10	10	10	10
Мінімум	78,10	56,10	65,60	50,80	-0,78	-0,92	-2,05	-2,76
Максимум	93,50	78,30	78,10	67,20	0,55	-0,22	-0,89	-1,45
Середнє (M)	87,10	66,62	70,75	59,75	-0,22	-0,56	-1,45	-2,05
Стандартна похибка (m)	1,56	2,28	1,38	1,84	0,15	0,08	0,12	0,13
Стандартне відхилення (SD)	4,96	7,22	4,34	5,83	0,47	0,25	0,38	0,42
Дисперсія (σ)	24,65	52,13	18,91	34,05	0,22	0,07	0,15	0,18

Таблиця 2

Значення ментального індексу (мм) у групах пацієнтів, сформованих за даними ультразвукової денситометрії п'яркової кістки

Групи	n	Мінімум	Максимум	Середнє (M)	Стандартна похибка (m)	Стандартне відхилення (SD)	Дисперсія (σ)
1.1	10	2,89	4,87	3,86	0,20	0,63	0,40
1.2	10	2,12	4,15	3,37	0,19	0,60	0,36
2.1	10	2,07	3,67	2,94	0,18	0,56	0,31
2.2	10	1,54	3,34	2,26	0,21	0,67	0,45

Примітка. n – кількість пацієнтів в групі дослідження

Таблиця 3

Результати порівняння значень індексу якості кістки (BQI), значень t-критерію, ментального індексу (MI) та панорамного мандибулярного індексу (PMI) в групах дослідження за допомогою уніваріантного дисперсійного аналізу (ANOVA)

		Сума - квадратів	Ступені - свободи	Середній квадрат	F	Значимість
BQI	Між групами	1347,921	1	1347,921	13,236	0,001
	Всередині груп	3869,838	38	101,838		
	Загалом	5217,759	39			
t-критерій	Між групами	18,605	1	18,605	89,639	0,000
	Всередині груп	7,887	38	0,208		
	Загалом	26,492	39			
MI	Між групами	10,282	1	10,282	22,786	0,000
	Всередині груп	17,147	38	0,451		
	Загалом	27,429	39			
PMI	Між групами	0,026	1	0,026	39,660	0,000
	Всередині груп	0,024	38	0,001		
	Загалом	0,050	39			

аналіз отриманих ортопантограм та обчислено рентгеноморфометричні індекси (MI та PMI). З цією метою виміряна товщина кортикального шару основи тіла нижньої щелепи в ділянці ментального отвору та обчислено значення ментального індексу (MI) на правому та лівому боці ниж-

ньої щелепи. Найнижче значення, виміряне нами в пацієнтів досліджуваної вибірки, складало 1,54 мм, та найбільше – 4,87 мм (середнє значення за вибіркою дорівнювало $2,34 \pm 1,08$ мм). Надалі нами проведено аналіз розподілу значень ментального індексу в групах, на які розподілено пацієн-

Таблиця 4

Значення панорамного мандибулярного індексу у групах пацієнтів, сформованих за даними ультразвукової денситометрії п'яткової кістки

Групи	n	Мінімум	Максимум	Середнє (М)	Стандартна похибка (m)	Стандартне - відхилення (SD)	Дисперсія (σ)
1.1	10	0,27	0,34	0,30	0,007	0,02	0,000
1.2	10	0,23	0,33	0,28	0,009	0,03	0,001
2.1	10	0,21	0,29	0,25	0,007	0,02	0,000
2.2	10	0,20	0,25	0,23	0,005	0,02	0,000

Таблиця 5

Кореляційний аналіз досліджуваних параметрів з використанням параметричного коефіцієнта Пірсона

		BQI	t-критерій	MI	стать	PMI
BQI	Кореляція Пірсона	1	,651**	,486**	-,689**	,540**
	Значення (двобічна)		,000	,001	,000	,000
	N	40	40	40	40	40
t-критерій	Кореляція Пірсона	,651**	1	,638**	-,287	,691**
	Значення (двобічна)	,000		,000	,073	,000
	N	40	40	40	40	40
MI	Кореляція Пірсона	,486**	,638**	1	-,350*	,913**
	Значення (двобічна)	,001	,000		,027	,000
	N	40	40	40	40	40
стать	Кореляція Пірсона	-,689**	-,287	-,350*	1	-,318*
	Значення (двобічна)	,000	,073	,027		,045
	N	40	40	40	40	40
PMI	Кореляція Пірсона	,540**	,691**	,913**	-,318*	1
	Значення (двобічна)	,000	,000	,000	,045	
	N	40	40	40	40	40
** Кореляція значима на рівні 0.01 (двобічна)						
* Кореляція значима на рівні 0.05 (двобічна)						

Примітка. N – загальна кількість спостережень, що порівнюються

тів досліджуваної вибірки згідно із результатами дослідження щільності п'яткової кістки за допомогою ультразвукової денситометрії. Значення ментального індексу в цих групах пацієнтів наведено у таблиці 2. Використовуючи отримані значення товщини кортикальної пластинки основи нижньої щелепи, нами були розраховані значення панорамного мандибулярного індексу для пацієнтів досліджуваної вибірки (табл. 4).

Результати порівняння досліджуваних параметрів між групами за допомогою аналізу ANOVA наведені в таблиці 3. Перевірка статистичної гіпотези здійснювалась із використанням таких рівнів достовірності: $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$.

Порівняння отриманих середніх значень BQI та t-критерію у досліджуваних групах проводилось за допомогою аналізу ANOVA (табл. 3).

Рентгеноморфометричний аналіз структури нижньої щелепи.

В усіх пацієнтів, включених у дослідження, отримано панорамні рентгенівські знімки, які стандартизовано за масштабом, яскравістю та контрастністю зображення. Надалі проведено аналіз отриманих ортопантограм та обчислено рентгеноморфометричні індекси (MI та PMI). З цією метою виміряна товщина кортикального шару основи тіла нижньої щелепи в ділянці ментального отвору та обчислено значення ментального індексу (MI) на правому та лівому боці ниж-

ньої щелепи. Найнижче значення, виміряне нами в пацієнтів досліджуваної вибірки, складало 1,54 мм, та найбільше – 4,87 мм (середнє значення за вибіркою дорівнювало $2,34 \pm 1,08$ мм). Надалі нами проведено аналіз розподілу значень ментального індексу в групах, на які розподілено пацієнтів досліджуваної вибірки згідно із результатами дослідження щільності п'яtkової кістки за допомогою ультразвукової денситометрії. Значення ментального індексу в цих групах пацієнтів наведено у таблиці 2. Використовуючи отримані значення товщини кортикальної пластинки основи нижньої щелепи, нами були розраховані значення панорамного мандибулярного індексу для пацієнтів досліджуваної вибірки (табл. 4).

Результати порівняння досліджуваних параметрів між групами за допомогою аналізу ANOVA наведені в таблиці 3. Перевірка статистичної гіпотези здійснювалась із використанням таких рівнів достовірності: $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$.

Надалі з метою визначення можливих взаємозв'язків між досліджуваними параметрами обчислено їх кореляційні співвідношення з використанням параметричного коефіцієнта Пірсона. Результати кореляційного аналізу наведені в таблиці 5.

У поданому дослідженні ми оцінювали придатність визначення мінеральної щільності нижньої щелепи, за даними панорамної рентгенографії, як діагностичного методу для визначення можливого зниження щільності кісткової тканини скелета. З цією метою в пацієнтів різного віку та статі нами вивчалися показники ультразвукової денситограми, які вказують на щільність кісткової тканини скелета, та рентгеноморфометричні індекси, розраховані за даними панорамних рентгенограм, що свідчать про стан кісткової тканини нижньої щелепи.

Найперше, нами проводився аналіз стану кісткової тканини в пацієнтів різного віку та статі, що були включені в дослідження. Треба зазначити, що групи пацієнтів формувалися нами саме з урахуванням показників денситограми: у пацієнтів першої групи вони знаходились у межах норми (відхилення у межах ± 1 SD), а в пацієнтів другої групи були нижчими за нормальні (відхилення більш ніж -1 SD). Для подальшого аналізу даних нами визначалися середні значення індексу якості кістки (BQI) та t-критерію в групах дослідження. Дані таблиці 1 показують, що середні значення BQI у чоловіків першої та другої групи склали $87,10 \pm 1,56$ та $70,75 \pm 1,38$ відповідно, а в жінок першої та другої груп – $66,62 \pm 2,28$ та $59,75 \pm 1,84$ відповідно. При цьому значення t-критерію були наступними: у чоловіків першої та другої груп вони склали $-0,22 \pm 0,15$ та $-1,45 \pm 0,12$ відповідно, а в жінок першої та другої груп – $-0,56 \pm 0,08$ та $-2,05 \pm 0,13$ відповідно.

Надалі, нами визначалось, чи достовірно відрізняються досліджувані параметри у сформованих нами групах. Для цього нами використовувався уніваріантний дисперсійний аналіз

(ANOVA). Результати порівняння значень BQI та t-критерію, за допомогою цих методів подані в таблиці 3. Нами визначено, що показники денситограми в досліджуваних групах відрізняються із високим ступенем достовірності.

Після цього нами проводилося вивчення панорамних рентгеноморфометричних індексів у пацієнтів досліджуваних груп.

Як зазначено вище, приблизно 80 % нижньої щелепи представлено кортикальною кісткою, у той час як частка трабекулярної кісткової тканини в її структурі відносно невелика. П'яtkова кістка, навпаки, складається переважно із губчастої кісткової тканини, якою представлено приблизно 95 % її структури. Із віком, особливо в жінок після менопаузи, прискорюється втрата губчастої кісткової тканини. Безпосередньо після менопаузи підвищена резорбція відбувається і в кортикальній кістці, та з віком інтенсивність втрати губчастої та компактної кісткової тканини вирівнюється [7]. Як п'яtkова кістка, так і нижня щелепа постійно піддаються суттєвому навантаженню. Таким чином, одночасне вивчення таких метаболічно та функціонально активних зон скелета, як нижня щелепа та п'яtkова кістка, може бути корисним для розуміння процесів, що відбуваються у кістковій тканині з віком.

Для того, щоб характеризувати стан кісткової тканини нижньої щелепи, нами обрані ментальний індекс – MI та панорамний мандибулярний індекс – PMI. Ментальний індекс, який, власне, відображує товщину кортикальної пластинки нижньої щелепи, з огляду на вищевказані особливості її структури та метаболізму, є інформативним показником, зміни якого вказують на динаміку об'єму кортикальної кісткової тканини у складі нижньої щелепи. Панорамний мандибулярний індекс свідчить про мінеральну кісткову масу нижньої щелепи. Нами визначені та порівняні середні значення цих індексів у сформованих групах пацієнтів.

Як зазначено в таблицях 2 та 3, значення ментального індексу вищі в чоловіків ($3,86 \pm 0,20$ мм) та жінок ($3,37 \pm 0,19$ мм) із нормальною щільністю кісткової тканини скелета. У пацієнтів другої групи, тобто зі зниженою щільністю кісткової тканини скелета, за даними ультразвукової денситометрії, середня товщина кортикального шару кісткової тканини нижньої щелепи була нижчою та складала $2,94 \pm 0,18$ мм у чоловіків та $2,26 \pm 0,21$ мм у жінок. Достовірність відмінностей значень ментального індексу між групами була підтверджена за допомогою ANOVA. Так само достовірними виявились і відмінності в товщині кортикального шару нижньої щелепи у чоловіків та жінок.

За результатами порівняння значень панорамного мандибулярного індексу в групах пацієнтів, їхній розподіл був аналогічним: достовірно вищі значення PMI спостерігались у чоловіків ($0,30 \pm 0,007$) та жінок ($0,28 \pm 0,009$) першої групи. Оцінена за значеннями цього індексу мінеральна щільність нижньої щелепи в пацієнтів другої гру-

пи була достовірно нижчою, значення РМІ склали $0,25 \pm 0,007$ у чоловіків та $0,23 \pm 0,005$ у жінок із зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини.

Надалі нами визначалися кореляційні взаємозв'язки між рентгеноморфометричними індексами, визначеними в пацієнтів, включених до груп дослідження, та показниками, що отримані при ультразвуковому денситометричному обстеженні, а також статтю. Параметричний кореляційний аналіз виявив достовірну негативну кореляцію індексу якості кістки BQI зі статтю в обох групах пацієнтів. Водночас, слабка негативна кореляція t-критерію із статтю виявилася недостовірною. Таким чином, статистично підтвердилася більш висока частота втрати кісткової маси в жінок порівняно із чоловіками за даними ультразвукової денситометрії у досліджуваних групах пацієнтів. Між BQI та t-критерієм при цьому спостерігалася сильна позитивна кореляція високого ступеня достовірності ($p=0,01$).

Обидва рентгеноморфометричні індекси достовірно виявляли сильну залежність від статі. Як ментальний, так і панорамний мандибулярний індекс виявили достовірну сильну негативну кореляцію із статтю. Таким чином, було статистично підтверджено закономірність більш низьких значень ментального та панорамного мандибулярного індексів у жінок досліджуваних груп, тобто більш виражене потоншення кортикального шару нижньої щелепи та втрату її мінеральної щільності.

При вивченні кореляції рентгеноморфометричних індексів із показниками денситограми виявилось, що як ментальний, так і панорамний мандибулярний індекс проявляли достовірну ($p=0,01$) виражену двобічну позитивну кореляцію як із індексом якості кістки, так і із t-критерієм. Фактично ця статистична залежність свідчить про те, що при зниженні якості кісткової тканини з віком, за даними ультразвукової денситометрії, знижується і якість кісткової тканини нижньої щелепи, що може бути визначене за потоншенням її кортикального шару (ментальний індекс) та зменшенням мінеральної щільності кісткової тканини нижньої щелепи (панорамний мандибулярний індекс). Зважаючи на те, що виявлена кореляція є двобічною, зменшення значень рентгеноморфометричних індексів потенційно може бути предиктором остеопенічних змін кісткової тканини скелета.

Висновки

1. Панорамні рентгеноморфометричні індекси (ментальний індекс та панорамний мандибулярний індекс) достовірно нижчі в пацієнтів із зниженою щільністю кісткової тканини порівняно із людьми з особами з нормальними показниками ультразвукової денситограми.

2. У жінок як із нормальною, так і зниженою щільністю кісткової тканини скелета значення панорамних рентгеноморфометричних індексів були достовірно нижчими, ніж у чоловіків відповідних груп.

3. Як ментальний, так і панорамний мандибулярний індекс виявили достовірну сильну негативну кореляцію із статтю.

4. Як ментальний, так і панорамний мандибулярний індекс проявляли достовірну ($p=0,01$) виражену двобічну позитивну кореляцію як з індексом якості кістки, так і з t-критерієм денситограми.

Перспективи подальших досліджень. Врахування значень рентгеноморфометричних індексів може бути застосовано при аналізі остеопенічних змін кісткової тканини скелета при патологічних станах зубощелепної системи різного генезу.

Література

1. Benson B.W. Variations in adult cortical bone mass as measured by a panoramic mandibular index / B.W. Benson, T.J. Prihoda, B.J. Glass // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 1991. – Vol. 71. – P. 349-356.
2. Coe J. Speeding up assessment of bone mineral density / J. Coe // *Practice Nursing.* – 2008. – Vol. 19 (4). – P. 177-180.
3. Devlin H. Mandibular radiomorphometric indices in the diagnosis of reduced skeletal bone mineral density / H. Devlin, K. Horner // *Osteopor Int.* – 2002. – Vol. 13. – P. 373-378.
4. Jagelaviciene E. The relationship between panoramic radiomorphometric indices of the mandible and calcaneus bone mineral density / E. Jagelaviciene, R. Kubilius, A. Krasauskiene // *Medicina (Kaunas).* – 2010. – Vol. 46 (2). – P. 95-103.
5. Klementti E. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group / E. Klementti, S. Kolmakov, H. Kroger // *Scand. J. Dent. Res.* – 1994. – Vol. 102. – P. 68-72.
6. Panoramic mandibular index and bone mineral densities in postmenopausal women / E. Klementti, S. Kolmakov, P. Heiskanen [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 1993. – Vol. 75. – P. 774-779.
7. Peri-implantitis and late implant failures in postmenopausal women: a cross-sectional study / G. Dvorak, C. Arnhart, S. Heuberger [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2011. – Vol. 38 (10). – P. 950-955.
8. Radiomorphometric indices and their relation to gender, age, and dental status / [V. Dutra, J. Yang, H. Devlin, Ch. Susin] // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2005. – Vol. 99 (4). – P. 479-484.
9. Radiomorphometric indices of the mandible in a British female population / [D. Ledgerton, K. Horner, H. Devlin, H. Worthington] // *Dentomaxill ofac Radiol.* – 1992. – Vol. 28. – P. 173-181.
10. Validation of dental panoramic radiography measures for identifying postmenopausal women with spinal osteoporosis / A. Taguchi, Y. Sueti, M. Sanada [et al.] // *J. Roentgenol.* – 2004. – Vol. 183. – P. 1755-1760.

СВЯЗЬ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ (ПО ДАННЫМ ПАНОРАМНЫХ ИНДЕКСОВ) И КОСТНОЙ ТКАНИ СКЕЛЕТА (ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДЕНСИТОМЕТРИИ ПЯТОЧНОЙ КОСТИ)

Н.А. Борченко, А.Г. Гулюк

Резюме. В статье приведен анализ корреляционной взаимосвязи минеральной плотности нижней челюсти, которую определяли при помощи панорамных рентгенометрических индексов, и минеральной плотности скелета, которую определяли по данным ультразвуковой денситометрии пяточной кости у пациентов, которым планировалась установка дентальных имплантатов. Показано, что значения панорамных рентгенометрических индексов были достоверно связаны с показателями денситограммы и полом.

Ключевые слова: минеральная плотность, нижняя челюсть, скелет, панорамная рентгенография, ультразвуковая денситометрия.

CORRELATION OF THE MINERAL DENSITY OF THE MANDIBLE (DEFINED BY PANORAMIC INDICES) AND BONE MINERAL DENSITY (DEFINED BY ULTRASOUND DENSITOMETRY OF THE CALCANEUS)

N.A. Borchenko, A.G. Guliuk

Abstract. The article presents an analysis of the correlation relationship between mineral density of the mandible and bone mineral density. The first one was defined by panoramic radiomorphometric indices, while the second one – by ultrasound densitometry of the calcaneus in patients who were going to receive dental implants. It was shown that values of panoramic radiomorphometric indices were significantly related to densitometry data and sex of the patient.

Key words: mineral density, mandible, skeleton, panoramic x-ray, ultrasound densitometry.

National Medical University (Odessa)

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 20-26

Надійшла до редакції 23.10.2013 року

© Н.А. Борченко, А.Г. Гулюк, 2013

УДК 616.12-008.331.1+616-018-92

О.П. Букач, М.В. Антонюк, Л.П. Сидорчук, О.М. Коровенкова, О.В. Кушнір, І.І. Чаглий

КОМОРБІДНА ПАТОЛОГІЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛІКЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Проаналізовано клінічно-демографічні показники, що визначають коморбідний статус і серцево-судинний прогноз (ССП) хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) залежно від її тяжкості і супутньої патології на амбулаторно-поліклінічному етапі. Встановлено, що тяжкість фатальних ССП у хворих на ЕАГ асоціює з наявністю супутньої патології хронічної хвороби нирок (ХХН), печінки і органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), цукрового діабету 2-го типу (ЦД 2), курінням та наявністю гіпертрофії лівого

шлуночка (ГЛШ), що також супроводжується тяжчим перебігом власне гіпертензії. Індекс коморбідності Чарлсона залежно від віку вірогідно зростає в 1,3-1,5 раза за наявності супутньої ХХН та ГЛШ, без суттєвого впливу іншої коморбідної патології і куріння. Індекс коморбідності Чарлсона ≥ 4 % та кумулятивний індекс захворювань CIRS $\geq 2,5$ % у хворих на ЕАГ збільшують ризик фатального прогнозу SCORE в 1,5-1,8 раза.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, коморбідність, прогнози.

Вступ. У сучасній медицині все більшу увагу приділяють станам із сукупністю двох і більше захворювань у одного пацієнта. Такі стани називають коморбідністю ("comorbidity" – одночасне ураження двох органів або систем організму, чи наявні два захворювання), полі-, мультиморбідністю ("multimorbidity" – за наявності ≥ 3 захворювань), супутньою патологією, чи асоційованими захворюваннями [2, 5-8, 12]. Особливо актуальною вважають коморбідну патологію у хворих на

артеріальну гіпертензію (АГ), оскільки серцево-судинні захворювання (ССЗ) на даний час залишаються однією з головних причин смертності (4,3 млн/людей/рік) в індустріально розвинутих країнах. Кожний четвертий житель Землі після 40 років має підвищений артеріальний тиск (АТ). Саме АГ є основним фактором ризику розвитку хронічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС) та інфаркту міокарда (ІМ), а також цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ), зокрема мозкового інсульту.

© О.П. Букач, М.В. Антонюк, Л.П. Сидорчук, О.М. Коровенкова, О.В. Кушнір, І.І. Чаглий, 2013

Хворі на АГ є «частими візитерами» амбулаторій сімейної медицини і у 90-95% випадків змушені пожиттєво приймати антигіпертензивні ліки. Виникає наступна проблема – поява коморбідності, чи поліморбідності, що, безумовно, впливає на ефективність терапії основного захворювання та зменшує можливості вторинної профілактики в таких пацієнтів [1-3, 12]. D. Campbell-Scherer (2010) встановив, що поширеність коморбідних станів коливається від 69 % у хворих молодого віку до 93 % – у пацієнтів середнього віку і до 98 % – у пацієнтів літнього віку. Кількість коморбідних станів збільшується від 10 % у пацієнтів віком до 19 років, до 80 % – у пацієнтів 80 років і старше [5]. За результатами досліджень M. Dawes (Нідерланди) серед осіб віком 45-64 роки 7 % мають ≥ 4 захворювань, у віковій групі 65-74 роки частота підвищується до 30 %, в осіб віком ≥ 75 років вона становить 55 % [9]. Подібні результати отримано M. Fortin et al. (Канада) у 2005 р. за результатами роботи сімейного лікаря: серед пацієнтів віком 45-64 роки понад 95 % жінок та більше 89 % чоловіків мали ≥ 2 захворювань [14]. Незважаючи на проведені дослідження, залишається ціла низка питань, пов'язаних із ранньою діагностикою коморбідних станів у хворих на АГ, вчасною профілактикою та ефективним лікуванням таких пацієнтів. Дискутабельним є питання якості життя хворих на ССЗ, невизначеними є їх серцево-судинні прогнози.

Мета дослідження. Проаналізувати клінічно-демографічні показники, що визначають коморбідний статус і серцево-судинний прогноз (ССП) хворих на есенційну АГ (ЕАГ) залежно від її тяжкості і супутньої патології на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Матеріал і методи. У проспективному дослідженні взяло участь 100 хворих на ЕАГ II і III стадій тяжкості (ВООЗ, 1999), високого і дуже високого серцево-судинного ризику. Серед пацієнтів 37,0 % (37) осіб – із ЕАГ II, 63,0 % (63) – із ЕАГ III ст.; 49,0 % (49) жінок і 51,0 % (51) чоловіків, середній вік – $59,6 \pm 4,24$ року, тривалість захворювання від чотирьох до 25 років (у середньому $15,2 \pm 2,68$ року у хворих на ЕАГ II ст. і $20,2 \pm 2,17$ року у пацієнтів із ЕАГ III ст., $p=0,015$). Усі хворі пройшли комплекс досліджень: загальноклінічних, лабораторних (загальні аналізи крові і сечі, глюкоза плазми крові, біохімічні аналізи), інструментальних (ЕКГ у 12 відведеннях, ЕхоКГ, офісне вимірювання АТ) та спектрофотометричних (ліпіди плазми – загальний холестерол (ЗХС), холестерол ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), триацилгліцеролів (ТГ)).

Первинний (10-річна ймовірність виникнення фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень) та вторинний (ризик появи серцево-судинних подій упродовж чотирьох років) прогнози складали відповідно до Фремінгемських критеріїв та шкали SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) за спеціальною комп'ютерною

програмою, схваленою ВООЗ "Assessment of cardiovascular risk in primary prevention and secondary prevention" (OSC Healthcare Srl®, 2005™) [10, 15]. Індекс коморбідності (ІК) Чарлсона (Charlson Comorbidity Index) для загального прогнозу летальності розраховували за спеціальною комп'ютерною програмою. За діагностично значимий вважали ІК Чарлсона $\geq 3,0$ [13, 16]. Також аналізували кумулятивну шкалу рейтингу захворювання (Cumulative Illness Rating Scale – CIRS) для загальної оцінки стану систем організму (серцево-судинної, респіраторної, гастроінтестинальної, сечовивідної і ендокринної – метаболічні розлади, цукровий діабет) у межах балльних категорій: 0 – відсутні проблеми, 1 – легкі проблеми зі здоров'ям з боку певної системи на даний момент, чи вірогідні проблеми в минулому, 2 – помірні проблеми, що потребують терапії "першої лінії", 3 – тяжкі постійні вірогідні проблеми / "неконтрольовані" хронічні розлади, 4 – вкрай тяжкі проблеми, що потребують невідкладного лікування / недостатність органів-мішеней / тяжке пошкодження функцій [11].

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Вірогідність даних для незалежних вибірок вираховували із застосуванням t -критерію *Student* (розподіл за тестами *Колмогорова-Смирнова* та W -критерію *Shapiro-Wilk* були близькими до нормального), чи U -критерію *Wilcoxon-Mann-Whitney*; аналіз якісних ознак – за критерієм χ^2 (при частотах менше 5 – точний двобічний тест *Fisher*). Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Середній вік хворих на ЕАГ III ст. був на 7,3 року більшим, ніж такий у осіб із ЕАГ II ($p < 0,001$) (таблиця 1). Що підтверджувалось і віковим діапазоном: відносна кількість пацієнтів із ЕАГ II ст. 30-49 років була вірогідно більшою, ніж із ЕАГ III ст. на 36,4% ($p=0,01$), без суттєвої різниці між групами у вікових діапазонах 50-69 років та ≥ 70 років ($p > 0,05$). Загалом серед обстежених домінували особи віком 50-69 років: 63,0 % ($n=63$) проти 37,0 % ($n=37$) пацієнтів віком до 50, чи старше 70 років ($\chi^2=5,68$, $p=0,037$). Серед хворих на ЕАГ II ст. переважали чоловіки в 1,6 раза: 62,2 % (23) проти 37,8 % (14) жінок ($\chi^2=5,21$, $p=0,04$). Натомість, серед пацієнтів із ЕАГ III ст. погранично домінували жінки в 1,25 раза: 55,6 % (35) проти 44,4 % (28) чоловіків ($\chi^2=3,99$, $p=0,051$). Що підтверджувалось і аналізом відносної частоти за статтю з урахуванням тяжкості гіпертензії: чоловіків було більше серед хворих на ЕАГ II в 1,4 раза, ніж серед таких із ЕАГ III ($p=0,016$), тоді як жінок – навпаки, більше серед осіб із ЕАГ III ст. в 1,5 раза ($p=0,01$). Окрім того, серед хворих на ЕАГ II за соціальним статусом переважали працюючі (62,2 %), кількість курців була в 1,28 раза більше ($p=0,045$). Натомість серед пацієнтів із ЕАГ III ст. переважна більшість

Таблиця 1

Окремі демографічно-клінічні показники, що визначають у т.ч. коморбідний статус залежно від тяжкості есенційної артеріальної гіпертензії

№	Показники		ЕАГ II, n=37 (%)	ЕАГ III, n=63 (%)	ВШ [95%ДІ]	p
1	Вік, роки		55,92±3,98	63,22±2,16	–	<0,001
2	Віковий розподіл роки, n (%)	<30 років	1 (2,70)	0	–	–
		30-49	7 (18,92)	4 (6,35)	0,27 [0,10-0,71]	0,01
		50-69	21 (56,76)	42 (66,67)	1,52 [0,66-3,51]	>0,05
		>70 років	8 (21,62)	17 (26,98)	1,34 [0,51-3,50]	>0,05
3	Стать, n (%)	Ч	23 (62,16)	28 (44,44)	0,49 [0,27-0,85]	0,016
		Ж	14 (37,84)	35 (55,55)	2,05 [0,89-4,71]	0,01
4	Соціальний статус, n (%)	пенсіонер	14 (37,84)	44 (69,84)	3,81 [2,11-6,85]	<0,001
		працюючі	23 (62,16)	14 (22,22)	0,17 [0,09-0,32]	<0,001
		не працюючі	0	2 (3,17)	–	–
		інвалід	0	3 (4,76)	–	–
5	Супутня патологія, n (%)	Ін. ССЗ	15 (40,54)	50 (79,36)	5,41 [2,89-10,1]	<0,001
		ХОЗЛ	10 (27,03)	24 (38,09)	1,66 [0,91-3,01]	>0,05
		ХНН	13 (35,13)	19 (30,16)	0,79 [0,44-1,44]	>0,05
		ШКТ	32 (86,49)	52 (82,54)	0,74 [0,35-1,59]	>0,05
		ЦД 2	11 (29,73)	24 (38,09)	1,43 [0,79-2,57]	>0,05
		ЦВЗ	17 (45,95)	22 (34,92)	0,63 [0,36-1,12]	>0,05
		Перифер. судини	17 (45,95)	37 (58,73)	1,69 [1,06-2,96]	0,044
6	Курять, n (%)		21 (56,76)	28 (44,44)	0,59 [0,34-1,04]	0,045
7	ГЛШ, n (%)		18 (48,65)	40 (63,49)	1,77 [1,01-3,12]	0,032
8	Електрична нестабільність міокарда, n (%)		20 (54,05)	42 (66,67)	1,73 [0,97-3,07]	0,041

Примітка. 1. p – вірогідність різниць показників між групами спостереження. 2. Ч, Ж – чоловіки, жінки; ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка; ЦД – цукровий діабет; ХНН – хронічна хвороба нирок; ХОЗЛ – хронічні обструктивні захворювання легень; ШКТ – захворювання шлунково-кишкового тракту; ЦВЗ – церебро-васкулярні захворювання; ВШ (Odds Ratio) – відношення шансів

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів залежно від кількості захворювань та статі

Кількість супутніх захворювань у хворих на АГ	<30 років		30-49 років		50-69 років		≥70 років	
	Ч, n (%)	Ж, n (%)	Ч, n (%)	Ж, n (%)	Ч, n (%)	Ж, n (%)	Ч, n (%)	Ж, n (%)
1	1 (100,0)	0	5 (45,5)	4 (36,4)	8 (12,7)	10 (15,9)	0	0
2	0	0	0	1 (9,09)	16 (25,4)	15 (23,8)	2 (8,0)	1 (4,0)
≥3	0	0	0	1 (9,09)	7 (11,1)	7 (11,1)	12 (48,0)	10 (40,0)
Загалом	1 (100,0)	0	5 (45,5)	6 (54,5)	31 (49,2)	32 (50,8)	14 (56,0)	11 (44,0)

Примітка. Ч – чоловіки; Ж – жінки; n (%) – абсолютна (відносна) кількість

осіб – це пенсіонери (69,8%), серед яких частіше в 1,31 рази реєстрували гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) (p=0,032) та електричну нестабільність міокарда, за даними ЕКГ, в 1,23 рази (p=0,041).

При аналізі частоти супутньої патології з урахуванням тяжкості гіпертензії (хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), хронічна хвороба нирок (ХНН), хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) нефункціо-

Таблиця 3

Клінічні та прогностичні показники, прогнози, індекс коморбідності залежно від тяжкості есенційної артеріальної гіпертензії

№	Показники		ЕАГ II, n=37	ЕАГ III, n=63	p
1	Тривалість АГ, роки		15,24±2,68	20,16±2,17	p=0,015
2	САТ, мм рт.ст.		146,76±2,33	154,82±1,06	p=0,004
3	ДАТ, мм рт.ст.		85,54±0,98	87,70±1,94	p>0,05
4	ЧСС, уд/хв		78,86±2,25	81,21±3,41	p>0,05
5	Фібриноген, мг/дл		384,1±30,5	428,9±40,2	p>0,05
6	ЗХС, ммоль/л		4,96±0,15	4,77±0,12	p>0,05
7	ХС ЛПВЩ (альфа), мг/дл		55,89±2,91	56,84±2,73	p>0,05
8	Лейкоцити $\times 10^9$ /л		6,52±0,42	5,98±0,21	p>0,05
9	ТГ, мг/дл		100,7±10,36	102,4±12,63	p>0,05
10	SCORE, %		3,76±0,64	5,96±0,62	p=0,03
11	Framingham, %	На 10 років	8,34±1,55	11,44±2,35	p>0,05
		На 4 роки	13,17±2,23	19,28±1,86	p=0,04
12	Індекс коморбідності Чарлсона, %	Залежно віку	3,38±0,37	4,13±0,41	p=0,035
		Незалежно віку	4,65±0,68	6,03±0,47	p=0,004
13	Індекс CIRS, бали		2,65±0,34	3,32±0,25	p=0,026

Примітка. 1. p – вірогідність різниць показників між групами спостереження. 2. ЗХС – загальний холестерол; ТГ – тригліцериди (триацилгліцероли); ХС ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїдів високої щільності; SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation; Framingham – нефатальний прогноз на 4 і 10 років; CIRS – Cumulative Illness Rating Scale

нального характеру, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) та ЦВЗ) суттєвих відмінностей між групами спостереження не встановили ($p>0,05$) (табл.1). Однак серед хворих на ЕАГ III ст. ймовірність інших серцево-судинні захворювань (ССЗ) та захворювань периферійних судин (вен і/чи артерій) вірогідно зростала в 1,96 і 1,28 рази (ВШ=5,41; 95 %ДІ=2,89-10,1, $p<0,001$ і ВШ=1,69; 95 %ДІ=1,06-2,96, $p=0,044$, відповідно).

Розподіл пацієнтів залежно від кількості захворювань, статі і вікового діапазону наведено в таблиці 2. У віці 30-49 років, як у жінок ($n=6$), так і в чоловіків ($n=5$) із основним захворюванням "Гіпертонічна хвороба" домінувала одна коморбідна патологія з переважанням захворювань ШКТ – 72,7%. У хворих на ЕАГ віком 50-69 років спостерігали переважання полі-/мультиморбідності, тобто два, три і більше супутніх захворювань: 49,2% (31) і 22,2% (14) проти 28,6% (18) таких, що мали одну супутню патологію. У віці понад 70 років верифікували тільки мультиморбідні стани: 12,0% (3) осіб із наявністю двох супутніх захворювань та 88,0% (22) хворих на ЕАГ із ≥ 3 супутніми патологіями інших органів і систем. У пацієнтів віком 50 років і старше збільшується кількість супутніх захворювань серцево-судинної і цереброваскулярної систем, а також хвороби ШКТ, ЦД2 і ХОЗЛ. Вірогідної гендерної різниці в частоті виникнення супутніх захворювань з урахуванням віку не встановили.

Для вирахування фатальних SCORE і нефатальних Framingham прогнозів на найближчих 4 і 10 років проаналізували показники, наведені в таблиці 3. У хворих на ЕАГ фатальний ССП SCORE та нефатальний Framingham на чотири

роки були вірогідно гіршими, ніж у хворих на ЕАГ II на 36,9% ($p=0,03$) і 31,7% ($p=0,04$) відповідно. За наявної супутньої ХХН, захворювань печінки і органів ШКТ, ГЛШ, а також у курців прогноз SCORE погіршувався в 1,3-2,0 рази ($p\leq 0,031-0,005$). Індекс коморбідності Чарлсона як залежно, так і незалежно від віку в обох групах спостереження був діагностично значимим і перевищував 3,0% із вірогідним превалюванням у хворих на ЕАГ III на 18,2% ($p=0,035$) і 22,9% ($p=0,004$) відповідно (табл. 3). Супутня ХХН та ГЛШ у хворих на ЕАГ підвищила віко-залежний індекс коморбідності Чарлсона в 1,3-1,5 рази ($p\leq 0,018-0,001$). Супутні ЦД2, ЦВЗ, захворювання печінки та органів ШКТ збільшили віко-незалежний ІК Чарлсона в 1,3-1,4 рази ($p\leq 0,019$). Куріння у хворих на ЕАГ асоціювало теж із підвищенням віко-незалежного ІК Чарлсона в обох групах спостереження в 1,3-1,6 рази ($p=0,014$), погіршенням фатального прогнозу SCORE і Framingham на 4 і 10 років майже удвічі за всіма показниками ($p\leq 0,023-0,005$).

За кумулятивною шкалою рейтингу захворювань CIRS загальна оцінка аналізованих систем організму теж була вірогідно гіршою в пацієнтів із ЕАГ III, ніж у хворих на ЕАГ II ст. на 20,2% ($p=0,026$). Наявність ІК Чарлсона як віко-залежного, так і віко-незалежного у верхньому квартилі (≥ 4 %), а також індексу CIRS ($\geq 2,5$ %) асоціює зі зростанням фатального прогнозу SCORE в 1,5-1,8 рази ($p\leq 0,012-0,003$).

Висновки

1. Частота поєднаної патології у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію зростає з ві-

ком: до 49 років превалює один коморбідний стан (переважно захворювання шлунково-кишкового тракту – 72,9 %), у віці понад 50 років – два і більше супутніх захворювань (49,2 % і 22,2 % відповідно).

2. Тяжкість фатальних серцево-судинних прогнозів у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію асоціює з наявністю супутньої патології хронічної хвороби нирок, печінки і органів шлунково-кишкового тракту, цукрового діабету 2-го типу, курінням та наявністю гіпертрофії лівого шлуночка, що також супроводжується тяжчим перебігом власне гіпертензії.

3. Індекс коморбідності Чарлсона залежно від віку вірогідно зростає в 1,3-1,5 раза за наявності супутньої хронічної хвороби нирок та гіпертрофії лівого шлуночка, без суттєвого впливу іншої коморбідної патології і куріння. Натомість супутні цукровий діабет 2-го типу, цереброваскулярна патологія, захворювання печінки та органів шлунково-кишкового тракту у курців підвищують віко-незалежний індекс коморбідності Чарлсона у хворих на артеріальну гіпертензію в 1,3-1,6 раза ($p=0,014$), а куріння самостійно погіршує фатальний прогноз SCORE і Framingham на 4 і 10 років майже удвічі за всіма показниками ($p \leq 0,023-0,005$).

4. При високому індексі коморбідності Чарлсона (≥ 4 %) та кумулятивному індексі захворювань CIRS ($\geq 2,5$ %) у хворих на гіпертензію збільшується ризик фатального прогнозу SCORE в 1,5-1,8 раза.

Перспектива даного дослідження полягає в аналізі якості життя та коморбідних індексів у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію в практиці сімейного лікаря.

Література

1. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности / Ф.И. Белялов. – Иркутск: РИО ИГМАПО, 2012. – 283 с.
2. Коломоець М.Ю. Коморбідність і поліморбідність у терапевтичній практиці / М.Ю. Коломоець, О.О. Ващенко // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 4 (90), VII/VIII. – С. 23-27.
3. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія". Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 "Про затвердження та впрова-

дження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії" / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. – К.: МОЗ, 2012. – 108 с.

4. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії // Артеріал. гіпертензія. – 2009. – № 1. – С. 38-75.
5. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. / D. Campbell-Scherer // Evid. Based Med. – 2010. – Vol. 15 (6). – P. 165-166.
6. Caughey G.E. Multimorbidity research challenges: where to go from here? / G.E. Caughey, E.E. Roughead // J. Comorbidity. – 2011. – Vol. 1. – P. 8-10.
7. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia / G.E. Caughey, A.I. Vitry, A.L. Gilbert [et al.] // BMC Public Health. – 2008. – Vol. 8. – P. 221.
8. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study / G.E. Caughey, E.N. Ramsay, A.I. Vitry [et al.] // J. Epidemiol. Community Health. – 2010. – Vol. 64 (12). – P. 1036-1042.
9. Dawes M. Co-morbidity: we need a guideline for each patient not a guideline for each disease / M. Dawes // Fam. Pract. – 2010. – Vol. 27 (1). – P. 1-2.
10. ESC Guidelines Desk Reference. Compendium of abridged ESC Guidelines 2010 / [ESC and ESH Committee]. – London, UK: Springer Healthcare, 2010. – 392 p.
11. Miller D. Mark. A manual of guidelines for scoring the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G) / Mark D. Miller, Adele Towers. – Pennsylvania: University of Pittsburgh School of Medicine, 1991. – 30 p.
12. National Clinical Guideline Center. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. Clinical guideline: Methods, evidence, and recommendations / [National Institute for Health and Clinical Excellence]. – UK: Springer Healthcare, 2011. – 127 p.
13. Plasma suPAR level are associated mortality, admission time and Charlson Comorbidity Index in the acutely admitted medical patient: a prospective observation study / Thomas Huneck Haupt, Janne Petersen, Gertrude Gellekilde [et al.] // Critical Care. – 2012. – Vol. 16. – P. 130.
14. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice / M. Fortin, G. Bravo, C. Hudon [et al.] // Ann. Fam. Med. – 2005. – Vol. 3 (3). – P. 223-228.
15. The global cardiovascular risk chart / S. Giampaoli, L. Palmieri, P. Chiodini [et al.] // Ital. Heart J. – 2004. – Vol. 5 Suppl. – P. 177-185.
16. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries / Hude Quan, Bing Li, Chantal M. Couris [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2011. – Vol. 173 (6). – P. 676-682.

КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.П. Букач, М.В. Антонюк, Л.П. Сидорчук, О.М. Коровенкова, О.В. Кушнир, И.И. Чаглий

Резюме. Проанализированы клинико-демографические показатели, определяющие коморбидный статус и сердечно-сосудистый прогноз (ССП) больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) в зависимости от её тяжести и сопутствующей патологии на амбулаторно-поликлиническом этапе. Установлено, что тяжесть фатальных ССП у больных ЭАГ ассоциирует с наличием сопутствующей патологии хронической болезни почек (ХБП), печени и органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сахарного диабета 2-го типа (СД 2), курением и наличием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), что также сопровождается тяжёлым течением собственно гипертензии. Индекс коморбидности Чарлсона в зависимости от возраста достоверно возрастает в 1,3-1,5 раза при наличии сопутствующей ХБП и ГЛЖ, без существенного влияния другой коморбидной патологии и курения. Индекс коморбидности Чарлсона ≥ 4 % и кумулятивный индекс заболеваний CIRS $\geq 2,5$ % у больных ЭАГ увеличивают риск фатального прогноза SCORE в 1,5-1,8 раза.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, коморбидность, прогнозы.

COMORBID DISEASES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION
IN OUTPATIENT PRACTICE*O.P. Bukach, M.V. Antoniuk, L.P. Sydoruk, O.M. Korovenkova, O.V. Kushnir, I.I. Chahlii*

Abstract. Some clinical and demographic parameters, determining the comorbidity status and cardiovascular prognosis (CVP) in patients with essential arterial hypertension (EAH), depending on its severity and comorbidity in the outpatient practice have been analyzed. It has been established that the severity of fatal CV prognosis in EAH patients is associated with the presence of comorbidity of chronic kidney disease (CKD), the liver and the gastrointestinal tract disorders (GIT), diabetes mellitus type 2 (DM 2), smoking and presence of left ventricular hypertrophy (LVH), accompanied by more severe hypertension condition proper. The age related Charlson comorbidity index significantly increases by 1.3-1.5 times in presence of concomitant CKD and LVH, with no significant influence of other comorbid pathology and smoking. Charlson's comorbidity index ≥ 4 % and the cumulative disease index CIRS $\geq 2,5$ % in patients with EAH increase the risk of fatal CV prognosis SCORE by 1,5-1,8 times.

Key words: arterial hypertension, comorbidity, prognoses.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 26-31

Надійшла до редакції 16.07.2013 року

© О.П. Букач, М.В. Антонюк, Л.П. Сидорчук, О.М. Коровенкова, О.В. Кушнір, І.І. Чаглій, 2013

УДК 616.728.2-089.28-06:616.9]-037-084

*С.В. Васюк, Я.М. Васильчишин, В.Л. Васюк*ДВОЕТАПНЕ РЕВІЗІЙНЕ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА
ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ СПЕЙСЕРІВ, ІМПРЕГНОВАНИХ АНТИБІОТИКАМИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Метою даного дослідження було покращання результатів лікування перипротезної інфекції кульшового суглоба шляхом двоетапного ревізійного ендопротезування (ДРЕ) з використанням розроблених нами цементно-антибіотикових спейсерів. Застосування розробленої технології інтраопераційного виготовлення спейсера із застосуванням прес-форм при ДРЕ кульшового суглоба дозволяє швидко виготовити під час операції спейсер потрібного розміру, що за формою імітує однополюсний ендопротез. Виготовлення спейсера з використанням прес-форми виконує операційна медсестра, що економить операційний час хірурга. Голівка спейсера має ідеально сферичну форму та гладеньку поверхню. Завдяки армуючим спицям спейсер набуває

достатньої механічної міцності, що дозволяє пацієнту дотримуватися активного рухового режиму. До цементу додають великі дози антибіотиків з урахуванням даних антибіотикограми конкретного пацієнта. Удосконалена нами технологія ДРЕ кульшового суглоба застосована при хірургічному лікуванні перипротезної інфекції у 49 пацієнтів. Проведений аналіз віддалених результатів ДРЕ кульшового суглоба у 38 пацієнтів показав, що ерадикація інфекції та добрі функціональні результати досягнуті у 89,5 % випадків. Середня оцінка в них склала $87,18 \pm 6,44$ бала за шкалою Harris Hip Score.

Ключові слова: ендопротезування, кульшовий суглоб, інфекційні ускладнення, перипротезна інфекція, ревізійне ендопротезування, спейсер.

Вступ. Перипротезна інфекція (ППІ), частота якої, за даними сучасної літератури, становить від 0,5 % до 3,0 %, не просто зводить нанівець результати ендопротезування кульшового суглоба, але нерідко ставить під загрозу збереження кінцівки або, взагалі, життя хворого [1, 3, 5, 8]. В абсолютних цифрах – це сотні і тисячі хворих. Пацієнти з інфекційними ускладненнями в ділянці хірургічного втручання на 60% частіше лікуються в палатах та відділеннях інтенсивної терапії, у п'ять разів частіше повторно лікуються в стаціонарі, мають удвічі вищий ризик летального наслідку, ніж пацієнти, що не мають інфекційних ускладнень [4, 5].

Двоетапне ревізійне ендопротезування (ДРЕ), вперше описане Insall у 1983 р., на сьогодні

днішній день визнано найуспішнішою тактикою лікування ППІ кульшового суглоба [7]. Частота успішної ерадикації інфекції при його застосуванні сягає 91 % [7, 8]. На першому етапі видаляють усі компоненти ендопротеза і цемент, проводять ретельну вторинну хірургічну обробку з розкриттям та промиванням усіх порожнин і ходів і встановлюють тимчасовий цементний спейсер з антибіотиком або антибіотиками. Спейсер слугує депо, що постійно виділяє антибіотики з усіх поверхонь, створюючи їх локальні високі концентрації протягом тривалого часу, що сприяє подоланню інфекції [9, 10]. Окрім того, проводять системну антибіотикотерапію впродовж 6-10 тижнів після першого етапу оперативного лікування. У випадку відсутності клінічних ознак інфек-

ції та зниження ШОЕ і рівня С-реактивного білка до нормальних значень, приймають рішення про другий етап ДРЕ – видалення спейсера та установку ендопротеза.

Методики лікування глибоких нагноєнь ендопротезів кульшового суглоба без використання цементних спейсерів не завжди давали успішний результат, приносили багато незручностей для пацієнта [6]. Це виключення опорної функції кінцівки, що призводило до м'язової атрофії та, інколи, приковувало хворого до інвалідного візка, ретракція м'язів і значне вкорочення кінцівки [8, 9], що в подальшому ускладнювало проведення остаточного реендопротезування [7].

Мета дослідження. Покращати результати лікування ППІ кульшового суглоба шляхом двоетапного ревізійного ендопротезування з використанням розроблених нами цементно-антибіотикових спейсерів.

Матеріал і методи. При дослідженні 49 осіб, оперованих у Центрі травматології та ортопедії м. Чернівці в період з 2009 по 2013 роки, яким було виконано ДРЕ з приводу ППІ кульшового суглоба, середній вік хворих склав $60,2 \pm 14,5$ року (від 22 до 81 років). Чоловіків було 15, жінок – 15.

Ми користувалися класифікацією Fitzgerald та співавт. (1977), доповненою Tsukayama та співавт. (1996), згідно з критеріями Cui та співавт. (2007) [7]. Відповідно до часу виникнення ППІ, Cui та співавт. ділять їх на чотири типи:

1. Гострі післяопераційні (≤ 4 тижні після первинної операції).
2. Пізні хронічні (інфекції з кволим перебігом ≥ 4 тижні після операції).
3. Гострі гематогенні (гострий початок ППІ у штучному суглобі, що добре функціонував).
4. Позитивні інтраопераційні посіви (відсутність клінічних проявів інфекції за наявності двох або більше позитивних результатів інтраопераційних посівів).

За цією класифікацією обстежені нами пацієнти розподілялися наступним чином: I тип – 1, II – 45, III – 3. Пацієнти з ППІ IV типу не увійшли до нашого дослідження.

Для проведення ревізійного ендопротезування кульшового суглоба нами розроблено «Пристрій для тимчасового реендопротезування проксимальної частини стегнової кістки» [2]. Запропонований монолітний пристрій складається з голівки 1, шийки 2 та ніжки 3 (рис. 1).

Розроблено розбірну прес-форму з нержавіючого сплаву, яка складається з двох симетричних половин (рис. 2).

Під час операції в кожную половину вкладають армуючі спиці, заливають кістковий цемент з антибіотиком. Після полімеризації цементу з прес-форми витягають готовий спейсер.

Прес-форма має сім типорозмірів відповідно до найбільш поширених діаметрів кульшової западини (від 48 до 60 мм з кроком 2 мм) та розмірів медулярного каналу стегнової кістки.

Оперативне лікування ППІ кульшового суглоба за допомогою пристрою здійснювали наступним чином: одним із відомих доступів проводили розріз м'яких тканин, проводили видалення раніше встановленого інфікованого ендопротеза, ретельну ревізію прилеглих тканин, промивання антисептичними розчинами. Виготовлений під час операції за допомогою розробленої нами прес-форми спейсер із вмістом антибіотиків установлювали в медулярний канал стегнової кістки. Голівку спейсера вправляли у кульшову западину. Рану пошарово зашивали і дренивали.

Всі пацієнти отримували системну антибіотикотерапію з урахуванням чутливості збудників, прями антикоагулянти та симптоматичну терапію. Руховий режим передбачав ходьбу з милицями без опори на оперовану кінцівку з другого дня після операції та лікувальну фізкультуру. У післяопераційному періоді проводилася контрольна рентгенографія оперованого суглоба та контроль лабораторних показників.

Віддалені результати ДРЕ кульшового суглоба оцінювали за шкалою Harris Hip Score (HNS), запропованою автором як метод інтегральної оцінки стану хворих на посттравматичний коксартроз. У даний час шкала визнана міжнародним стандартом для оцінки віддалених результатів ендопротезування кульшового суглоба. Шкала HNS побудована за бальним принципом і включає оцінку за 10 параметрами, які можна об'єднати в чотири групи: біль – до 44 балів, функція кінцівки – до 47, деформація кінцівки – до чотирьох балів, об'єм рухів – до п'яти балів. Результат від 80 до 100 балів вважають добрим, 60-79 балів – задовільним, до 60 балів – незадовільним.

Результати дослідження та їх обговорення. Із 38 пацієнтів, у яких вивчені віддалені результати ДРЕ з використанням запропонованих нами цементно-антибіотикових спейсерів, у 34

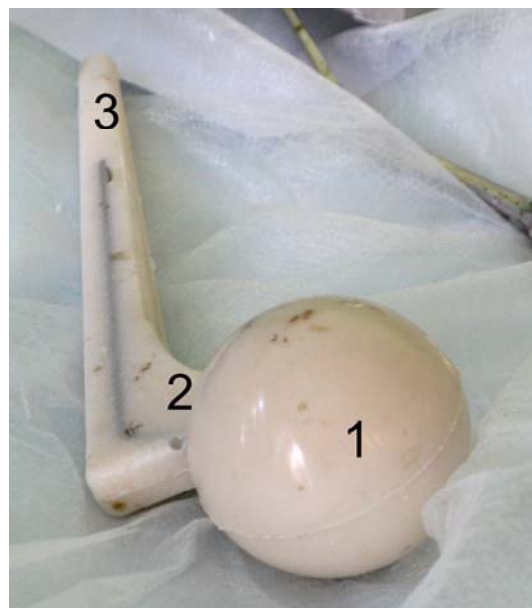


Рис. 1. Пристрій для тимчасового реендопротезування проксимальної частини стегнової кістки



Рис. 2. Прес-форма для інтраопераційного виготовлення спейсера

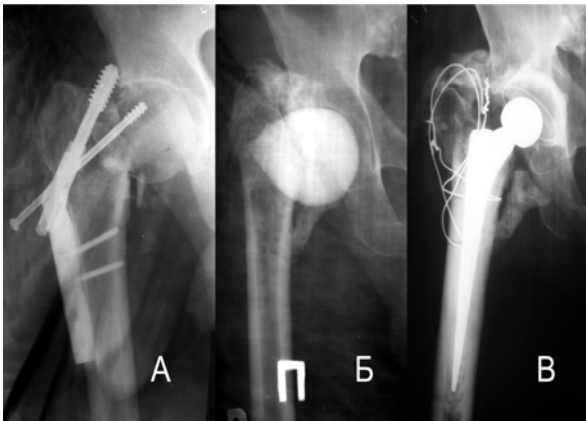


Рис. 4. Рентгенограми правого кульшового суглоба хворого Т.: А – міграція фіксатора DHS, Б – після установки цементного спейсера з антибіотиком; В – після цементного ендопротезування з фіксацією великого вертлюга

(89,5 %) досягнуто ерадикації інфекції з відновленням функції оперованої кінцівки. Такі результати оцінені нами як добрі. Середній показник за NHS у цієї групи склав $87,18 \pm 6,44$ бала. Середній термін перебування спейсера між першим та другим етапами хірургічного лікування склав 73,9 дня (від 42 до 97 днів).

Наводимо клінічні приклади. Хвора В., 1965 р.н., перенесла первинне ендопротезування в листопаді 2005 року з приводу лівобічного диспластичного коксартрозу. Післяопераційний період проходив без особливостей. З анамнезу відомо, що в дитинстві оперована з приводу вродженого вивиху лівого стегна; у 1989 р. потрапила у ДТП, отримала скалковий перелом кісток лівої гомілки та забій правого кульшового суглоба, що спровокувало погіршення перебігу остеоартрозу. У лютому 2010 року впала на подвір'ї, після чого через три дні відкрилася нориця в нижній частині післяопераційного рубця, яка повторно відкривалася у 2011 та 2012 рр. 26.11.2012 р. надійшла до ЦТО з діагнозом: перипротезна інфекція лівого штучного кульшового суглоба III типу за Суї (рис. 3, А).

Виконано перший етап ДРЕ – видалення ендопротеза та установку розробленого нами цементного спейсера з додаванням 2 г цефтазидиму відповідно до антибіотикограми (рис. 3, Б).

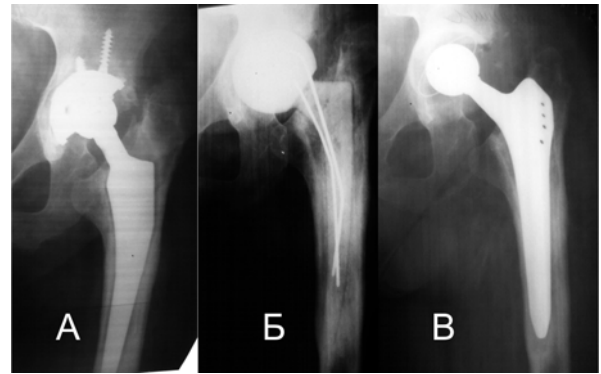


Рис. 3. Рентгенограма лівого кульшового суглоба хворої В. через сім років після первинного ендопротезування (А), після першого етапу ДРЕ (Б) та після другого етапу ДРЕ (В)

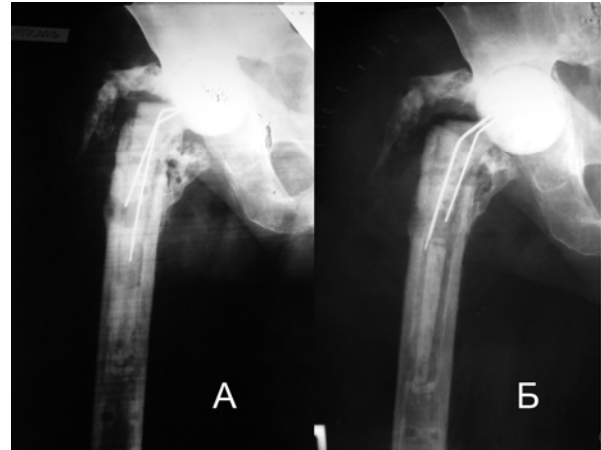


Рис. 5. Рентгенограми правого кульшового суглоба хворого Т. після установки цементного спейсера (А) та заміни спейсера на новий спейсер (Б)

У рані було залишено промивний дренаж на сім днів. Рана загоїлась первинно. Пацієнтка в задовільному стані виписана на амбулаторне лікування. Повторно надійшла 22.05.2013 року без клінічних та лабораторних ознак інфекції. 23.05.2013 р. виконано другий етап ДРЕ – видалено спейсер та встановлено гібридний ендопротез із безцементним стegovим компонентом Smith-Nephew SLR-Plus та цементною западиною (рис. 3, В).

Післяопераційний період проходив без ускладнень, рана загоїлась первинно. 05.06.2013 р. виписана на амбулаторне лікування. Оглянута 06.09.2013 року. Ходить самостійно з паличкою, повністю навантажує оперовану кінцівку, оцінка за шкалою Harris hip score 86 балів.

У двох пацієнтів лікування завершилося повним видаленням ендопротезів з ерадикацією інфекції та обмеженням функції кінцівки. Їх результати за NHS склали 62 та 68 балів, що за критеріями шкали відповідає задовільним результатам.

Трьом пацієнтам виконано заміну спейсера на новий спейсер у зв'язку з продовженням інфекційного процесу, після чого двом пацієнтам встановлено ревізійний ендопротез, а один пацієнт на даний час продовжує амбулаторне лікування з другим спейсером у кульшовому суглобі. Наводимо приклад подібного оперативного втручання.

Пацієнт Т., 1960 р.н., отримав політрауму в ДТП у вересні 2009 р. – був збитий автомобілем, після чого впав з моста висотою 6 м на залізничну колію. У жовтні 2009 року загальний стан дозволив провести остеосинтез правої стегнової кістки системою DHS. Проте в ранньому післяопераційному періоді розвинулася міграція фіксатора (рис. 4, А) та глибока інфекція, через яку через чотири тижні виконано видалення металоконструкції та голівки стегнової кістки з установленням однокомпонентного цементного спейсера з антибіотиком (рис. 4, Б).

18.04.2011 р. звернувся до центру травматології та ортопедії, де було виконано видалення спейсера та ендопротезування правого кульшового суглоба з остеосинтезом великого вертлога серкляжем (рис. 4, В). Бактеріологічне дослідження інтраопераційно забраного матеріалу росту не дало. Скарги повторно з'явилися через три місяці. 01.2012 р. відкрилася нориця. У лютому 2012 року проведено висічення нориці та санацію порожнини. Бактеріологічне дослідження інтраопераційно забраного матеріалу виявило метицилінрезистентний стафілокок (MRSA). Попри періодичне розкриття нориць, до лікарів не звертався. У квітні 2013 року був госпіталізований у ЦТО з діагнозом: перипротезний остеомієліт проксимальної третини стегнової кістки. Після отримання результатів мікробіологічного дослідження матеріалу з нориці – *Klebsiella pneumoniae* та *Staphylococcus aureus* – 30.04.2013 р. виконано видалення ендопротезу, серкляжа, секвестрнекротомія з установленням розробленого нами цементно-антибіотикового спейсера (рис. 5 А). З урахуванням антибіотикограми до цементу було додано 0,2 г тайгецикліну. У рані залишено приточно-відточну систему, через яку рана цілодобово промивалася декасаном упродовж 10 днів. Бактеріологічне дослідження інтраопераційно забраного матеріалу виявило *Klebsiella pneumoniae* та *Staphylococcus aureus* (MSSA). У післяопераційному періоді інфекційний процес не був ліквідований остаточно, у зв'язку з чим 25.07.2013 р. виконано секвестрнекротомію та заміну спейсера на новий спейсер (рис. 5, Б). З урахуванням антибіотикограми до цементу додано 4 г амікацину. У рані залишено приточно-відточну систему, через яку рана цілодобово промивалася декасаном упродовж 14 днів. Бактеріологічне дослідження інтраопераційно забраного матеріалу виявило *Klebsiella pneumoniae*. Операційна рана загоїлася первинним натягом, пацієнт виписаний без клінічних та лабораторних ознак запалення: нормальна температура тіла, лейкоцити 7,2 Г/л, ШОЕ 14 мм/год, ЦРБ 18 мг/л. Пацієнт готується до ревізійного ендопротезування.

У пацієнта С., 1934 р.н., через два роки після другого етапу ДРЕ настав рецидив перипротезної інфекції (III тип за Суі). Проте через наявність тяжкої супутньої патології (рак передміхурової залози IV стадії) подальше оперативне лікування

протипоказане. Пацієнт отримує супресивну антибіотикотерапію.

Розроблений нами набір прес-форм семи типорозмірів дозволяє швидко виготовити під час операції спейсер проксимального кінця стегнової кістки потрібного розміру, що за формою точно імітує однополюсний ендопротез. Виготовлення спейсера з використанням прес-форми виконує операційна медсестра, що економить операційний час хірурга. Голівка спейсера має ідеально сферичну форму та гладеньку поверхню. Завдяки армуючим спицям спейсер набуває достатньої механічної міцності, що дозволяє пацієнту дотримуватися активного рухового режиму. При цьому до цементу додають в сумі до 8 г антибіотиків на 20 г цементу з урахуванням даних антибіотикограми конкретного пацієнта.

Висновки

1. Удосконалена нами технологія двоетапного ревізійного ендопротезування кульшового суглоба застосована при хірургічному лікуванні перипротезної інфекції у 49 пацієнтів.

2. Застосування розробленої нами технології інтраопераційного виготовлення спейсера із застосуванням прес-форм при двоетапному ревізійному ендопротезуванні кульшового суглоба має ряд переваг: дозволяє швидко виготовити під час операції спейсер потрібного розміру, що за формою точно імітує однополюсний ендопротез; виготовлення спейсера з використанням прес-форми виконує операційна медсестра, що економить операційний час хірурга; голівка спейсера має ідеально сферичну форму та гладеньку поверхню; завдяки армуючим спицям спейсер набуває достатньої механічної міцності, що дозволяє пацієнту дотримуватися активного рухового режиму; до цементу додають великі дози антибіотиків з урахуванням даних антибіотикограми конкретного пацієнта.

3. Проведений аналіз віддалених результатів двоетапного ревізійного ендопротезування кульшового суглоба в 38 пацієнтів показав, що застосування розробленої технології інтраопераційного виготовлення цементного спейсера з урахуванням даних антибіотикограми дозволило досягти ерадикації інфекції та отримати добрі функціональні результати лікування ППІ у 89,5 % випадків. Середня оцінка у них складала 87,18±6,44 бала за шкалою Harris Hip Score.

Література

1. Вакуленко А.В. Інфекційні ускладнення тотального ендопротезування кульшового суглоба: прогнозування та профілактика: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.21 «Травматологія та ортопедія» / А.В. Вакуленко. – Донецьк, 2008. – 19 с.
2. Декларційний патент України на корисну модель №53286 від 27.09.2010, МПК А618 17/56 (2006.01). Пристрій для тимчасового реєндопротезування проксимальної частини стегнової кістки / Я.М. Васильчин, В.Л. Васюк, С.В. Білик. – №U 201009545; заявл. 30.07.2010; опубл. 27.09.2010, Бюл. № 18.
3. Колов Г.Б. Діагностика та лікування гнійних ускладнень після ендопротезування кульшового та колінного

- суглобів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.21 «Травматологія та ортопедія» / Г.Б. Колов. – К., 2008. – 19 с.
4. Новітні технології профілактики повітряного забруднення операційної рани / Д. Крістенссон, В.Л. Васюк, Я.М. Васильчишин [та ін.] // Зб. наук. праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. – К., 2007. – Випуск 16. – Книга 4. – С. 71-76.
 5. Осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава / В.А. Филиппенко, В.А. Танькут, А.В. Танькут [и др.] // Ортопедия, травматол. и протезир. – 2010. – № 2. – С. 11-16.
 6. Гаврилов І.І. Тактика медичної допомоги при інфекційних ускладненнях, пов'язаних з ендопротезуванням великих суглобів / І.І. Гаврилов, С.М. Тесля, Г.П. Брисюк // Гал. лікар. вісник. – 2009. – Т. 16, № 3. – С. 16-17.
 7. Antibiotic-Impregnated Cement Spacers for the Treatment of Infection Associated with Total Hip or Knee Arthroplasty / Q.Cui, W.M.Mihalko, J.S. Shields [et al.] // J. Bone J. Surg. Am. – 2007. – Vol. 89. – P. 871-882.
 8. Cordero-Ampuero J. Treatment of Early and Late Infections Following THA / J. Cordero-Ampuero // Eur. Instructional Lectures. – Springer, 2013. – Vol. 13. – P. 217-227.
 9. Prefomed antibiotic-loaded cement spacers for two-stage revision of infected total hip arthroplasty. Long-term results / C.L. Romano, D. Romano, A. Albisetti, E. Meani // Hip Int. – 2012. – Vol. 22, Suppl. 8. – P. 46-53.
 10. Two-stage revision of hip prosthesis infection using a hip spacer with stabilising proximal cementation / S. Gil Gonzalez, F. Marques Lopez, P. Rigol Ramon [et al.] // Hip Int. – 2010. – Vol. 20, Suppl. 7. – P. 128-134.

ДВУХЭТАПНОЕ РЕВИЗИОННОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА С ПРИМЕНЕНИЕМ СПЕЙСЕРОВ, ИМПРЕГНИРОВАННЫХ АНТИБИОТИКАМИ

С.В. Васюк, Я.М. Васильчишин, В.Л. Васюк

Резюме. Целью данного исследования было улучшение результатов лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава путем двухэтапного ревизионного эндопротезирования (ДРЭ) с использованием разработанных нами цементно-антибиотиковых спейсеров. Применение разработанной технологии интраоперационного изготовления спейсера с применением пресс-форм при ДРЭ тазобедренного сустава позволяет быстро изготовить во время операции спейсер нужного размера, по форме имитирующий однополюсный эндопротез. Изготовление спейсера с использованием пресс-формы выполняет операционная медсестра, что экономит операционное время хирурга. Головка спейсера имеет идеально сферическую форму и гладкую поверхность. Благодаря армирующим спицам спейсер приобретает достаточную механическую прочность, что позволяет пациенту соблюдать активный двигательный режим. В цемент добавляются большие дозы антибиотиков с учетом данных антибиотикограммы конкретного пациента. Усовершенствованная нами технология ДРЭ тазобедренного сустава использована при хирургическом лечении перипротезной инфекции у 49 пациентов. Проведенный анализ отдаленных результатов ДРЭ тазобедренного сустава у 38 пациентов показал, что эрадикация инфекции и хорошие функциональные результаты достигнуты в 89,5 % случаев. Средняя оценка у них составила 87,18±6,44 балла по шкале Harris Hip Score.

Ключевые слова: эндопротезирование, тазобедренный сустав, инфекционные осложнения, перипротезная инфекция, ревизионное эндопротезирование, спейсер.

TWO STAGE REVISION FOR INFECTED TOTAL HIP REPLACEMENT WITH ANTIBIOTIC IMPREGNATED CEMENT SPACERS

S.V. Vasiuk, Y.M. Vasylychshyn, V.L. Vasiuk

Abstract. The aim of this study was improving the results of two stage revision arthroplasty for infected total hip replacement by using antibiotic impregnated spacers of a new design. A new technique for hip spacer intraoperative molding using metal die molds allows to quickly produce a spacer of exact shape and size that copies a monopolar prosthesis. It is simple enough to be done by a scrub nurse, saving the surgeon's time. The spacer's head has perfectly spherical smooth surface. Mechanical strength provided by reinforced wires allows postoperative movements and ambulation. High doses of antibiotics according to infectious agent susceptibility can be added to the cement. The new technique of two stage revision was used in 49 patients. Follow-up results were studied in 38 patients after two stage hip revision. Infection eradication and good functional outcome was achieved in 89,5 %. Their mean Harris Hip Score was 87,18±6,44.

Key words: total hip replacement, total knee replacement, periprosthetic infection, infected THR, infected TKR, PPI, spacer, two stage revision.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.П. Польовий

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 31-35

Надійшла до редакції 24.09.2013 року

УДК 616.367-002-06:616.37-002.1]-078.33:616.008.843.6

Б.М. Вервега

ВИЯВЛЕННЯ ЗАПАЛЕННЯ ЖОВЧНИХ ПРОТОК ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ БІЛІАРНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. Обстежено 132 хворих на гострий біліарний панкреатит. Першу групу становили 40,9 % хворих, які надійшли в ранні терміни (до 48 годин від початку захворювання). У 59,1 % пацієнтів другої групи мікробіологічне дослідження жовчі проводили в терміні понад 48 годин від моменту нападу при наростанні ознак протокової гіпертензії. Встановлено, що запалення жовчних проток виникає у 16,7 % випадків захворю-

вання на гострий біліарний панкреатит. Мікробіологічне дослідження жовчі виявило переважання аеробних грамнегативних паличок та грампозитивних коків, що може бути причиною виникнення гострого запалення підшлункової залози.

Ключові слова: гострий біліарний панкреатит, холангіт, мікробіологічне дослідження жовчі.

Вступ. У клінічній практиці часто трапляється поєднання запалення підшлункової залози із запальним ураженням жовчних проток, що може свідчити про їхній тісний патогенетичний зв'язок [2, 4, 5, 7, 8]. Відомо, що мікрофлора жовчі осіб із холедохолітіазом зумовлює її токсичну дію на клітини підшлункової залози [9]. Тяжкість перебігу гострого панкреатиту, викликаного інфікованою жовчю, залежить від виду патогенних мікроорганізмів, які розповсюджуються дуктогенним або лімфогенним шляхом та ініціюють розвиток інтерстиційного панкреатиту із вогнищевим ацинарним некрозом [1, 3, 6]. Це дає змогу розглядати тривало існуючу інфекцію в жовчних протоках як етіологічний чинник виникнення гострого біліарного панкреатиту (ГБП).

Мета дослідження. З'ясувати частоту виникнення запальних уражень жовчних шляхів при гострому біліарному панкреатиті та вивчити мікробіологічний склад жовчі.

Матеріал і методи. Обстежено 132 хворих на ГБП. Серед пацієнтів було 108 (81,8 %) жінок та 24 (18,2 %) чоловіки. Середній вік пацієнтів становив $51,3 \pm 1,2$ року. Згідно з Міжнародною класифікацією (Атланта, 1992) у 95 пацієнтів діагностовано легкий (набрякова форма) і в 37 – тяжкий (некротична форма) перебіг гострого панкреатиту. У терміни до 48 годин від початку захворювання надійшли 54 (40,9 %) пацієнти, їх ми віднесли до першої групи. У решти хворих, що склали другу групу (59,1 %), дослідження проводили в терміні понад 48 годин від моменту нападу при наростанні ознак протокової гіпертензії.

Діагностика холангіту базувалася на результатах клінічно-лабораторних методів обстеження, ультрасонографії, фіброгастродуоденоскопії та ендоскопічної ретроградної холангіографії. Мікробіологічне дослідження включало забір жовчі безпосередньо із спільної жовчної протоки (СЖП) під час проведення ендоскопічної ретроградної холангіографії шляхом аспірації шприцом, приєднаним до сухої стерильної стандартної канюлі, посів на поживне середовище, виділення чистої культури, ідентифікацію мікроорганізмів. Для виявлення аеробних мікроорганізмів застосо-

ували загальноприйняті диференційно-діагностичні та вибіркові тверді й рідкі середовища. Для виділення кокової мікрофлори – цукровий бульйон, жовтково-сольовий агар (для стафілокока), і кров'яний агар (для стафілококу і стрептокока). Виділення ентеробактерій здійснювали на середовище Ендо. Ідентифікацію флори проводили за біохімічними властивостями з використанням стандартних ідентифікаційних систем.

При статистичній обробці отриманих даних використано значення середнього арифметичного, дисперсії, критерію Стьюдента (Т), коефіцієнта достовірності (р).

Результати дослідження та їх обговорення. У першій групі клінічні ознаки гострого запалення жовчних проток виявлено в 13,0 % пацієнтів. У другій групі фебрильну температуру тіла на тлі жовтяниці, ознобу відповідно спостерігали в 11 (14,1 %) пацієнтів. Лейкоцитоз (понад 9 Г/л) при надходженні виявлено у 88,9 % осіб першої та в 67,9 % – другої групи. Прискорення ШОЕ спостерігали у 34 (63,0 %) пацієнтів першої та в 38 (48,7 %) осіб другої групи. За результатами лабораторних обстежень ознаки біліарної гіпертензії (підвищення рівня прямої фракції білірубіну, лужної фосфатази, γ -глутамінтранспептидази) виявлено у 31 (57,4 %) пацієнта першої та в 49 (62,8 %) осіб другої групи (табл. 1).

Наведені дані вказують на певну неоднорідність груп. Так, у першій групі було менше пацієнтів з клінічно-лабораторними ознаками жовтяниці та тяжким перебігом ГБП, на відміну від другої групи, де переважала частка пацієнтів з некротичною формою захворювання.

Під час ультрасонографічного обстеження холангіт верифіковано в 4 (7,4 %) осіб першої та в 7 (9,0 %) осіб другої групи.

При огляді великого дуоденального сосочка під час фіброгастродуоденоскопії, його інструментальною “пальпацією” чи після канюлювання у 8 (14,8 %) пацієнтів першої групи та в 14 (17,9 %) осіб другої групи спостерігали відходження застійної гнійної жовчі із СЖП (рис.).

Під час канюлювання великого дуоденального сосочка проводили забір жовчі (1,0 мл) із

Таблиця 1

Клініко-лабораторна характеристика хворих на гострий міліарний панкреатит (n=132) (M±m)

Ознака	перша група (n=54)	друга група (n=78)
Вік (роки)	52,7±2,6	50,9±1,9
Стать (чол./жін.)	10:44	12:66
Легка форма	75,9 %	69,2 %
Тяжка форма	24,1 %	30,8 %
Жовтяниця	33,3 %	55,1 %
Амілаза (г/год.л)	63,2±5,4	88,6±7,3
Білірубін загальний, (мкмоль/л)	56,4±8,3	66,6±6,9
АлАТ (ммоль/год л)	2,4±0,2	2,7±0,2
АсАТ (ммоль/год л)	0,9±0,1	1,2±0,1
Лужна фосфатаза (од/л)	320,1±27,2	381,5±51,8

Таблиця 2

Мікробний спектр жовчі спільної жовчної протоки при гострому міліарному панкреатиті

Збудники	частота виділення (%)	
	перша група (n=54)	друга група (n=78)
<i>Escherichia coli</i>	29,6	20,5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	13,0	17,9
<i>Citrobacter freundii</i>	7,4	10,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5,6	9,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	18,5	3,8
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	11,1	15,4
<i>Enterococcus spp.</i>	3,7	12,8
<i>Streptococcus anhaemolyticus</i>	3,7	2,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,7	7,7
<i>Pseudomonas spp</i>	-	9,0
<i>Citrobacter diversus</i>	-	6,4

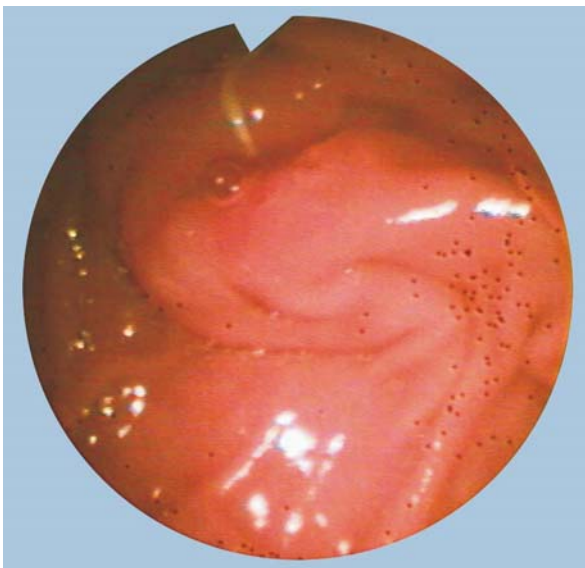


Рис. Холангіт

СЖП шляхом аспірації шприцом, під'єднаним до сухої стерильної стандартної канюлі. При мікробіологічному дослідженні жовчі в 42 (77,8 %)

пацієнтів першої групи та в 66 (84,6 %) осіб другої групи забори були позитивними. У першій групі монокультуру визначили в 64,3 % випадків посіву, у той час коли в другій групі цей показник становив 70,0 %.

Мікрофлора жовчі представлена наступними видами бактерій: *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas spp.*, *Citrobacter diversus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus haemolyticus*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus anhaemolyticus*, *Staphylococcus aureus*. Характер мікрофлори, яка представлена нами в таблиці 2, виявляв у першій групі переважання *Escherichia coli* (29,6 %), *Staphylococcus epidermidis* (18,5 %), *Enterobacter aerogenes* (13,0 %), *Streptococcus haemolyticus* (11,1 %). У другій групі домінуючими були *Escherichia coli* (20,5 %), *Enterobacter aerogenes* (17,9 %), *Streptococcus haemolyticus* (15,4 %), *Enterococcus spp.* (12,8 %).

Таким чином, отримані результати свідчать про переважання аеробних грамнегативних паличок та грампозитивних коків у жовчі хворих на гострий біліарний панкреатит, що може бути причи-

ною виникнення гострого запалення підшлункової залози.

Висновки

1. Запалення жовчних проток виникає в 16,7 % випадків захворювання на гострий біліарний панкреатит.

2. Результати мікробіологічного дослідження жовчі хворих на гострий біліарний панкреатит свідчать про переважання аеробних грамнегативних паличок та грампозитивних коків, що може бути причиною виникнення гострого запалення підшлункової залози.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується провести порівняльну оцінку мікробіологічного складу жовчі осіб із запаленням жовчних проток на ґрунті жовчнокам'яної хвороби та хворих на гострий біліарний панкреатит й холангіт.

Література

1. Видовий склад та чутливість до антибіотиків мікрофлори жовчі у хворих з запальними захворюваннями жовчних шляхів / В.Ф. Дяченко, А.М. Марюченко, Ю.В. Артьомов [та ін.] // Аналіз Мечніковського інституту. – 2007. – № 3. – С. 28-30.
2. Гострий біліарний панкреатит: обґрунтування диференційованих тактичних підходів / В.П. Андрищенко, Ю.С. Лисюк, Д.М. Бідюк [та ін.] // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. – 2011. – № 2 (41). – С. 14-17.

3. Комплексне лікування гострого холангіту, зумовленого холедохолітазом / В.В. Хацко, О.Д. Шаталов, О.М. Дудін [та ін.] // Шпит. хірургія. – 2010. – № 3. – С. 25-28.
4. Мартинюк О.В. Деякі питання інтенсивної терапії при гострому панкреатиті та сучасна антибактеріальна терапія (Огляд літератури) / О.В. Мартинюк // Мед. неотложных состояний. – 2011. – № 4 (35). – С. 11-18.
5. Щербиніна М.Б. Розподіл біліарної патології в поєднанні з іншими захворюваннями органів травлення за статтю та віком пацієнтів / М.Б. Щербиніна, В.М. Гладун, А.М. Буренко // Сім. мед. – 2010. – № 2. – С. 102-106.
6. Применение адаптированных бактериофагов в комплексном лечении больных острым гнойным холангитом / Р.В. Бондарев, В.И. Бондарев, С.С. Селиванов, А.А. Орехов // Укр. ж. хірургії. – 2011. – № 5 (14). – С. 150-154.
7. Фиалкина С. В. Микробиоценоз кишечника при механической желтухе, вызванной обтурацией желчных протоков / С.В. Фиалкина, С.А. Бекбауов, Д.А. Мазница // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2012. – № 3. – С. 61-64.
8. Mitchell S. Cappel. Common Hepatic Emergencies Acute Pancreatitis: Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Therapy / S. Mitchell // Medical Clinics of North America. – 2008. – Vol. 92 (4). – P. 889-923.
9. A Prospective Evaluation of the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis Score in Assessing Mortality and Intermediate Markers of Severity in Acute Pancreatitis / V. Singh, B. Wu, Th. Bollen [et al.] // Am. J. of Gastroenterology. – 2009. – Vol. 104, Apr. – P. 966-971.

ВЫЯВЛЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ БИЛИАРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Б.М. Вервега

Резюме. Обследовано 132 больных с острым билиарным панкреатитом. Первую группу составили 40,9 % больных, поступивших в ранние сроки (до 48 часов от начала заболевания). В 59,1 % больных второй группы микробиологическое исследование желчи проводили в сроки более 48 часов с момента приступа при нарастании признаков протоковой гипертензии. Установлено, что воспаление желчных протоков возникает в 16,7 % случаев заболевания на острый билиарный панкреатит. При микробиологическом исследовании желчи выявлено преобладание аэробных грамотрицательных палочек и грамположительных кокков, что может быть причиной возникновения острого воспаления поджелудочной железы.

Ключевые слова: острый билиарный панкреатит, холангит, микробиологическое исследование желчи.

DETECTION OF BILE DUCT INFLAMMATION IN ACUTE PANCREATITIS OF BILIARY ORIGIN

B.M. Verveha

Abstract. Objective. To determine the frequency of inflammatory lesions of the biliary tract in acute biliary pancreatitis and examine the microbiological composition of bile.

Material and methods. The study involved 132 patients with acute biliary pancreatitis. The first group consisted of 40,9 % of patients admitted in the early stages (up to 48 hours of onset of disease). In 59,1 % of patients of the second group the bile microbiological studies were performed in terms of more than 48 hours after the attack with an increase of signs of ductal hypertension.

Results and discussion. The inflammation of bile ducts occurs in 16,7 % of cases of acute biliary pancreatitis. The results of the microbiological examination indicate qualitative changes in bile. The dominant microorganisms were *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Streptococcus haemolyticus*.

Conclusion. One of the causes of acute biliary pancreatitis is the inflammation of the bile ducts. Microbiological examination of bile revealed the predominance of aerobic gram-negative bacilli and gram-positive cocci, which may cause acute inflammation of the pancreas.

Key words: acute biliary pancreatitis, cholangitis, microbiological examination of bile.

Danylo Halytsky National Medical University (Lviv)

Рецензент – проф. С.Є. Дейнека

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 36-38

УДК 616-056.3 (477.74)

*А.И. Гоженко, О.В. Гармидер***АНАЛИЗ КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК БОЛЬНЫХ ПОЛЛИНОЗОМ В Г. ОДЕССЕ**

Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта, г. Одесса

Резюме. В статье представлены результаты по изучению клиничко-аллергологических характеристик, лабораторных показателей больных поллинозом в г. Одессе. Исследования проводились как в период ремиссии, так и в период обострения заболевания. На основании полученных данных сделаны выводы о том, что основной причиной поллиноза в г. Одессе является пыльца сорных трав, луговых злаков и культурных растений (подсолнух, кукуруза, рожь), причем преобладает сенсibilизация к пыльце амброзии. Развитие поллиноза определяют наследственный фактор, индивидуальные особенности нейроэндокринно-иммунного

взаимодействия. Тяжелому течению поллиноза способствуют поливалентная пыльцевая сенсibilизация, нарушения работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, щитовидной железы, вегетативной нервной системы, системы пищеварения. Длительно протекающие поллинозы также могут способствовать развитию и прогрессу эндокринной и вегетативной дисфункций.

Ключевые слова: поллиноз, пыльцевая сенсibilизация, наследственность, нейроэндокринно-иммунное взаимодействие.

Введение. Поллиноз относится к числу наиболее распространенных аллергических заболеваний, в основе которого лежит аллергическая реакция немедленного типа [16]. Заболевание характеризуется рядом особенностей: сезонностью, полиморфизмом клинических проявлений, возможной перекрестной аллергией с пищевыми продуктами [1, 6, 7, 18-20, 25]. Развитию поллиноза способствуют наследственная предрасположенность, средовые факторы, сопутствующие заболевания [17, 21, 22, 24, 26]. Предрасположенность к развитию аллергии, в частности поллиноза, определяется индивидуальными особенностями нейроэндокринно-иммунного взаимодействия [10-12, 2, 28]. Холинергическое воздействие стимулирует дегрануляцию тучных клеток, усиливая проявления аллергии [3]. Эта закономерность используется в диагностике и лечении аллергических ринитов [2]. Изменения в состоянии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси приводят к формированию и осложнению аллергических процессов. Многие исследователи сегодня уделяют внимание функциональному состоянию эндокринных органов при аллергических заболеваниях [8, 9]. В своих исследованиях В.И. Пыцкий выявил определенную степень недостаточности коры надпочечников у больных с длительно протекающими аллергическими заболеваниями [14, 15]. В свою очередь, изменения в работе иммунокомпетентных клеток приводят к функциональным нарушениям нервной и эндокринной систем [23].

С учетом высокой распространенности (от 1,6 до 40%), многообразия клинических проявлений поллиноз представляет собой не только медицинскую, но и серьезную социальную проблему [4-6]. В последние годы проводились исследования по определению особенностей поллиноза, характерных для Одесской области [21]. В данном исследовании устанавливался причинный

этиологический фактор поллинозов, возрастные группы, характер клинических проявлений. Учитывая рост обращений к аллергологам и врачам других специальностей больных поллинозом, с нашей точки зрения является перспективным дальнейшее изучение особенностей этой патологии в г. Одессе.

Цель исследования. Изучить клиничко-лабораторные показатели больных поллинозом в г. Одессе в периоды обострений, сопоставить периоды возникновения поллиноза, длительность заболевания, тяжесть течения, уровень сенсibilизации с наличием сопутствующей патологии, эндокринными нарушениями.

Материал и методы. В качестве методов обследования использовались:

1. Сбор аллергологического анамнеза.
2. Проведение аллергообследования методом кожного тестирования пыльцевыми аллергенами производимыми ООО «Иммунолог» г. Винница (пыльца деревьев, злаковых и полевых трав, сорняков), содержащие в 1 мл 10000 PNU. Выполнение и оценивание прик-теста проводилось согласно инструкции.
3. Определение Ig E специфического к пыльцевым аллергенам методом ИФА.
4. Определение уровня иммуноглобулина E общего.
5. Общий анализ крови, лейкоцитарная формула.

При сборе анамнеза обращалось внимание:

- на возраст, когда впервые проявлялись признаки поллиноза;
- на наличие сопутствующей патологии;
- на наличие или отсутствие признаков гормонального дисбаланса;
- на состояние вегетативной нервной системы.

В качестве дополнительных методов исследования использовались:

- определение биохимических показателей крови (глюкоза, печеночные пробы, холестерин, бета-липопротеиды);
- проведение ультразвукового обследования органов брюшной полости, щитовидной железы, почек, органов малого таза;
- фиброзофагогастродуоденоскопия;
- определение количественных показателей эндокринной системы (гормоны гипофиза, щитовидной железы, надпочечников);
- копрограмма;
- общий анализ мочи;
- бактериологические исследования (бакпосев из зева, носа, анализ кала на дисбактериоз);
- исследование состояния вегетативной нервной системы с помощью метода кардиоинтервалографии.

Аллерготестирование проводилось в период ремиссии для определения основных (причинно-значимых) аллергенов и выявления латентной (скрытой) сенсibilизации к другим группам аллергенов.

За период 2009-2011 гг. нами было осмотрено, а затем и обследовано в состоянии ремиссии 643 пациента в возрасте от 16 до 60 лет, из них 265 мужчин, что составляет 41 %, и 378 женщин – 59 %. 595 пациентов прошли алергообследование методом кожного тестирования, у 48 человек определялся IgE специфический методом ИФА, у 406 человек был определен IgE общий. Обследуемые были поделены на группы по ряду признаков:

1. Спектр сенсibilизации (группы аллергенов).
2. Клинические проявления (синдромы, их сочетания).
3. Тяжесть течения (легкое, средней степени, тяжелое). Критериями служат степень нарушения дневной активности, сна, работоспособность, выраженность симптомов, их количество.
4. Длительность заболевания (5, 10 и более лет).

Результаты исследования и их обсуждение.

Из данных, приведенных в таблице 1 следует, что 33,6 % больных сенсibilизированы к пыльце нескольких групп аллергенов, 66,4 % – сенсibilизированы к пыльце одной группы. Численность больных сенсibilизированных к пыльце сорных трав составляет – 66,4 %. У 27,4 % больных присутствует сенсibilизация не только к сорным травам, но и к пыльце злаковых и /или пыльце деревьев. У пациентов с гиперчувствительностью к аллергенам нескольких групп чаще преобладала сенсibilизация к сорным травам (сложноцветным и маревым – амброзия, полынь, лебеда, циклахена, подсолнечник) – 23,2 %. Злаковые (луговые) травы как причина поллиноза проявили себя в 25,7 % случаев при сенсibilизации только к этой группе аллергенов, и в 16,6 % – при поливалентной пыльцевой гиперчувствительности. Среди них преобладала сенсibilизация к пыльце тимофеевки, мятлику, ежи сборной,

овсяницы. Пыльца деревьев явилась причиной поллиноза у 1,7 % обследуемых. В 16,6 % была выявлена сенсibilизация к пыльце деревьев наряду с пыльцой других групп. Чаще других вызвала гиперчувствительность пыльца березы, акации, каштана, тополя.

Опираясь на данные, приведенные в таблице 2, можно заключить, что в клинике поллиноза преобладают проявления ринита, конъюнктивита, сочетаясь в риноконъюнктивальном синдроме, реже фарингита – 81,3 %. Полисиндромность – риноконъюнктивальный синдром, фарингит, бронхиальная астма, кожные проявления – проявились в 17 %. Изолированная бронхиальная астма регистрировалась в 1,7 % случаев. Перекрестные аллергические реакции с пищевыми продуктами были отмечены у 60 % пациентов. В большинстве случаев развивалась реакция на мед – 38,6 %. В анамнезе отмечена реакция на дыню, арбуз, сельдерей, халву, клубнику, свеклу, шпинат, руколу, фитопрепараты.

По степени тяжести поллиноза пациенты распределились следующим образом: легкое течение – 31,72 %, средней степени – 46,97 %, тяжелой степени – 21,31 %. В таблице 3 представлены данные по соответствию тяжести течения поллиноза клинико-аллергологическим характеристикам пациентов. При легкой форме заболевания у пациентов клинические признаки болезни были незначительны, ограничивались явлениями ринита – 13,7 %, конъюнктивита – 4,3 %, либо риноконъюнктивальным синдромом – 14 %, дневная активность и/или сон не нарушены. Легкое течение поллиноза беспокоило пациентов с сенсibilизацией к одной группе пыльцевых аллергенов, причем их количество не превышало трех-четырех. Легкое течение поллиноза было вызвано пыльцой деревьев в 0,98 %, пыльцой злаковых – в 14,17 % и пыльцой сорных трав – в 16,57 % случаев. Перекрестная пищевая аллергия к меду была отмечена в 1,08 % случаев. У основной массы пациентов были проявления средней степени тяжести. Симптомы заболевания нарушали сон, препятствовали работе. Качество жизни существенно ухудшалось. Больные жаловались на слабость, раздражительность, повышение температуры до субфебрильных цифр. Клинические проявления выражались ринитом, конъюнктивитом, риноконъюнктивальным синдромом (РКС) у 38,41 % больных, РКС в сочетании с бронхиальной астмой – у 4,82 %, БА – у 0,62 %, РКС в сочетании с кожными проявлениями – у 3,12 %. Сенсibilизированы были к сорным травам 21,42 % пациентов, к злаковым травам – 10,93 %, к пыльце деревьев – 0,62 %, к двум группам аллергенов – 10,79 %, к трем группам – 3,21 %. Отмечали перекрестную пищевую аллергию почти большинство пациентов этой группы – 38,71 %. При тяжелом течении поллиноза симптомы были выражены настолько ярко, что пациенты не могли нормально работать и отдыхать в течение дня, а также спать ночью. Клинические проявления

Таблица 1

Спектр сенсibilизации обследуемых больных

Группы больных	Количество пациентов, сенсibilизированных к одной группе пыльцевых аллергенов						Количество пациентов, сенсibilизированных к нескольким группам пыльцевых аллергенов					
	Деревья		Злаки		Сорные травы		Деревья, злаки		Злаки, сорные травы		Деревья, злаки, сорные травы	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Мужчины	4	0,6	68	10,6	101	15,7	17	2,6	46	7,2	29	4,5
Женщины	7	1,1	97	15,1	150	23,3	23	3,6	63	9,8	38	5,9
Всего	11	1,7	165	25,7	251	39	40	6,2	109	17	67	10,4
	абс - 427, % - 66,4						абс - 216, % - 33,6					

Таблица 2

Клинические проявления поллиноза у пациентов

Группы больных	Клинические проявления										Перекрестные аллергические реакции с пищевыми продуктами	
	Ринит/конъюнктивит, РКС, фарингит		БА		РКС+БА		РКС+кожные проявления		РКС+БА+кожные проявления			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Мужчины	218	33,9	5	0,8	28	4,4	13	2	1	0,2	135	21
Женщины	305	47,4	6	0,9	39	6,1	26	4	2	0,3	251	39
Всего	523	81,3	11	1,7	67	10,5	39	6	3	0,5	386	60

были представлены риноконъюнктивальным синдромом – 13,21 %, бронхиальной астмой – 1,08 %, их сочетанием (РКС+БА) – 5,59 %, сочетанием РКС, БА с кожными проявлениями в виде крапивницы, аллергического контактного дерматита, фитофотодерматита, обострением атопического дерматита – в 1,38 %. По результатам алергодиагностики пациенты с тяжелым течением поллиноза имеют поливалентную сенсibilизацию: к пыльце двух групп аллергенов – 11,4 %, к пыльце трех групп – 8,2 %, к аллергенам сорных трав – 1,01 %, к аллергенам злаковых – 0,6 %, к пыльце деревьев – 0,1 %. Алергодиагностика у таких больных демонстрировала высокую степень чувствительности к пыльце амброзии, что соответствовало периоду самых интенсивных клинических проявлений. Все пациенты этой группы страдали перекрестными аллергическими реакциями с пищевыми продуктами.

Уровень IgE общего превышал норму у 48,7 % пациентов, причем превышение в основном было незначительным. Лишь в 5 % при сопутствующих бронхиальной астме, аллергическом круглогодичном рините, атопическом дерматите, патологии органов пищеварения этот показатель был увеличен в 2-4 раза. У 51,3 % пациентов уровень IgE общего не превышал нормы, но был приближен к верхней границе. Таким образом, этот показатель стоит рассматривать как критерий оценки иммунологического статуса, подтверждающий активность аллергического воспаления. В стадии обострения у больных в клиническом анализе крови выявлялись эозино-

филия, лимфоцитоз, небольшой сдвиг формулы влево. При анализе анамнестических данных пациентов установлено, что 63 % из них имеют алергологическую наследственность. Прямые родственники болели ринитом, бронхиальной астмой, крапивницей, медикаментозной аллергией. 71 % больных кроме поллиноза страдают другими заболеваниями как аллергической, так и неаллергической природы. У трети пациентов – 33,6 % обнаружена сенсibilизация к бытовым, эпидермальным, аллергенам, у 21,4 % обнаружена сенсibilизация к аллергенам плесневых грибов. Среди сопутствующей аллергической патологии преобладает аллергический ринит – 29 %, затем следуют бронхиальная астма – 11,7 %, крапивница – 5,9 %, контактный дерматит – 4,4 %, медикаментозная аллергия – 4,3 %, инсектная аллергия – 1 %, атопический дерматит – 0,5 %, фотодерматит – 0,4 %. Обращает на себя внимание тот факт, что у 44 % (283 чел.) обследуемых поллиноз возник в периоды естественного гормонального дисбаланса: пубертатный период – 26 % (164 чел.), в пременопаузу, менопаузу – 12 % (78 чел.), в период возрастного андрогенного дефицита – 6 % (38 чел.). Косвенными признаками возрастного андрогенного дефицита являлись повышенный уровень холестерина, глюкозы крови, развитие доброкачественной дисплазии предстательной железы [12]. У пациенток, страдающих предменструальным синдромом, поллиноз имел среднюю и тяжелую степень течения – 6,4 % (41 чел.). У 10 человек – 1,6 % обследуемых – имелись нарушения в системе гипофиз-

Таблица 3

Соотношение степени тяжести поллиноза с клинико-аллергологическими характеристиками пациентов

Характеристики		Тяжесть течения заболевания											
		Легкое течение				Средней степени				Тяжелое течение			
		мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Сроки заболев.	До 5 лет	14	2,18	74	11,51	51	7,94	63	9,78	23	3,57	3	0,47
	До 10 лет	56	8,7	58	9,02	73	11,35	97	15,1	27	4,2	32	4,98
	Свыше 10 лет	2	0,31	---	---	6	0,93	12	1,87	13	2,02	39	6,07
Сенсибилизация	Одна группа АГ	72	11,19	132	20,53	96	14,93	116	18,04	9	1,4	2	0,31
	Несколько групп АГ	---	---	---	---	34	5,29	56	8,71	54	8,4	72	11,2
Клинические проявления	РКС, ринит, фарингит, конъюнктивит	68	10,57	123	19,12	114	17,73	133	20,68	36	5,59	49	7,62
	БА	---	---	---	---	2	0,31	2	0,31	3	0,46	4	0,62
	РКС + БА	---	---	---	---	8	1,24	23	3,58	20	3,11	16	2,48
	РКС+БА + кожные проявления	---	---	---	---	---	---	---	---	1	0,15	2	0,31
	РКС+кожные проявления	4	0,62	9	1,39	6	0,94	14	2,18	3	0,46	3	0,46
Перекрестная пищевая аллергия		2	0,31	5	0,77	74	11,5	175	27,21	59	9,17	71	11,04
Сопутствующие заболевания	Внутренние болезни	29	4,51	37	5,75	72	11,19	91	14,15	37	5,75	49	7,62
	Эндокринные нарушения	---	---	---	---	18	2,79	26	4,04	21	3,26	25	3,88
	Аллергические заболевания	8	1,24	11	1,71	80	12,44	148	23,01	52	8,08	69	10,73
Всего		Абс-72, %-11,19		Абс-132, %-20,53		Абс-130, %-20,22		Абс-172, %-26,75		Абс-63, %-9,79		Абс-74, %-11,52	

надпочечники: первичный гиперальдостеронизм – 1 чел., гипоальдостеронизм – 1 чел., врожденная дисфункция коры надпочечников – 1 чел., недостаточность коры надпочечников – 6 чел. (вследствие аутоиммунных заболеваний, длительного приема глюкокортикоидов), болезнь Иценко-Кушинга – 1 чел. Часть пациентов - 6% (39 чел.) имели нарушения со стороны щитовидной железы в виде аутоиммунного тиреоидита, гипотили гиперфункции, эутиреоидного зоба. Нарушения в работе эндокринной системы были подтве-

рждены измененными количественными показателями гормонов щитовидной железы (Т3, Т4, антитела к тиреоглобулину, тиреопероксидазе), надпочечников (кортизол, альдостерон, эстрадиол, тестостерон), гипофиза (АКТГ, ТТГ, ФСТ). Все пациенты с эндокринной патологией страдают тяжелым течением поллиноза с длительностью заболевания 10 и более лет. Развитие поллиноза происходило в основном на фоне имеющихся эндокринных заболеваний. Однако у некоторых пациентов – 20 чел. (3,1 %) – с течением за-

болевание более 10 лет появление поллиноза предшествовало развитию аутоиммунного тиреоидита, недостаточности коры надпочечников аутоиммунной природы, ранней менопаузы. При сборе анамнеза установлено, что большинство пациентов страдает вегето-сосудистой дистонией – 88 %. Метод кардиоинтервалов подтвердил ваготоническую направленность вегетативного гомеостаза этих больных. 41 % (264 чел.) пациентов отмечали во время обострения поллиноза более выраженные проявления вегето-сосудистой дистонии – снижение или повышение артериального давления, чувство нехватки воздуха, нарушение ритма сердца, головокружение, повышенное потоотделение, иногда боли в животе, запоры. Известно, что функция иммунной системы тесно взаимосвязана с процессами метаболизма. В связи с этим следует обратить внимание на то, что у 49 % (315 чел.) больных поллиноз развился на фоне заболеваний органов пищеварения – дискинезия ЖВП, хронический холецистит, хронический гепатит, хронический панкреатит, хронический гастрит, дисбиоз кишечника, глистная инвазия. У части пациентов с сопутствующей патологией ЖКТ – 19,9 % (128 чел.) – было отмечено повышение уровня трансаминаз, амилазы, холестерина, глюкозы крови. У всех таких пациентов развивалась как перекрестная пищевая аллергия, так и аллергическая реакция на антигенные компоненты нерастительного происхождения. Поллинозом больные страдали семь и более лет, тяжесть течения – средняя и тяжелая. Возрастная категория этой группы в основном – от 40 до 60 лет. При дообследовании практически у всех были обнаружены изменения в структуре щитовидной железы, часто с превышением уровня антител к ткани железы, изменением показателей Т3, Т4. У мужчин (6 %) – аденома предстательной железы, у женщин – 12 % при менопаузе.

Выводы

1. Наиболее значимым этиологическим фактором поллиноза в г. Одессе является пыльца сложноцветных и маревых (полыни, лебеды, амброзии, одуванчика, циклахены, подсолнечника) с преобладанием сенсибилизации к пыльце амброзии.

2. По данным исследований больных поллинозом г. Одессы заболевание развивалось в основном у лиц с аллергологической наследственностью. Развитию поллиноза способствовала ваготоническая направленность вегетативного гомеостаза, а также заболевания щитовидной железы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, болезни системы пищеварения.

3. Наиболее характерным клиническим проявлением поллиноза в г. Одессе является риноконъюнктивальный синдром. Тяжелое течение заболевания развивалось чаще при поливалентной пыльцевой сенсибилизации, сопутствующей патологии эндокринной системы. Заболевания желудочно-кишечного тракта способствовали развитию как перекрестной пищевой аллергии,

так и аллергической реакции на пищевые аллергены нерастительного происхождения, что усугубляло тяжесть течения поллиноза.

4. Длительно протекающие поллинозы влияют на состояние эндокринной системы – щитовидной железы, надпочечников, вегетативной нервной системы, что подтверждают факты выявленного нейроэндокринно-иммунного взаимодействия.

Литература

1. Клименко В. А. Характеристика пилкової сенсибілізації у дітей Харківського регіону / В.А. Клименко, А.В. Серветник, Л.М. Адарюкова // Астма та алергія. – 2012. – № 2. – С. 14-15.
2. Левіщенко В.С. Обґрунтування шляхів удосконалення діагностики та лікування алергічних ринітів / В.С. Левіщенко. – К.: НИФП, 2006. – С. 12-13.
3. Акмаев И.Г. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии / И.Г. Акмаев, В.В. Гриневич // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2001. – Т. 131, № 1. – С. 22-32.
4. Алешина Р.М. Пыльцевая аллергия: клинико-аллергологическая диагностика и специфическая иммунотерапия / Р.М. Алешина // Клин. иммунол. Аллергол. Инфектол. – 2006. – № 3. – С. 34-37.
5. Горячкина Л.А. Поллинозы: современный взгляд на проблему / Л.А. Горячкина, О.С. Дробик, А.Ю. Насунова // Вестн. сем. мед. – 2012. – № 1. – С. 10-16.
6. Заболотный Д.И. Эпидемиология, диагностика и лечение аллергического ринита / Д.И. Заболотный // Мед. газета «Здоров'я України XXI сторіччя». – 2009. – № 9/1. – С. 9.
7. Звягинцева Т.Д. Пищевая аллергия / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Ліки України. – 2011. – № 10 (156). – С. 74-80.
8. Иллек Я.Ю. Эндокринные нарушения при атопической бронхиальной астме у детей / Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, М.Р. Куимова // Вят. мед. вестн. – 2000. – № 2. – С. 3-5.
9. Иллек Я.Ю. Функция щитовидной железы при аллергическом диатезе / Я.Ю. Иллек, С.В. Рудницкий // Вят. мед. вестн. – 2000. – № 2. – С. 13-15.
10. Ланин Д.В. Нейроэндокринные механизмы регуляции иммунной системы / Д.В. Ланин, Н.В. Зайцева, О.В. Долгих // Успехи соврем. биол. – 2011. – Т. 131, № 2. – С. 122-134.
11. Особенности нарушений нейрогуморальной регуляции, цитокинового и тиреоидного статуса у больных с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта / О.Н. Родионова, Н.В. Трубина, Е.Ю. Реутова [и др.] // Вестн. Санкт-Петербургского ун-та. – 2009. – Сер. 11, Вып. 1. – С. 51-57.
12. Парахонский А.П. Нейроэндокринно-иммунные механизмы в развитии аллергических заболеваний / А.П. Парахонский // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 10 – С. 67-68.
13. Печерский А. В. Частичный возрастной андрогенный дефицит. Влияние на развитие метаболического синдрома и патологии предстательной железы / А.В. Печерский. – СПб., 2005. – С. 12-13 (Учебное пособие).
14. Пыцкий В.И. Аллергические заболевания / В.И. Пыцкий. – М.: Медицина, 1991. – С. 70-75.
15. Пыцкий В.И. Неиммунные механизмы в патогенезе атопической группы заболеваний / В.И. Пыцкий // Аллергология и иммунология. – 2005. – № 1. – С. 98-105.
16. Победенная Г.П. Поллиноз – вспомни о знакомой проблеме / Г.П. Победенная // Мед. газета «Здоров'я України XXI сторіччя». – 2011. – № 1 (13). – С. 40-41.
17. Приходько А.Б. До питання полінозу в Україні / А.Б. Приходько, Т.І. Ємець // Довкілля та здоров'я. – 2007. – № 1. – С. 67-68.

18. Пухлик Б. М. Поллинозы: что должен знать каждый / Б.М. Пухлик // Мед. газета «Здоров'я України XXI сторіччя». – 2006. – № 8 (141). – С. 54-55.
19. Пухлик Б.М. Аллергический конъюнктивит / Б.М. Пухлик // Клін. імунол., алергол., інфектол. – 2008. – № 3/1 (спецвыпуск). – С. 24-30.
20. Пухлик С.М. Аллергический ринит / С.М. Пухлик, С.Б. Безшапочный // Клін. імунол. Алергол. Інфектол. – 2008. – № 3/1 (спецвыпуск). – С. 31-36.
21. Пухлик С.М. Поллинозы в Одесской области / С.М. Пухлик // Мед. газета «Здоров'я України XXI сторіччя». – 2012. – № 4 (20). – С. 45-47.
22. Совместный взгляд клиницистов и аэробиологов на поллиноз/ С.Н. Недельская, Е.Д. Кузнецова, Т.Г. Бесикало [и др.] // Запорож. мед. ж. – 2007. – № 4. – С. 66-68.
23. Щербина И. Н. Иммуно-нейроэндокринные взаимосвязи в развитии перименопаузальной патологии / И.Н. Щербина // Междунар. мед. ж. – 2012. – № 1. – С. 56-60.
24. Epidemiology of Cypress Pollen Allergy in Montpellier / D. Caimmi, R. Raschetti, P. Pons [et al.] // J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. – 2012. – Vol.22, №4. – P.280-285.
25. From pollinosis to digestive allergy / J. Bartra, J. Sastre, A. del Cuvillo [et al.] // J. Investig Allergol. Clin. Immunol. – 2009. – Vol 19, Suppl 1. – P. 3-10.
26. Gonzalo-Garijo M.A. Differences in the spatial distribution of airborne pollen concentrations at different urban locations within a city / M.A. Gonzalo-Garijo, R. Tormo-Molina, A.F. Mu // J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 16, № 1. – P. 37-43.
27. Jane M. Daun. Glucocorticoid sensitivity of interleukin-1 agonist and antagonist secretion: the effects of age and gender / Daun M. Jane, Ball W. Richard, Cannon G. Joseph // American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 1 April 2000. – Vol. 278. – P. 855-862.
28. Kim L. Cortisol and corticosterone in the songbird immune and nervous systems: local vs. systemic levels during development / L. Kim, Schmidt, Soma K. Kirana // Am. J. of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – July 2008. – Vol. 295. – P.103-110.

АНАЛІЗ КЛІНІЧНО-АЛЕРГОЛОГІЧНИХ І КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ХВОРИХ НА ПОЛІНОЗ У М. ОДЕСІ

A.I. Gozhenko, O.V. Garmider

Резюме. У статті представлені результати з вивчення клінічно-алергологічних характеристик, лабораторних показників хворих на поліноз у м. Одесі. Дослідження проводилися як у період ремісії, так і в період загострення захворювання. На підставі отриманих даних зроблені висновки про те, що основною причиною полінозу в м. Одесі є пилок бур'янів, лугових злаків і культурних рослин (соняшник, кукурудза, жито), причому переважає сенсibiliзація до пилку амброзії. Розвиток полінозу визначають: спадковий чинник, індивідуальні особливості нейроендокринно-імунової взаємодії. Тяжкому перебігу полінозу сприяють полівалентна пилкова сенсibiliзація, порушення роботи гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, щитоподібної залози, вегетативної нервової системи, системи травлення. Тривалий перебіг полінозу також може сприяти розвитку і прогресу ендокринної і вегетативної дисфункцій.

Ключові слова: поліноз, пилкова сенсibiliзація, спадковість, нейроендокринно-імуна взаємодія.

ANALYSIS OF CLINICOALLERGIC AND LABORATORIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS SUFFERING FROM POLLINOSIS IN ODESSA

A.I. Gozhenko, O.V. Garmider

Abstract. The paper presents the results of a study of clinicoallergic characteristics as well as laboratory parameters of patients with pollinosis in Odessa. The studies were conducted both in remission, and in the period of exacerbation. On the basis of the data obtained the conclusion was made, that the main cause of pollinosis in Odessa is the pollen of weeds, meadow grasses and crops (sunflower, corn and rye), sensitization to ragweed pollen being predominant. The development of pollinosis is determined by hereditary factors and by individual characteristics of neuro-endocrine-immune interaction. Severe pollinosis is promoted by polyvalent pollen sensitization, disturbance in hypothalamic-pituitary-adrenal axis, in thyroid gland, in autonomic nervous system and digestive system activities. A long course of pollinosis may also contribute to the development and progress of the endocrine and autonomic dysfunction.

Key words: pollinosis, pollen sensitization, heredity, neuroendocrine-immune correlation.

Ukrainian research institute of transport medicine (Odessa)

Рецензент – доц. Г.Д. Коваль

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 39-44

Надійшла до редакції 24.09.2013 року

УДК 616.12-005.4-06:616.391:577.161.2

М.А. Гордіна

ВПЛИВ КОРЕКЦІЇ ГІПОВІТАМІНОЗУ «Д» НА РІВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА ТА ВМІСТ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Медичний інститут Сумського державного університету

Резюме. У роботі досліджено рівень вітаміну Д та маркери субклінічного запалення С-реактивний білок (СРБ), фактор некрозу пухлин α (ФНП- α) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) у 135 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) стабільну стенокардію напруження функціональних класів (ФК) II-III. Встановлено, що 91,9 % пацієнтів мають гіповітаміноз Д. Обстежені хворі отримували додатково до базисної терапії холекальциферол 2000 МО на добу впродовж шести місяців перорально. Ко-

рекція гіповітамінозу Д має позитивний вплив на динаміку зниження показників субклінічного запалення СРБ та цитокінів ФНО- α і ІЛ-6 у пацієнтів з ІХС. У хворих з коморбідним перебігом ІХС та метаболічного синдрому (МС) термін корекції гіповітамінозу Д має бути подовженим.

Ключові слова: холекальциферол, ФНП- α , ІЛ-6, субклінічне запалення, ІХС.

Вступ. За результатами досліджень останнього десятиріччя встановлено, що вітамін Д в організмі людини бере участь не лише в регулюванні кальцієвого гомеостазу, а також доведені його кардіопротективні властивості [6]. Рецептори до активної форми вітаміну Д виявлені в ендотеліальних, гладеньком'язових клітинах судин та кардіоміоцитах [10]. Протективні властивості вітаміну Д на серцево-судинну систему опосередковані насамперед через його участь у модуляції синтезу цитокінів [9]. Вітамін Д зменшує продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП- α та збільшує синтез протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) за рахунок зменшення активності ядерного фактора транскрипції NF- κ B [5]. У деяких великомасштабних епідеміологічних дослідженнях встановлено зворотний зв'язок між вмістом 25(ОН)Д плазми крові з одного боку та концентрацією СРБ, ІЛ-6 та ФНП- α з іншого [4, 3]. Але результати інших досліджень не змогли підтвердити цей факт [2, 7].

На сьогодні основна причина розвитку ІХС – атеросклероз – розцінюється як одна із форм хронічного запалення. Доведено, що підвищений рівень СРБ плазми крові має позитивний зв'язок із розвитком серцево-судинних захворювань, зокрема фатального і нефатального інфаркту міокарда, гострого порушення мозкового кровообігу, периферичних захворювань артерій та інших захворювань атеросклеротичного генезу [1]. В останні роки СРБ розглядається як маркер оцінки глобального серцево-судинного ризику [8].

Мета дослідження. Дослідити вплив корекції гіповітамінозу Д на окремі показники субклінічного запалення (СРБ, ІЛ-6, ФНП- α) у хворих на ІХС та в її поєднанні з МС.

Матеріал і методи. У дослідження включено 135 хворих на ІХС, стабільну стенокардію напруження II – III ФК (середній вік 64,7 \pm 0,97 року), серед них 54 (40 %) жінки та 81 (60 %) чоловік. Обстежені пацієнти були розподілені на дві групи залежно від наявності МС – з ізольованим перебігом ІХС (I група, 70 осіб та ІХС у поєднанні з МС (II група, 65 осіб). Пацієнти обох

груп отримували базисну терапію, яка включала в себе: антикоагулянти, дезагреганти, статини, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та за необхідності – антиангінальні засоби. Обстежені пацієнти були розподілені на підгрупи: 30 хворих на ізольовану ІХС (I Д+) та 33 пацієнти з ІХС та МС (II Д+), які отримували додатково до базисної терапії холекальциферол 2000 МО на день впродовж шести місяців перорально. Розподіл на підгрупи відбувався методом стратифікованої рандомізації. Дослідження параметрів, що вивчалися, відбувалося при надходженні хворих до стаціонару, через три та шість місяців від початку лікування.

Діагноз ІХС встановлювали відповідно до рекомендацій ВООЗ та Європейського товариства кардіологів (2003). МС діагностовано за критеріями Міжнародної федерації з діабету (International Diabetes Federation, IDF, 2005). У дослідження не включали пацієнтів, які впродовж останніх шести місяців приймали препарати вітаміну Д2, Д3 та мультівітамінні препарати, що містили ці вітаміни, пацієнтів із захворюваннями органів шлунково-кишкового тракту із синдромом мальабсорбції жирів, гострими та хронічними захворюваннями печінки інфекційного, токсичного та аутоімунного генезу, хронічною нирковою недостатністю, нефротичним синдромом, сечокам'яною хворобою та первинним гіперпаратиреозом. Також із дослідження були виключені пацієнти з цукровим діабетом (ЦД) 1-го типу та ЦД 2-го типу, що приймали цукрознижувальні препарати. У всіх пацієнтів отримана згода на збір та обробку персональних даних у науковому дослідженні.

Вміст вітаміну Д у плазмі крові визначали за концентрацією 25-гідроксивітаміну Д (25(ОН)Д), що є загальноприйнятим функціональним індикатором рівня вітаміну Д в організмі людини, за допомогою наборів реагентів 25-OH Vitamin D Immunodiagnosics Systems Limited (UK) методом імуоферментного аналізу, згідно з методикою виробника. Залежно від концентрації 25(ОН)Д розрізняли наступні стани: оптимальний – \geq 90-100 нмоль/л (36-40 нг/мл), нормальний – 75-90

нмоль/л (30-36 нг/мл), недостатність – 50-75 нмоль/л (21-29 нг/мл), дефіцит – менш ніж 50 нмоль/л (20 нг/мл) [6].

Вміст цитокінів у сироватці крові – ФНП-а, ІЛ-6 та СРБ визначали імуноферментними методами з використанням стандартних наборів ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» м. Новосибірськ (Росія), згідно з методикою виробника.

Отримані результати обробляли статистично з використанням критерію Стьюдента, кореляційного аналізу за Пірсоном, за допомогою комп'ютерної програми «Microsoft Excel».

Результати дослідження та їх обговорення. Результати проведеного дослідження показали, що 10 (7,4 %) пацієнтів з ізольованим перебігом ІХС мали вміст вітаміну Д, який відповідає нормальному рівню (≥ 75 нмоль/л), та 1 (0,7 %) пацієнт – оптимальному (≥ 90 нмоль/л) рівню. Таким чином, потребували корекції гіповітамінозу Д 59 представників І групи та 65 осіб ІІ групи.

Клінічні, антропометричні та біохімічні показники обстежених пацієнтів представлені в таблиці 1.

Групи пацієнтів були зіставними за віком, статтю, базальним рівнем вітаміну Д (25(ОН)Д). Пацієнти ІІ групи з поєднаною патологією ІХС та МС мали достовірно вищі антропометричні показники [індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ)].

При виконанні поставленої мети ми аналізували показники цитокінового профілю та рівень СРБ, як показники хронічного субклінічного запалення, їх взаємозв'язок із рівнем вітаміну Д у хворих на ІХС.

Результати проведеного дослідження показали, що має місце статистично значиме підвищення рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП-а ($p < 0,05$) та СРБ ($p < 0,001$) серед хворих на ІХС у порівнянні з МС порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом ІХС.

Оцінка кореляційної залежності рівня СРБ, прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП-а з вмістом 25(ОН)Д у плазмі крові в пацієнтів з ізольованим перебігом ІХС та при її поєднанні з МС показала, що в осіб обох груп має місце тісний зворотний кореляційний зв'язок вмісту СРБ із рівнем вітамі-

Таблиця 1

Вік, антропометричні параметри, біохімічні показники та рівень 25(ОН)Д у хворих на ішемічну хворобу серця

Показники	І група (пацієнти з ІХС)		ІІ група (пацієнти з ІХС та МС)	
	(Д-) (n=29)	(Д+) (n=30)	(Д-) (n=32)	(Д+) (n=33)
Вік хворих	65,1±1,68	65,1±2,41	65,7±1,76	64,3±2,12
25(ОН)Д, нмоль/л	53,1±2,58	57,7±2,89	42,9±2,45*	44,7±2,72*
ІМТ(кг/м ²)	31,2±0,98	29,8±0,90	34,2±0,92*	33,1±0,63*
ОТ, см	97,3±2,95	95,5±2,74	109,8±2,47*	108,5±1,89*
СРБ, мг/л	5,3±0,59	5,2±0,72	8,9±0,62*	8,3±0,79*
ФНП-а, пг/мл	6,6±1,15	5,7±0,87	11,6±1,35*	9,1±1,07*
ІЛ-6, пг/мл	5,8±1,35	6,3±0,89	10,9±1,97*	13,1±1,49*

Примітка. * - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) між групами хворих

Таблиця 2

Динаміка показників вмісту 25(ОН)Д, СРБ, ІЛ-6 та ФНП-а у хворих на ішемічну хворобу серця в процесі лікування

Показник	Базовий рівень		Через 3 місяці		Через 6 місяців	
	(Д-) (n=29)	(Д+) (n=30)	(Д-) (n=28)	(Д+) (n=28)	(Д-) (n=26)	(Д+) (n=27)
25(ОН)Д, нмоль/л	53,1±2,58	57,7±2,89	53,9±2,57	73,2±2,99*	55,8±2,55	103,5±3,07*#
СРБ, мг/л	5,3±0,59	5,2±0,72	4,6±0,43	3,2±0,39*	3,7±0,26*	2,6±0,25*
ФНП-а, пг/мл	6,6±1,15	5,7±0,87	6,1±0,87	4,8±0,68	5,8±0,82	3,6±0,55*
ІЛ-6, пг/мл	5,8±1,35	6,3±0,89	5,4±1,12	5,4±1,01	5,1±0,85	3,7±0,92*

Примітка. * – вірогідність відмінності ($p < 0,05$) порівняно з базовим рівнем; # – вірогідність відмінності ($p < 0,05$) порівняно з рівнем через три місяці від початку лікування

Таблиця 3

Динаміка показників вмісту 25(ОН)Д, СРБ, ІЛ-6 та ФНП-α у хворих на ішемічну хворобу серця та метаболічний синдром у процесі лікування

Показник	Базовий рівень		Через 3 місяці		Через 6 місяців	
	(Д-) (n=32)	(Д+) (n=33)	(Д-) (n=30)	(Д+) (n=31)	(Д-) (n=29)	(Д+) (n=29)
25(ОН)Д, нмоль/л	42,9±2,45	44,7±2,72	44,4±2,32	59,3±3,2*	44,2±2,56	83,9±3,88*#
СРБ, мг/л	8,9±0,62	8,2±0,78	6,7±0,52*	5,3±0,54*	5,5±0,35*	3,5±0,31*#
ФНП-α, пг/ мл	11,6±1,35	9,1±1,07	10,3±1,21	6,5±0,85	9,3±0,91	5,0±0,88*
ІЛ-6, пг/мл	10,9±1,97	13,1±1,49	10,5±1,44	10,7±1,45	8,9±1,73	7,7±1,65*

Примітка. * – вірогідність відмінності ($p < 0,05$) порівняно з базовим рівнем; # – вірогідність відмінності ($p < 0,05$) порівняно з рівнем через три місяці від початку лікування

ну Д ($r = -0,61$ та $r = -0,58$; $p < 0,001$). Також встановлено достовірний зворотний тісний кореляційний зв'язок між концентрацією 25(ОН)Д та рівнями ФНП-α та ІЛ-6 ($r = -0,51$; $r = -0,37$; $p < 0,001$ відповідно). Необхідно зазначити, що пацієнти II групи з асоційованим перебігом ІХС та МС мали більш тісний кореляційний зв'язок вмісту ФНП-α та ІЛ-6 з рівнем вітаміну Д порівняно з хворими на ізольовану ІХС ($r = -0,62$ проти $r = -0,38$ та $r = -0,47$ проти $r = -0,33$ відповідно), проте достовірність кореляційного зв'язку була високою в обох групах ($p < 0,001$).

Динаміка показників вмісту 25(ОН)Д, СРБ, прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та ФНП-α) у пацієнтів, що отримували лише базисне лікування ІХС (Д-) та додатково холекальциферол 2000 МО на добу (Д+), представлені в таблицях 2, 3.

Результати проведеного дослідження показали, що в 135 обстежених дефіцит та недостатність вітаміну Д виявлені в 124 (91,9 %) пацієнтів. Серед субнормальних значень превалювала недостатність 25(ОН)Д у 70 (51,9 %) осіб, дефіцит був діагностований у 54 (40,0 %) пацієнтів. Тяжка форма дефіциту вітаміну Д, що діагностується при показнику 25(ОН)Д нижче 25 нмоль/л, була виявлена в 6 (4,4 %) пацієнтів.

Пацієнти з МС мали більш глибокий дефіцит 25(ОН)Д ніж хворі з ізольованим перебігом ІХС. Середня концентрація 25(ОН)Д у пацієнтів II групи була на рівні меж дефіциту та склала $43,8 \pm 1,82$ нмоль/л, I групи – діапазону недостатності, становила $60,1 \pm 2,17$ нмоль/л. Дефіцит та недостатність вітаміну Д спостерігалась у 100 % хворих II групи та 84,3% пацієнтів I групи.

Через три місяці від початку лікування рівень 25(ОН)Д збільшився в обох підгрупах пацієнтів, що отримували холекальциферол ($p < 0,001$) ($59,3 \pm 3,2$ проти $44,7 \pm 2,72$ нмоль/л у пацієнтів із МС та $73,2 \pm 2,99$ проти $57,7 \pm 2,89$ нмоль/л у хворих на ізольовану ІХС), причому у $60,7 \pm 9,4$ % пацієнтів з ізольованою ІХС та лише у $22,6 \pm 7,63$ % коморбідних осіб вдалося досягти нормального та оптимального рівня 25(ОН)Д. При дослідженні рівня вітаміну Д через шість

місяців від початку лікування встановлено, що $95,6 \pm 5,14$ % пацієнтів I (Д+) групи та $72,4 \pm 8,45$ % пацієнтів II (Д+) групи мали нормальну концентрацію 25(ОН)Д. Середній вміст вітаміну Д у плазмі крові через півроку від початку лікування становив $103,5 \pm 3,07$ нмоль/л у пацієнтів I групи, що відповідав оптимальному рівню, та $83,9 \pm 3,88$ нмоль/л у пацієнтів із ІХС та МС, що відповідав нормальному рівню. Рівень вітаміну Д у пацієнтів I (Д-) та II (Д-) груп статистично значимо не змінився.

У пацієнтів без МС рівень СРБ знизився через три місяці в обох підгрупах пацієнтів, але статистично значимо в тих, що отримували холекальциферол ($3,2 \pm 0,37$ проти $5,2 \pm 0,62$ мг/л, $p < 0,01$ та $5,3 \pm 0,59$ проти $4,6 \pm 0,43$ мг/л, $p > 0,05$) та через шість місяців в обох підгрупах. У коморбідних хворих на ІХС та МС, що отримували до стандартної терапії вітамін Д, рівень СРБ більш статистично значимо знизився через три місяці саме в цій підгрупі пацієнтів ($5,4 \pm 0,53$ проти $8,3 \pm 0,79$ мг/л, $p < 0,01$), порівняно з пацієнтами, що отримували стандартне лікування ІХС ($6,9 \pm 0,5$ проти $8,9 \pm 0,62$ мг/л, $p < 0,05$). Через шість місяців від початку лікування в коморбідних пацієнтів, що отримували холекальциферол, рівень СРБ достовірно знизився порівняно з їх показниками через три місяці від початку лікування ($3,5 \pm 0,31$ проти $5,3 \pm 0,54$ мг/л, $p < 0,05$).

При спостереженні динаміки концентрації прозапальних цитокінів ФНП-α та ІЛ-6 спостерігалась тенденція до їх зниження в обох підгрупах пацієнтів через три місяці від початку лікування. Статистично достовірні позитивні зміни цих показників зафіксовано лише після шести місяців лікування в підгрупах, що отримували додатково до базисного лікування холекальциферол у дозі 2000 МО на добу.

Висновки

1. Дефіцит та недостатність вітаміну Д мали 91,9 % хворих на ішемічну хворобу серця, з них 100 % пацієнтів із коморбідним перебігом ішемічної хвороби серця та метаболічним синдромом.

2. У всіх хворих на ішемічну хворобу серця виявлений достовірний зворотний кореляційний зв'язок між концентрацією 25(OH)Д та вмістом С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин- α та інтерлейкіну-6. Пацієнти з ішемічною хворобою серця, асоційованою з метаболічним синдромом, мали більш тісний кореляційний зв'язок за вказаними параметрами.

3. Коморбідні хворі потребують більш тривалої корекції гіповітамінозу Д для досягнення нормального та оптимального рівня 25(OH)Д, порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом ішемічної хвороби серця.

4. Корекція гіповітамінозу Д має позитивний вплив на динаміку зниження показників субклінічного запалення С-реактивного білка та цитокінів фактора некрозу пухлин- α і інтерлейкіну-6 у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. В осіб із коморбідним перебігом захворювань термін корекції гіповітамінозу Д має бути подовженим.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є подальше вивчення впливу корекції гіповітамінозу Д на показники субклінічного запалення та розробка рекомендацій щодо терміну та дозування холекальциферолу пацієнтам із поєднаною патологією ішемічної хвороби серця та метаболічним синдромом.

Література

1. Міщенко Л.А. Значення прозапальних і метаболічних факторів серцево-судинного ризику для субклінічного ураження сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу / Л.А. Міщенко // Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 368-372.
2. 25-Hydroxyvitamin D and pre-clinical alterations in inflammatory and hemostatic markers: a cross sectional analysis in the 1958 British Birth Cohort / E. Hyppönen, D. Berry, M. Cortina-Borja [et al.] // PloS one. – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. 1-7.
3. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults / K.L. Jablonski, M. Chonchol, G.L. Pierce [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 57, № 1. – P. 63-69.
4. Amer M. Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006) / M. Amer, R. Qayyum // Am. J. of Cardiol. – 2012. – Vol. 109. – P. 226-230.
5. Focus on Vitamin D, Inflammation and Type 2 Diabetes / C.E.A. Chagas, M.C. Borges, L.A. Martini [et al.] // Nutrients. – 2012. – Vol. 4, №1. – P. 52-67.
6. Holick M.F. Vitamin D and health: evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D / M.F. Holick // Clin. Rev. Bone Miner. Metab. – 2009. – Vol. 7. – P. 2-19.
7. Is plasma 25(OH) D related to adipokines, inflammatory cytokines and insulin resistance in both a healthy and morbidly obese population? / N. Vilarrasa, J. Vendrell, J. Maravall [et al.] // Endocrine. – 2010. – Vol. 38, № 2. – P. 235-242.
8. Kovalyova O. The level of interleukin-6 and C-reactive protein in patient with metabolic syndrome. / O. Kovalyova, O. Gerasymenko // Sixteenth European Meeting on Hypertension. – 2006. – P. 214.
9. Lips P. Vitamin D physiology / P. Lips // Prog. Biophys. Mol. Biol. – 2006. – Vol. 92. – P. 4-8.
10. Motiwala S. R. Vitamin D and cardiovascular risk / S.R. Motiwala, T.J. Wang // Current Hypertension Reports. – 2012. – Vol. 14. – P. 209-218.

ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ГИПОВИТАМИНОЗА «Д» НА УРОВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

М.А. Гордина

Резюме. В работе исследован уровень витамина Д и маркеры субклинического воспаления С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухолей α (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) у 135 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения функциональных классов (ФК) II-III. Установлено, что 91,9 % пациентов имеют гиповитаминоз Д. Обследованные больные получали в дополнение к базисной терапии холекальциферол 2000 МЕ в сутки в течение шести месяцев перорально. Коррекция гиповитаминоза Д оказывает положительное влияние на динамику снижения показателей субклинического воспаления СРБ и цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 у пациентов с ИБС. У больных с коморбидным течением заболевания ИБС и метаболического синдрома срок коррекции гиповитаминоза Д должен быть продлен.

Ключевые слова: холекальциферол, ФНО- α , ИЛ-6, субклиническое воспаление, ИБС.

EFFECT OF HYPOVITAMINOSIS D CORRECTION ON C-REACTIVE PROTEIN AND CYTOKINES LEVELS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

M.A. Hordina

Abstract. We have studied vitamin D level and markers of subclinical inflammation C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor α (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6) in 135 patients with coronary heart disease (CHD), stable angina of functional classes tension (FC) II-III. It has been found that 91,9 % of the patients have hypovitaminosis D. The patients were taking, in addition to the basic treatment, cholecalciferol 2000 IU per day for 6 months orally. Correction of

hypovitaminosis D has a positive effect on the dynamics of reducing subclinical inflammation levels of CRP and cytokines TNF- α and IL-6 in patients with CHD. In patients with co-morbid course of coronary heart disease and metabolic syndrome, the term of hypovitaminosis D correction should be extended.

Key words: cholecalciferol, TNF- α , IL-6, subclinical inflammation, ischemic heart disease.

Sumy State University, Medical Institute (Sumy)

Рецензент – д.мед.н. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 45-49

Надійшла до редакції 29.09.2013 року

© М.А. Гордіна, 2013

УДК 616-056.5-02:616.61-008.6-018-053.2

Н.М. Громнацька

АСОЦІАЦІ КЛАСТЕРІВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ І СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН НИРОК У ДІТЕЙ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Встановлено доклінічну поширеність ураження нирок у дітей із метаболічним синдромом (МС). Ознаки гіперфільтрації (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) >130 мл /хв/ $1,73$ м²) виявлено в 3,3 % дітей із надлишковою масою тіла, у 5,0 % дітей із надлишковою масою тіла та артеріальною гіпертензією (АГ), у 15,0 % дітей із ожирінням і в 14,8 % дітей з ожирінням та АГ. З підвищенням маси тіла та приєднанням АГ поширеність ураження нирок у вигляді гіперфільтрації збільшилась у 4,5 раза. Зниження ШКФ менше 70 мл /хв/ $1,73$ м² у дітей з ожирінням та АГ діагностовано в 3,3 раза частіше, ніж у дітей із надлишковою масою тіла. Рівень мікропротеїнурії (МП) в сечі підвищувався зі збільшенням кількості кластерів МС.

Так, у дітей із надлишковою масою тіла він становив 0,047 г/л, у дітей з ожирінням – 0,087 г/л ($p < 0,05$). Зі збільшенням маси тіла в дітей рівень мікроальбумінурії (МАУ) збільшувався в 1,3 раза і становив у дітей із надлишковою масою тіла $26,3 \pm 28,1$ мг/л, у дітей з ожирінням – $34,6 \pm 36,1$ мг/л, з ожирінням і АГ – $40,0 \pm 40,8$ мг/л. У дослідженні найбільш високі рівні лептину виявлені в дітей із найвищими значеннями МАУ, що підтверджує вплив гормональної активності жирової тканини на порушення функції нирок при МС.

Ключові слова: мікроальбумінурія, мікропротеїнурія, лептин, метаболічний синдром.

Вступ. Основними маркерами МС у дітей, згідно з Консенсусом IDF (2007 р.), вважають ожиріння, підвищення артеріального тиску (АТ), гіпертригліцеридемію, зниження холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), порушення толерантності до глюкози. Доведено, що формування МС відбувається в дитячому віці, у той час, як виражена клінічна картина спостерігається в дорослому житті пацієнта.

В останні роки все більше даних вказують на провідну роль ожиріння в дорослих, як складової МС, у розвитку хронічного ураження нирок. Наявність тісного зв'язку між серцево-судинними захворюваннями і функціональним станом нирок лежить в основі концепції кардіоренального синдрому і уведення Американською національною федерацією нефрології (National Kidney Foundation, USA) у 2002 р. наднозологічного терміну хронічного захворювання нирок (ХЗН), яке слід розглядати як незалежний чинник виникнення серцево-судинних ускладнень, ниркової недостатності та кардіальної смерті. Появу ознак ураження нирок – підвищення рівня креатиніну в крові, зниження кліренсу креатиніну, появу МАУ та МП – вважають прогностичними ознаками росту серцево-судинних захворювань [5].

Стверджують, що ожиріння, особливо абдоминальне, негативно впливає на ниркову функцію і є самостійним чинником погіршення функції нирок. Проявами ураження нирок при МС та ожирінні є гіперфільтрація або зниження фільтраційної функції нирок, МАУ та протеїнурія, оцінку яких вважають пріоритетними в діагностиці ХЗН [4, 8].

Клубочкова гіперфільтрація – характерна ознака початкового етапу ураження нирок при ожирінні, хоча в частки пацієнтів спостерігається первинне зниження ШКФ. Стверджують, що чим більший індекс маси тіла (ІМТ) мають хворі з ХЗН недіабетичного походження, тим швидше знижується ШКФ. Побільшення ІМТ на 10 % сприяє стійкому зменшенню ШКФ в 1,27 раза [8]. Доведено, що при ІМТ понад 30 кг/м² формується фокально-сегментарний гломерулосклероз, збільшується об'єм клубочків, виникає гломеруломегалія та МАУ. Початковими змінами в нирках при ожирінні, як кластері МС, є згладжування малих відростків подоцитів та зменшення кількості пор щільної діафрагми. Доведено, що ІМТ у хворих з ожирінням прямо корелює з товщиною малих відростків подоцитів, екскрецією білка та рівнем креатиніну в крові [7].

© Н.М. Громнацька, 2013

Однією з ранніх доклінічних ознак ураження нирок – патології гломерулярного апарату та розвитку системної ендотеліальної дисфункції є МАУ за відсутності інфекції сечовивідних шляхів. Найчастіше втрата білка із сечею відбувається за рахунок альбумінів. Зазначено, що МАУ у молодих пацієнтів з ожирінням можна виявити вже тоді, коли ще відсутні прояви АГ та інсуліно-резистентності. МАУ розглядають як діагностичний та прогностичний маркер ураження нирок щодо погіршення їх функції та розвитку серцево-судинних ускладнень та потенційною мішенню для нефропротекції при ЦД та АГ [4, 8].

Рівень МАУ залежить від інтрагломерулярного тиску в нирках. Прямих методів його визначення в клініці не існує. Опосередкована оцінка можлива тільки шляхом визначення рівня МАУ в сечі. Враховуючи збільшення частоти хронічної ниркової недостатності (ХНН) і варіабельності розповсюдження МАУ в осіб із МС, актуальним є дослідження морфофункціонального стану нирок як органів-мішеней на доклінічній стадії, коли патологічні зміни в нирках можуть бути зворотними при своєчасній адекватній профілактиці і терапії [8].

Гіпертензивну нефропатію діагностують на різних етапах розвитку АГ. Від початку розвитку АГ у нирках починається морфологічна перебудова, яка робить внесок у зміну ниркового кровотоку. У судинах нирок та гломерулах розвивається фіброзне потовщення інтими та гіпертрофія гладеньких м'язів, гіаліноз стінок судин [1].

Стверджують, що в пацієнтів із МС та АГ спостерігається більш ранне і більш виражене ураження нирок, у них частіше діагностують МАУ (31,4 %) та зниження ШКФ (6,2 %), ніж у пацієнтів із АГ без МС [2]. На ранніх стадіях ХЗН при АГ відмічають підвищення ШКФ (більше 130 мл /хв/ 1,73 м² та появу МАУ [5].

ХЗН діагностують за наявності анатомічного або структурного ураження нирок – МАУ/ протеїнурії та/або зниження ШКФ < 60 мл /хв/ 1,73 м², які виявляють протягом трьох місяців і більше, незалежно від характеру і тривалості нефропатії. Порушення функції нирок визначається за підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові >107 мкмоль/л у дівчат і >115 мкмоль/л у хлопців, зниженню ШКФ < 60-70 мл /хв/ 1,73 м² та наявності МП (30-300 мг/л) або макропротеїнурії (>300 мг/добу). У нормі екскретується не більше 30 мг альбуміну на добу, що відповідає 20 мг/л у разовому аналізі сечі. При появі протеїнурії екскреція МАУ із сечею перевищує 300 мг/добу [8].

Розглядають декілька патофізіологічних механізмів впливу МС на розвиток ниркової патології: ендотеліальну дисфункцію, підвищення синтезу біологічно активних речовин жировою тканиною, неспецифічне запалення, ліпотоксичність, зміни ниркової гемодинаміки, відносно олігонефронію [2].

Найбільшого розповсюдження отримала гормональна теорія розвитку ХЗН при ожирінні та

МС, згідно з якою структурно-функціональні зміни в нирках при МС пов'язують зі збільшенням продукції гормонально-активних речовин жировою тканиною: лептину, резистину, адипонектину, ангіотензину II, ангіотензиногену, фактору некрозу пухлин – α , трансформувального β -фактору росту (ТФР) - β 1, інтерлейкіну 6 тощо. Вважають, що провідне значення в патогенетичному процесі має лептин, якому притаманна пряма фібриногенна дія на ниркову тканину, підвищення синтезу ендотеліну I, ангіотензину II, інгібуюча дія на ендотеліозалежну вазодилатацію шляхом блокування системи оксиду азоту через продукцію асиметричного N-диметил- L-аргініну (ендогенного інгібітора синтезу NO) підвищення синтезу трансформувального β -фактору росту, колагенів I та IV типів, активних метаболітів кисню в нирках [6].

Проведено декілька клінічних досліджень не-діабетичних порушень функції нирок (AASK, COOPERATE, ESPERAL, NEPHROS, REIN, PROCOPA), але всі вони стосувалися дорослого населення. У дітей подібні дослідження не проводились.

Мета дослідження. Вивчити асоціації кластерів МС і структурно-функціональних змін нирок у дітей та їх зв'язок із регулятором жирового обміну лептином і можливості їх корекції.

Матеріал і методи. Проведено обстеження 117 дітей віком від 10 до 18 років, в яких діагностовано МС. Залежно від ІМТ виділені групи дітей із нормальною масою тіла (<90 перцентил розподілу маси тіла для даної статі і віку), з надлишковою масою тіла (від 90 до 95 перцентил розподілу маси тіла згідно з віком і статтю) та з ожирінням (> 95 перцентил розподілу маси тіла). АГ у дітей вважали показники, які перевищували 95 перцентиль розподілу АТ для даного віку, росту і статі.

У результаті проведеного скринінгу в обстеження було включено з надлишковою масою тіла 28 дітей (1-ша група), з надлишковою масою тіла та АГ – 20 дітей (2-га група), з ожирінням – 25 дітей (3-тя група), з ожирінням та АГ – 23 дитини (4-та група). Як контроль з метою визначення нормативних показників у дослідження включені 26 здорових дітей із нормальною масою тіла та АТ (5-та група). Досліджувані групи суттєво не відрізнялися за віком і статтю.

Діагностику МС проводили згідно з критеріями консенсусу IDF (2007). Артеріальний тиск вимірювали стандартним аускультативним методом за Коротковим тричі з інтервалом 2-3 хв. Всім дітям підраховували ІМТ, вимірювали окружність талії та стегон і їх співвідношення. У сироватці крові визначали рівень загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ) та холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ), тригліцеридів, β -ліпопротеїдів, креатиніну, сечовини, С-реактивного протеїну (СРП). Рівень лептину в крові визначали імуносорбентним аналізом (ELISA), що базується на принципі сандвіча з використанням стандартного набору (фірма

DRG, Німеччина). Визначення МП у сечі проводили фотометричним методом із використанням набору "Белок-ПГБ-Ново"(ЗАО "Вектор-Бест", Новосибірськ). МАУ в сечі визначали напівкількісним методом із використанням тест-стрічок MicroalbumPHAN (Lachema, CZ).

Довгий час "золотим стандартом" кількісного визначення МП було визначення екскреції білка за 24 години. У зв'язку зі складністю і можливістю помилок при збиранні сечі протягом доби пропонують екскрецію білка вимірювати в нічній порції сечі, яка в більшій мірі корелює з 24-годинною експресією білка і в меншому ступені пов'язана з методичними помилками [18].

УЗД нирок проводилася на ультразвуковому апараті "Ultramark-9 HDJ" (фірма АТГ, США) шляхом дулексного картування задньолатеральним і боковим доступом. При ультразвуковому огляді нирок у В-режимі оцінювали лінійні розміри, площу, товщину, ехогенність і рівномірність паренхіматозного шару, наявність кортико-медулярної диференціації, стан чашково-мискової системи.

Для визначення ШКФ у підлітків 18 років і старших використовували формулу Cockcroft-Gault (формула 1) [8].

$$\text{ШКФ} = 1,228 \cdot (140 - \text{вік, роки}) \cdot \text{маса тіла, кг} / \text{креатинін сироватки, мкмоль/л}$$

Для дівчат результат множили на 0,85.

Для визначення ШКФ у дітей від 10 років до 18-річного віку використовували формулу Шварца (формула 2).

$$\text{ШКФ} = 0,0484 \cdot \text{ріст, см} / \text{креатинін, мкмоль/л}$$

У хлопців старших 13 років замість коефіцієнта 0,0484 використовували коефіцієнт 0,0616.

Згідно з National Kidney Foundation (США) ШКФ >130 мл /хв/ 1,73 м² – розцінювали як гіперфільтрацію, менше 60 -70 мл /хв/ 1,73 м² – як зниження фільтраційної здатності. Нормальбумінурію діагностували при рівні альбуміну <30 мг/л у ранішній порції сечі, протеїнурію – при рівні альбуміну ≥ 300мг/добу [8].

Статистичний аналіз проведено з використанням пакета програм Статистика 7. Результати представлені у вигляді середніх ± стандартне відхилення досліджуваних показників у групі.

Результати дослідження та їх обговорення.

Виявлено, що вік дітей із надлишковою масою тіла і ожирінням був меншим, ніж у дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням і АГ, що вказує на вторинність появи АГ у дітей із МС зі збільшення маси тіла. Особливо показовою ця різниця була в групах 1 і 4. Так, якщо середній вік дітей у групі з надлишковою масою тіла становив 14,1±3,5 року, то в групі з надлишковою масою тіла і АГ – 16,7±3,6 року, а ожирінням і АГ – 16,5± 5,5 року (p<0,05).

Спостерігалася різниця в рості дітей досліджуваних груп. Так, у дітей із надлишковою масою тіла та АГ ріст був дещо вищим, ніж у дітей з ожирінням (p>0,05), а в дітей з ожирінням достовірно нижчим, ніж у дітей із нормальними показниками маси тіла та АТ (<0,05).

Ознаки гіперфільтрації з показниками ШКФ>130 мл /хв/ 1,73 м² розвинулись у 3,3 % дітей із надлишковою масою, 5,0 % дітей із надлишковою масою тіла та АГ, 15 % дітей з ожирінням і 14,8 % дітей з ожирінням та АГ, тобто з підвищенням маси тіла та приєднанням АГ, частота ураження нирок у вигляді гіперфільтрації, як першої стадії нефропатії збільшувалась у 4,5 раз. Середні значення ШКФ у групах дещо відрізнялись. Так, у дітей 1-ї і 2-ї групи вони становили 128,9 ±16,61мл /хв/ 1,73 м² і 111,2 ±48,7мл /хв/ 1,73 м², а в 3-й і 4-й групі – 101, 4±34,4 мл /хв/ 1,73 м² і 102,5±23,3мл /хв/ 1,73 м². Тобто, зі збільшенням маси тіла дітей і підлітків із МС і приєднанням АГ ШКФ мала тенденцію до зменшення, хоча знаходилась у межах референтних значень. У дітей із нормальною масою тіла та АТ показники ШКФ знаходились у межах 103,9±27,3 мл /хв/ 1,73 м² (табл. 1).

Зниження ШКФ менше 70 мл /хв/ 1,73 м² у дітей 1-ї групи спостерігались у 3,3 % випадків, у

Таблиця 1

Клінічно-лабораторні дані дітей із метаболічним синдромом залежно від кластерів

Біохімічні показники крові	1-ша група (n=28)	2-га група (n=20)	3-тя група (n=25)	4-та група (n=23)	5-та група (n=26)
концентрація сироваткового креатиніну, ммоль/л	0,091±0,020 p>0,05	0,095±0,026 p>0,05	0,087±0,02 p>0,05	0,094±0,023 p>0,05	0,092±0,02
концентрація сечовини в сировотці крові, ммоль/л	7,3±1,36* p<0,05	5,40±1,29 p>0,05	5,2±1,1 p>0,05	5,6±1,4* p<0,05	4,7±1,33*
МАУ, мг/л	23,9±21,4 p>0,05	22,9±13,7 p>0,05	34,6±39,2* p<0,05	30,9±26,2 p>0,05	22,60±28,6*
ШКФ, мл /хв/ 1,73 м ²	128,9±16,61 p>0,05	111,2 ± 48,7 p>0,05	101,4±34,4 p>0,05	102,5±23,3 p>0,05	103,9±27,3
мікропротеїнурія, г/л	0,050±0,034* p1,3<0,05	0,057±0,033 p>0,05	0,087±0,021* p1,3<0,05	0,072±0,021* p1,4<0,05	0,061±0,027

Примітка. p<0,05 – показник достовірності різниці між досліджуваними групами і контролем; p1,3< 0,05 – показник достовірності різниці між 1-ю і 3-ю групами; p1,4<0,05 – показник достовірності різниці між 1-ю і 4-ю групами

Таблиця 2

Показники лептину в сироватці крові дітей залежно від кластерів метаболічного синдрому

Біохімічні показники крові	1-ша група (n=28)	2-га група (n=20)	3-тя група (n=25)	4-та група (n=23)	5-та група (n=26)
Рівень лептину в сироватці крові, нг/мл	17,8±0,015* p<0,05	20,6±24,9* p<0,05	17,0±15,4* p<0,05	44,0±21,7* p<0,05	8,0±14,9*
Поширеність гіперлептинемії, %	33,3 p>0,05	46,2 p>0,05	64,2* p<0,05	65,0* p<0,05	32,0*

Примітка. p<0,05 - показник достовірності різниці між досліджуваними групами і контролем

дітей 2-ї групи – у 15 % випадків, у дітей 3-ї групи – у 15,3 % і 4-ї групи – в 11,1 % випадків. Тобто, зі збільшенням маси тіла та приєднанням АГ у дітей відбувалося збільшення поширеності гіпофільтрації у 3,3-4,5 раза.

Рівень МП у сечі збільшувався зі збільшенням числа кластерів МС. Так, якщо в дітей із надлишковою масою він становив 0,050±0,03 г/л, то в дітей із надлишковою масою тіла та АГ 0,057±0,033 г/л, ожирінням – 0,087±0,12 г/л ожирінням та АГ – 0,0642±0,033 г/л. Достовірна різниця в рівні МП спостерігалась у дітей із надлишковою масою тіла (1-ша група) та ожирінням і АГ (4-та група) (p<0,05).

Що стосується МАУ, то в дітей із надлишковою масою тіла вона становила 23,9±21,4 мг/л, з надлишковою масою тіла і АГ – 22,9±13,75 мг/л, ожирінням – 34,6±39,3 мг/л, ожирінням і АГ – 30,9±26,3 мг/л. Тобто, зі збільшенням маси тіла МАУ в сечі в дітей збільшувалася в 1,3 раза. Пояснення, чому в дітей 2-ї і 4-ї груп показники МАУ були недостовірно нижчими, ніж у дітей 1-ї і 3-ї груп, полягає в тому, що АГ у дітей, як правило, носила лабільний непостійний характер, охоплювала невеликий період часу протягом доби і тому вплив кластера АГ на функцію нирок у дітей із надлишковою масою тіла і ожирінням не був достовірним.

У 61,5 % дітей із нормальною масою тіла та АТ показники МАУ знаходились у межах нормальних величин (<20 мг/л), у 38,5 % дітей перевищували 30 мг/л. У дітей із надлишковою масою тіла в 40 % випадків показники МАУ перевищували референтні значення 30 мг/л, у дітей із надлишковою масою тіла та АГ у 33,3 %, у дітей з ожирінням у 44 % і в дітей з ожирінням і АГ у 50 %. Тобто, зі збільшенням маси тіла та приєднанням АГ у 1,25 раза частіше спостерігалась МАУ в сечі в дітей із МС.

Рівень креатиніну в дітей обстежених груп не відрізнявся і знаходився в межах 0,087±0,02 – 0,095±0,0260 ммоль/л у дітей 1-4-ї груп (p>0,05). Виявлено достовірну різницю в рівнях сечовини в плазмі крові в дітей із нормальною масою тіла та АТ і дітей з ожирінням та АГ (5,6±1,4 ммоль/л та 4,7±1,33 ммоль/л, відповідно (p<0,05), що вказує на уможливлення використання даного показника в оцінці функціонального стану нирок у дітей із МС.

Різниця в показниках питомої ваги сечі спостерігалась у дітей з ожирінням і нормальною

масою тіла та АГ (1018,0±3,9 та 1010,7±2,9; (p<0,05) та ожирінням і нормальною масою тіла та АТ (1019±5,9 та 1010,7±2,9; p<0,05, відповідно). Зі збільшенням маси тіла і появою АГ у дітей із МС спостерігалось підвищення питомої ваги сечі, тобто компенсаторне підвищення концентрації здатності нирок.

У результаті проведеного дослідження встановлено високу розповсюдженість ураження нирок у дітей із МС, основними кластерами якого були надлишкова маса тіла, ожиріння та АГ. Розвиток МАУ та МП у дітей з ожирінням і надлишковою масою тіла спостерігався достовірно частіше зі збільшенням маси тіла.

В обстежених нами групах дітей із МС спостерігалися виражені метаболічні порушення. Найбільш інформативними чинниками, які вказували на прогресуюче зниження функції нирок у дітей із МС, були ожиріння та АГ. Тривала дія надмірної маси тіла, перехід її в ожиріння та приєднання АГ призводили до подальшого ураження клубочкового ендотелію і прогресування гломерулярної дисфункції.

Виявлено підвищення рівня лептину в сироватці крові зі збільшенням маси тіла дітей з 8,0±14,9 нг/мл у дітей із нормальною масою тіла та АТ до 17,8±0,015 нг/мл у дітей із надмасою (p<0,05) і до 20,6±24,9 нг/мл у дітей із надмасою тіла і АГ (p<0,05). Найбільш вражаюча різниця в 5,5 раза спостерігалась у рівні лептину в дітей з ожирінням та АГ і дітей із нормальними показниками маси тіла та АТ (44,0 нг/мл та 8,0 нг/мл, p<0,05), що вказує на зростання рівня лептину і появу гіперлептинемії у дітей із МС зі збільшенням маси тіла та підвищенням АТ. Отримані дані підтверджують регулюючу роль лептину в жировому обміні в дітей, особливо в дітей із МС. При розвитку АГ у дітей із надмасою тіла рівень лептину мав тенденцію до збільшення з 17,8±0,015 нг/мл до 20,6±24,9 нг/мл у дітей 1-ї та 2-ї груп (p>0,05). У дітей з ожирінням при появі АГ рівень лептину збільшувався з 17,0±26,7 нг/мл до 44,0 ±46,1 нг/мл у дітей 3-ї і 4-ї груп (p<0,05). Рівень лептину зростав зі збільшенням маси тіла та підвищенням АТ і тим сильніше, чим більшою ставала маса тіла дітей із МС (табл. 2).

Гіперлептинемія спостерігалась у дітей із кластерами МС 1-4-ї груп, за умови, що референтними значеннями лептину сироватки крові для дівчат були 3,84±1,79 нг/мл, а для хлопців –

7,36±3,73 нг/мл. Поширеність гіперлептинемії у дітей з ожирінням та ожирінням і АГ була у два рази вищою, ніж у дітей із нормальною масою тіла та АТ, і в 1,5 рази вищою, ніж у дітей із надлишковою масою тіла та АГ ($p < 0,05$).

Підтверджено зв'язок гормональної активності жирової тканини та порушення функції нирок у дітей із МС. Хоча в дітей із нормальбумінурією та МАУ рівень лептину достовірно не різнився, у дослідженні найбільш високий рівень лептину виявлений у дітей із найбільш високим рівнем МАУ. При рівні МАУ < 20,0 мг/л середні значення лептину в дітей становили 11,9 нг/мл, при рівні >80 мг/л – 69,4 нг/мл.

Всім дітям 1-4-ї груп проводилася немедикаментозна терапія, яка складалась із призначення субкалорійної дієти згідно з показниками основного обміну та рівня фізичної активності, оптимізації рухових навантажень, повної відмови від нікотину та алкоголю в підлітків. Підставою для призначення медикаментозної терапії була наявність стабільної АГ та АГ II ст. за даними ДМАТ, ураження органів-мішеней, неефективність немедикаментозних методів лікування.

Висновки

1. Встановлено доклінічну розповсюдженість ураження нирок у дітей із метаболічним синдромом, при якому визначення швидкості клубочкової фільтрації, мікропротеїнурії і мікроальбумінурії варто вважати обов'язковими методами скринінгового обстеження.

2. Визначено, що гіперлептинемія спричиняє нефротоксичний вплив на функцію нирок у дітей із МС.

3. Запобігання розвитку хронічного захворювання нирок у дітей із метаболічним синдромом можливе при своєчасному виявленні чинників ризику (надлишкової маси тіла, ожиріння та артеріального гіпертензії) і ранніх маркерів ураження нирок та раціональному використанні профілактичних стратегій.

АССОЦИАЦИИ КЛАСТЕРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Н.М. Громнацкая

Резюме. Установлено доклиническую распространенность поражения почек у детей с метаболическим синдромом (МС). Признаки гиперfiltrации (СКФ > 130 мл / мин. / 1,73 м²) развились у 3,3 % детей с избыточной массой тела, 5,0 % детей с избыточной массой тела и АГ, 15,0 % и 14,8 % у детей с ожирением и с ожирением и АГ, соответственно. С повышением массы тела и присоединением АГ распространенность поражения почек в виде гиперfiltrации увеличилась в 4,5 раза. Снижение СКФ менее 70 мл / мин. / 1,73 м² у детей с ожирением и АГ диагностировалось в 3,3 раза чаще, чем у детей с избыточной массой тела и нормальным АД. Уровень микропротеинурии (МП) в моче повышался с увеличением числа кластеров МС. Так, у детей с избыточной массой тела она составляла 0,047 г/л, у детей с ожирением – 0,087 г/л ($p < 0,05$). С увеличением массы тела у детей уровень МАУ увеличился в 1,3 раза и составлял у детей с избыточной массой тела 26,3±28,1 мг/л, у детей с ожирением – 34,6±36,1 мг/л, с ожирением и АГ – 40,0±40,8 мг/л. В исследовании наиболее высокие уровни лептина выявлены у детей с наиболее высоким уровнем МАУ, что подтверждает влияние гормональной активности жировой ткани на функцию почек у детей с МС.

Ключевые слова: микроальбуминурия, микропротеинурия, лептин, метаболический синдром.

Перспективи подальших досліджень. Визначення МАУ в сечі у дітей із МС кількісним методом і порівняння його з показниками напівкількісного методу. Визначення динаміки МАУ та мікропротеїнурії в дітей залежно від віку, тривалості МС та метаболічної нефропатії. Оцінка прогностичної цінності лептину щодо розвитку метаболічної нефропатії в дітей із підрахуванням прогностичних коефіцієнтів. Пошук інших достовірних критеріїв ідентифікації ХЗН на доклінічному етапі в дітей із МС.

Література

1. Арутюнов Г.П. Урапидил: купирование осложненных гипертонических кризов и влияние на функцию почек. Взгляд терапевта / Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (1). – С. 28-35.
2. Бондарь И.А. Ожирение и хроническая болезнь почек / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов, А.И. Симакова // Терапевт. арх. – 2011. – № 6. – С. 66-70.
3. Особенности течения гипертонической нефропатии у пациентов с МС / А.А. Галушкин, М.М. Батюшин, В.П. Терентьев [и др.] // Клин. нефрол. – 2010. – № 6. – С. 19-24.
4. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7 (приложение 3). – С. 3-24.
5. Сиренко Ю.Н. Симптоматические формы артериальной гипертензии / Ю.Н. Сиренко // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 3 (65). – С. 48-71.
6. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome / A. Cozma, O. Orasan, D. Sampelean [et al.] // Rom. J. Intern. Med. – 2009. – Vol. 47, № 2. – P. 133-140.
7. Obesity-related glomerulopathy in China: a case series of 90 patients / H.M. Chen, Z.H. Liu, C.H. Zeng [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2006. – Vol. 48 (5). – P. 772-779.
8. National kidney foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease // Am. J. Kidney Disease. – 2007. – Vol. 49(Suppl 2). – P. S1-180.

ASSOCIATIONS OF METABOLIC SYNDROME CLUSTERS AND
STRUCTURAL-FUNCTIONAL CHANGES OF THE KIDNEYS IN CHILDREN

N.M. Gromnatska

Abstract. Preclinical prevalence of kidney damage in children with metabolic syndrome (MS) has been established. Signs of hyperfiltration (glomerular filtration rate GFR >130 ml /min./ 1,73 m²) in 3,3 % of overweight children, in 5,0 % hypertensive overweight children, in 15,0 % of obese children and in 14,8 % of obese hypertensive children has been detected. With an increase of the children's body mass and combined hypertension the prevalence of the kidney damage in the form of hyperfiltration increased 4,5 times. A decrease of GFR <70 ml /min./ 1,73 m² in obese hypertensive children has been diagnosed 3,3 times more frequently than in overweight children. The level of urinary microproteinuria (MP) increased with an increase of the quantity MS clusters. Thus, it made up 0,047 g/l in overweight children, in children with obesity – 0,087 g/l (p<0,05). With an increase of the children's body weight the level of microalbuminuria (MAU) elevated 1,3 times and made up 26,3±28,1 mg/l in children with overweight, in children with obesity – 34,6±36,1 mg/l, in obese hypertensive children – 40,0±40,8 mg/l. The highest levels of leptin in the study were detected in children with the highest values of MAU that is confirmed by the influence of the hormonal activity of the adipose tissue on the renal dysfunction in case of MS.

Key words: microalbuminuria, microproteinuria, leptin, metabolic syndrome.

Danylo Halytskyi National Medical University (L'viv)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 49-54

Надійшла до редакції 15.06.2013 року

© Н.М. Громнацька, 2013

УДК 616.61-008.64

Б.Т. Даминов, Ш.С. Абдуллаев, Д.А. Эгамбердиева

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

Резюме. Исследование включало 86 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) III стадии в исходе нефропатий различного генеза. Изучались эхогеометрические параметры сердца и оценка в сравнительном аспекте антиремоделирующих эффектов эпросартана и лерканидипина у пациентов с ХБП в зависимости от наличия или отсутствия у них диабетической нефропатии. В группе больных с наличием диабетической неф-

ропатии гипертрофия левого желудочка наблюдалась более выражено, чем при другой этиологии. Фармакотерапия эпросартаном показала лучший антиремоделирующий результат при сопоставимом гипотензивном эффекте.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гипертрофия левого желудочка, эпросартан, лерканидипин.

Введение. В течение последних 40 лет с момента выявления в рамках крупного эпидемиологического исследования самостоятельного прогностического значения гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) в общей популяции в отношении смертности и различных кардиоваскулярных событий это состояние перестало рассматриваться исключительно как компенсаторный механизм в ответ на перегрузку сердца, вызванную гипертензией, поражением клапанов и т.д. [2]. Считается, что основными определяющими факторами высокой сердечно-сосудистой смертности при ГЛЖ являются более частое развитие аритмий, уменьшение резерва коронарных сосудов, повышение коронарного кровотока в покое в связи с увеличением потребности возросшей мышечной массы в кислороде и резкое изменение кровотока в коронарных сосудах при назначении вазодилаторов [1].

D. Levy и соавт. проанализировали влияние различных факторов на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, а также смертность от всех причин у 3220 здоровых субъектов в возрасте 40 лет и старше, наблюдавшихся в рамках Framingham Heart Study. За 4-летний период зафиксировано 208 кардиоваскулярных событий, 37 смертей от сердечно-сосудистых заболеваний и 124 – от всех причин. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) была ассоциирована со всеми этими событиями даже после поправки на возраст, диастолическое артериальное давление, пульсовое давление, гипотензивную терапию, курение, ожирение, сахарный диабет, показатели липидного обмена. Относительный риск (ОР) развития кардиоваскулярных заболеваний в этом исследовании у мужчин составил 1,49 на каждые 50г/м ММЛЖ (95 % доверительный интервал (ДИ) – 1,20 – 1,85), у женщин –

1,57 (95 % ДИ – 1,20 – 2,04). Увеличение ММЛЖ ассоциировалось с ростом сердечно-сосудистой смертности, причем у женщин ОР значительно превышал таковой у мужчин – 2,12 (95 % ДИ – 1,28 – 3,49) и 1,73 (95 % ДИ 1,19 – 2,52) соответственно. Также более высокие значения ММЛЖ являлись предиктором увеличения смертности от всех причин: у мужчин ОР составил 1,49 (95 % ДИ 1,14 – 1,94), у женщин – 2,10 (95 % ДИ – 1,44 – 2,81) [5].

В популяции больных, получающих лечение программным гемодиализом (ПГД), также установлена тесная ассоциация между гипертрофией миокарда ЛЖ и смертностью, в т.ч. от сердечно-сосудистых осложнений.

В 1995 г. R.N. Foley et al. в своем исследовании (433 пациента с терминальной почечной недостаточностью [ТПН], 149 случаев смерти за 50 месяцев наблюдения, из которых 58 % – от кардиоваскулярных осложнений) продемонстрировали значительное увеличение ОР смерти больных с ГЛЖ по сравнению с пациентами, индекс ММЛЖ которых не превышал норму (3,29 против 1,43) [7].

В работе A.G. Stack и соавт. более высокие значения индекса ММЛЖ также ассоциировались с увеличением смертности (в исследование включены 2584 пациента, получавших лечение ПГД). Важно отметить, что наиболее высокий ОР смерти регистрировался в первые шесть месяцев наблюдения – 1,61 (95% ДИ – 1,17 – 2,22) против 1,36 (95% ДИ – 1,07 – 1,89) и 1,29 (95% ДИ – 1,07 – 1,56) через 12 и 24 месяца соответственно [6].

Подобные результаты получены и в других исследованиях. Так, например, E. Paoletti et al., проанализировав данные 123 пациентов на ПГД (10-летний срок наблюдения), пришли к выводу, что ГЛЖ является наиболее значимым фактором риска внезапной смерти у больных, получающих лечение ПГД [8].

В предиализной популяции D.E. Weiner и соавт., проведя анализ четырех крупных исследований (включены 2423 пациента, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – от 15 до 60 мл/мин/1,73 м²) показали тесную взаимосвязь, существующую между ГЛЖ и смертностью – общей и сердечно-сосудистой, а также риском развития инфаркта миокарда и инсульта [3]. В своей работе E. Paoletti и соавт. также констатируют снижение выживаемости и увеличение числа фатальных и нефатальных осложнений при наличии ГЛЖ у больных с хронической почечной недостаточностью [4].

Цель исследования. Изучить эхогеометрические параметры сердца и оценить в сравнительном аспекте антиремоделлирующие эффекты эпросартана и лерканидипина у пациентов с хронической болезнью почек в зависимости от наличия или отсутствия у них диабетической нефропатии.

Материал и методы. В исследование включено 86 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) III стадии в исходе нефропатий различного генеза. Диагноз и стадию ХБП устанавли-

вали в соответствии с рекомендациями Национального Почечного фонда США (NKF K/DOQI, 2002). Больные рандомизированы на две группы: I и II. I группу составили 44 больных с ХБП недиабетической этиологии (27 пациентов с хроническим гломерулонефритом, 15 пациентов с хроническим пиелонефритом и 2 больных с поликистозом почек), II группу – 42 больных с диабетической нефропатией (ДН). У всех больных, включенных в исследование, отмечалась артериальная гипертензия. Средний возраст больных составил 51,6±5,2 года.

Из исследования исключались больные с другими стадиями ХБП, установленным диагнозом гипертонической болезни, высокой, злокачественной артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, ишемической болезнью почек, пороками сердца, гемодинамически значимыми нарушениями сердечного ритма, сердечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, а также больные, получающие заместительную почечную терапию. В качестве контроля представлено 20 практически здоровых лиц, сопоставимые по полу и возрасту с основными группами обследованных больных. Больных включали в исследование после их информированного согласия. У всех больных, помимо исследования общеклинических и биохимических анализов крови и мочи, изучали суточный профиль артериального давления (АД) при помощи суточного мониторирования артериального давления (СМАД), а также эхокардиографические параметры сердца.

Первичное исследование проводилось до назначения антигипертензивной терапии на фоне отмены всех гипотензивных препаратов до госпитализации, не позднее семи дней до первичного обследования.

Длительность наблюдения за пациентами составила шесть месяцев. В это время 22 больных из I группы получали гипотензивную терапию эпросартаном (Теветен) в дозе 600 мг/сут., 22 больных – лерканидипин (Леркамен) по 10 мг/сут., таким же образом, 21 больной из II группы принимали эпросартан в дозе 600 мг/сут., 21 больной – лерканидипин по 10 мг/сут. Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в таблице 1.

Эхокардиография проводилась на аппарате Toshiba SSH-YO (60)A (Япония) в соответствии с рекомендациями американской ассоциации эхокардиографии в M-режиме в положении больного лежа на левом боку. При этом, рассчитывались следующие параметры: конечный диастолический и конечный систолический размеры левого желудочка (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (ТМЖП, ТЗСЛЖ). По общепринятым формулам рассчитывали следующие параметры: конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО). Фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ) рассчитывалась по формуле

ФВЛЖ = ((КДОЛЖ-КСОЛЖ)/КДОЛЖ) × 100%. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как ММЛЖ/S тела, где S (м²) = 0,701657(М · Р): М-масса тела (кг) и Р-рост (см). При ИММЛЖ > 134 г/м² для мужчин и > 110 г/м² для женщин констатировали ГЛЖ [9].

Статистическая обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере с помощью программы Excel пакета Microsoft Excel 2007 и STATISTICA 6. Достоверность различий количественных данных рассчитывали методом Вилкоксона для несвязанных диапазонов и с помощью критерия рандомизации компонента Фишера для независимых выборок, для качественных значений применялся точный критерий Фишера-Ирвина. Статистически значимыми считали различия при p<0,05, корреляционный анализ проведен с применением непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение.

В результате проведенных исследований было выяснено, что показатели КДР и, особенно КСР, у больных ХБП без ДН статистически значимо возрастают в 1,12 (P<0,05) и 1,24 (P<0,05) раза, значения КДО и КСО возрастают в 1,25 (P<0,05) и 1,27 (P<0,05) раза, свидетельствуя о наличии дилатации ЛЖ (табл. 2). В отличие от них у больных с ХБП на фоне ДН эти показатели возрастали более выражено, превышая нормативные значения КДР и КСР в 1,21 (P<0,01) и 1,35 (P<0,01)

раза, а показатели КДО и КСО – в 1,28 (P<0,01) и 1,37 (P<0,01) раза, соответственно. Как видно из приведенных данных дилатация ЛЖ у больных с диабетической нефропатией более выражена, чем при другой этиологии. Подтверждением этому является ТЗСЛЖ и ТМЖП в 1,34 (P<0,05) и 1,35 (P<0,05) раза у больных с недиабетической, в 1,46 (P<0,01) и 1,49 (P<0,01) раза – с диабетической нефропатией, относительно значений практически здоровых лиц. Изменения показателей ФВ и УО в обеих группах существенно не отличались от нормативных величин.

В то же время мы наблюдали значительное увеличение показателей ММЛЖ, ИММЛЖ и относительной толщины стенок (ОТС), особенно у больных с ДН. Так, если вышеперечисленные параметры у больных с ХБП без ДН превышали нормативные значения в 2,15 (P<0,001); 2,31 (P<0,001) и 1,48 (P<0,05) раза, то у больных с ХБП ДН это увеличение составило в 2,27 (P<0,001); 2,41 (P<0,001) и 1,57 (P<0,05) раза, соответственно.

В таблице 3 представлены данные исследования структурно-гемодинамических показателей ЛЖ у больных с нефропатиями недиабетической этиологии, получавших длительное время гипотензивные препараты лерканидипин и эпросартан. Фармакотерапия нефропатий недиабетической этиологии эпросартаном оказывала более выраженный эффект на изучаемые показатели.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных с хронической болезнью почек различной этиологии

Показатель	Контроль n=20	ХБП без ДН n=44	ХБП с ДН n=42
Пол (М/Ж)	11/9	25/21	24/22
Возраст, годы	39,8±4,48	47,1±5,51	52,8±5,88
Длительность АГ, годы	-	10,3±1,37	12,2±1,41
Длительность СД, годы	-	-	15,3±3,46
Гемоглобин, г/л	124,1±5,06	101,2±4,16	94,2±3,61*
Глюкоза, ммоль/л	4,6±0,42	4,8±1,14	10,2±2,20*
HbA1c, %	5,1±0,09	6,0±0,19	11,1±2,51*
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,21±0,30	3,71±0,13	3,38±0,05*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,1±0,42	7,6±0,16	7,3±0,19
СОЭ, мм/ч	6,45±1,12	15,4±1,34***	14,5±1,25***
Общий белок, г/л	73,2±3,37	64,3±3,56*	58,2±2,25**
Альбумин, г/л	51,6±3,46	39,3±1,62**	34,9±1,32***
Общий холестерин, ммоль/л	4,14±1,12	5,6±1,09*	6,9±1,14*
ИМТ, кг/м ²	23,7±1,21	29,1±1,17**	32,4±1,36***
Мочевина, ммоль/л	6,3±0,21	10,9±0,51***	12,2±0,63***
Креатинин, мкмоль/л	74,8±3,53	167,2±6,56***	179,3±7,72***
СКФ, мл/мин/1,73м ²	114,4±4,82	48,8±2,46***	44,1±2,39***
САД, мм рт. ст.	128,2±5,71	152,1±7,95*	158,4±6,32*
ДАД, мм рт. ст.	81,2±2,52	96,2±4,81*	98,3±5,31*

Примечание. *-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001; по сравнению с показателями группы контроля

Таблица 2

Эхогеометрические показатели левого желудочка у больных с хронической болезнью почек различной этиологии до начала терапии

Параметры	Контроль n=20	ХБП без ДН n=44	ХБП с ДН n=42
КДР, мм	43,1±1,18	48,1±3,44*	52,0±3,78*
КСР, мм	31,2±1,14	38,8±3,26*	42,1±3,49**
КДО, мл	122,1±5,12	148,4±8,43***	156,3±11,24***
КСО, мл	43,6±4,75	55,3±6,43	59,8±8,61*
УО, мл	78,5±5,16	92,1±6,05	95,2±8,47
ФВ, %	64,3±4,12	61,4±5,67	60,3±6,34
ТЗСЛЖ, мм	8,6±0,73	11,5±1,25*	12,6±1,49**
ТМЖП, мм	8,7±0,81	11,7±1,43*	13,0±1,52**
ММЛЖ, г	124,9±15,36	269,3±42,74***	283,4±48,36***
ИММЛЖ, г/м ²	70,2±11,21	162,4±21,62***	169,5±27,75***
ОТС, %	0,35±0,05	0,52±0,07*	0,55±0,09*

Примечание. *-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001 по сравнению с показателями группы контроля

Таблица 3

Эхогеометрические показатели левого желудочка у больных с хронической болезнью почек различной этиологии после лечения

Параметры	ХБП без ДН n=44		ХБП с ДН n=42	
	Лерканидипин	Эпросартан	Лерканидипин	Эпросартан
КДР, мм	43,82±3,32	42,3±2,13*	48,7±3,27	47,3±2,75*
КСР, мм	35,1±3,18	33,6±2,15*	38,8±3,09	37,4±2,41*
КДО, мл	133,1±8,55	127,3±8,22*	141,2±11,56	135,2±10,22*
КСО, мл	46,5±6,35	41,5±6,28*	52,7±7,34	47,6±6,53*
УО, мл	86,6±6,32	85,7±6,17	88,5±7,45	86,6±7,23
ФВ, %	65,1±5,67	67,4±5,87	62,5±5,72	64,2±6,32
ТЗСЛЖ, мм	10,7±1,23	10,3±1,12*	11,9±1,44	11,5±1,16*
ТМЖП, мм	10,9±1,28	10,5±1,18*	12,2±1,35	11,9±1,12*
ММЛЖ, г	234,6±42,23	221,3±40,12*	248,2±44,63	234,3±42,28*
ИММЛЖ, г/м ²	143,6±21,76	133,5±20,45*	150,7±25,47	141,5±23,16*
ОТС, %	0,50±0,06	0,47±0,05*	0,52±0,07	0,51±0,05*

Примечание. *-P<0,05 по сравнению с показателями до лечения

Так, КДР и, особенно КСР, статистически значительно снизились в 1,13 (P<0,05) и 1,18 (P<0,05) раза, значения КДО и КСО – в 1,16 (P<0,05) и 1,33 (P<0,05) раза, свидетельствуя об уменьшении явлений дилатации левого желудочка. Однако эти значения полностью не нормализовались, так как сохранялась тенденция к увеличению относительно значений практически здоровых лиц. Как видно из приведенных данных дилатация ЛЖ у больных с недиабетической нефропатией более выражено уменьшается при применении эпросартана. Подтверждением этому является увеличение ТЗСЛЖ и ТМЖП в 1,12 (P<0,05) раза, отно-

сительно исходных значений. Несмотря на такие положительные сдвиги, ТЗСЛЖ и ТМЖП у данной группы больных превышала нормативные значения в 1,2 и 1,21 раза, соответственно. Изменения показателей УО имели тенденцию к снижению, ФВ – тенденцию к увеличению, приближаясь к значениям практически здоровых лиц.

Исходно высокие значения ММЛЖ, ИММЛЖ и ОТС у больных с недиабетической нефропатией после лечения эпросартаном статистически значительно снизились в 1,22; 1,21 и 1,11 раза, относительно исходных значений. Они были несколько ниже значений группы больных,

получавших лерканидипин, но все еще превышали нормативные показатели в 1,77; 1,9 и 1,34 раза, соответственно.

Фармакотерапия нефропатий диабетической этиологии лерканидипином при сопоставимом гипотензивном эффекте не оказывала заметного влияния на эхогеометрические показатели ЛЖ (табл. 3). Все изучаемые показатели имели лишь тенденцию к нормализации и достоверно отличались от нормативных величин.

Фармакотерапия эпросартаном больных с диабетической нефропатией оказывала более выраженный эффект на изучаемые показатели. Так, КДР и, особенно КСР, статистически значимо снизились в 1,1 ($P<0,05$) и 1,13 ($P<0,05$) раза, значения КДО и КСО – в 1,16 ($P<0,05$) и 1,25 ($P<0,05$) раза, свидетельствуя об уменьшении явлений дилатации ЛЖ. Однако эти значения полностью не нормализовались, так как сохранялась тенденция к увеличению относительно значений практически здоровых лиц. По сравнению с показателями группы больных ХБП без ДН эффект изучаемых препаратов был несколько ниже. Как видно из приведенных данных, дилатация ЛЖ у больных с диабетической нефропатией более выражена, снижается при применении эпросартана. Подтверждением этому является увеличение ТЗСЛЖ и ТМЖП в 1,1 ($P<0,05$) раза, относительно исходных значений. Несмотря на такие положительные сдвиги, ТЗСЛЖ и ТМЖП у данной группы больных превышала нормативные значения в 1,34 и 1,37 раза, соответственно. Изменения показателей УО имели тенденцию к снижению, ФВ – тенденцию к увеличению, приближаясь к значениям практически здоровых лиц.

Исходно высокие значения ММЛЖ, ИММЛЖ и ОТС у больных с диабетической нефропатией после лечения эпросартаном статистически значимо снизились в 1,21; 1,2 и 1,1 раза, относительно исходных значений. Они были несколько ниже значений группы больных, получавших лерканидипин, но все еще превышали нормативные показатели в 1,87; 2 и 1,46 раза, соответственно.

Как видно из приведенных данных, эхогеометрические показатели левого желудочка у больных ХБП с наличием и отсутствием ДН в процессе длительного лечения гипотензивными препаратами несколько улучшились. Однако следует сказать, что эффект использованных гипотензивных препаратов у больных ХБП с ДН был несколько

ниже у больных без диабетической нефропатии. Более выраженные изменения были отмечены при применении эпросартана. Однако их полной нормализации мы не выявили, что свидетельствует о сохранении ГЛЖ у пролеченных больных.

Выводы

Гипертрофия левого желудочка наблюдалась у всех обследованных больных независимо от наличия или отсутствия диабетической нефропатии, однако в группе больных с диабетической нефропатией показатели характеризующие гипертрофию левого желудочка, оказались более выраженными, чем при другой этиологии.

Фармакотерапия нефропатий диабетической и недиабетической этиологии эпросартаном при сопоставимом гипотензивном эффекте оказывала более выраженный антиремоделлирующий эффект на изучаемые показатели.

Литература

1. Гипертрофия левого желудочка сердца у больных с хронической почечной недостаточностью / А.И. Дядык, Дж. Канелла, А.Э. Багрий [и др.] // Укр. кардиол. ж. – 2002. – № 3. – С. 81-87.
2. Ремоделирование сердца у больных хронической почечной недостаточностью в стадии, не требующей диализа / А.М. Шутов, Н.И. Кондратьева, Е.С. Куликова [и др.] // Терапевт. арх. – 2003. – № 6. – С. 46-49.
3. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease / D. Weiner, H. Tighiouart, P. Vlagopoulos [et al.] // J. Am. Soc. Nephrology. – 2005. – Vol. 16. – P. 1803-1810.
4. Paoletty E. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease / E. Paoletty, G. Canella // G. Italy Nephrol. – 2006. – Vol. 23, № 6. – P. 560-568.
5. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy, R.G. Garrison, D.D. Savage [et al.] // New Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 322. – P. 1561-1566.
6. Stack A. Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States / A. Stack, R. Saran // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 40. – P. 1202-1210.
7. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy / R. Foley, P. Parfrey [et al.] // J. Amer.Soc. Nephrology. – 1995. – Vol. 5. – P. 2024-2031.
8. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey/ E. Paoletty, C. Specchia, G. Di Maio [et al.] // Nephrology Dial Transplant. – 2004. – Vol. 19. – P. 1829-1834.
9. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? / E. Abergel, M. Tase, J. Bohlender [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 75, № 7. – P. 498-502.

РЕМОДУЛЮВАННЯ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Б.Т. Дамінов, Ш.С. Абдуллаєв, Д.А. Егамбердієва

Резюме. Дослідження включало 86 пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) III стадії в розподілі нефропатій різного генезу. Вивчалися ехогеометричні параметри серця й оцінка в порівняльному аспекті антиремоделлюючих ефектів епросартану і лерканидипіну в пацієнтів із ХХН залежно від наявності або відсутності в них диабетичної нефропатії. У групі хворих з наявністю диабетичної нефропатії гіпертрофія лівого шлуночка спостерігалася

більш часто, ніж за іншої етіології. Фармакотерапія епросартаном показала кращий антиремодулюючий результат при порівняльному гіпотензивному ефекті.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, гіпертрофія лівого шлуночка, епросартан, лерканідипін.

REMODELING OF THE HEART IN PATIENTS WITH VARIOUS ETIOLOGY OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

B.T. Daminov, Sh.S. Abdullayev, D.A. Egamberdieva

Abstract. The study included 86 patients with chronic kidney disease (CKD) of stage III in the outcome of nephropathies of various genesis. The echogeometric heart parameters and an evaluation in a comparative aspect of the anti-remodeling effects of eprosartane and lercanidipine in patients with CKD, depending on either the presence or absence of diabetic nephropathy in them was studied. In the group of patients with the presence of diabetic nephropathy, left ventricular hypertrophy was observed more expressly than with other etiology. Eprosartane pharmacotherapy exerted the best anti-remodeling effect in case of a comparable hypotensive effect.

Key words: chronic kidney disease, left ventricular hypertrophy, eprosartane, lercanidipine.

Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 54-59

Надійшла до редакції 31.07.2013 року

© Б.Т. Даминов, Ш.С. Абдуллаев, Д.А. Эгамбердиева, 2013

УДК 614.824:616.831-008

Е.Ю. Калинина

ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ БЫТОВОГО ГАЗА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Оренбургская государственная медицинская академия, Россия

Резюме. При использовании методов световой микроскопии, иммуногистохимии и электронной микроскопии изучены морфофункциональные изменения полушарий большого мозга крыс при подостром воздействии бытового газа. Полученные результаты раскрывают основные внутриклеточные и метаболические

механизмы влияния бытового газа на кору и белое вещество полушарий большого мозга и могут объяснить возникновение при несмертельных отравлениях в ретроградном периоде симптомов энцефалопатии.

Ключевые слова: бытовой газ, отравление, головной мозг, морфофункциональные изменения.

Введение. Применение бытового газа весьма разнообразно. Благодаря большой теплотворной способности он широко применяется в качестве топлива в быту и в промышленности, также служит исходным сырьем для получения формальдегида, метилового спирта и различных синтетических продуктов. В связи с этим в судебно-медицинской практике нередко встречаются отравления этим веществом.

В промышленной гигиене и клинической токсикологии токсикологические характеристики компонентов бытового газа изучались довольно широко, однако результаты этих исследований являются противоречивыми [1]. В некоторых случаях установление диагноза становится возможным после обнаружения компонентов газовой смеси в биологическом материале [4]. Но компоненты бытового газа являются летучими веществами, в связи с чем их обнаружение всегда затруднительно. Чаще всего судебно-медицинский диагноз устанавливается на основании клинических проявлений отравления. Симптомы отравлений

бытовым газом очень разнообразны и неспецифичны. Симптомами отравления бытовым газом могут быть головная боль, головокружение, потеря сознания, тошнота [5, 7]. Некоторыми исследователями отмечается появление галлюцинаций [2]. Имеются наблюдения, свидетельствующие о появлении у пострадавших расстройств гемодинамики и дыхания с развитием застойных явлений в легких [6]. Было установлено, что при вдыхании бытового газа возникают значительные изменения в слизистой оболочке дыхательных путей – дистрофические, атрофические, гиперпластические процессы, сопровождающиеся воспалительными проявлениями [3]. Некоторые исследователи отмечают, что такие компоненты бытового газа как пропан, бутан, этан, метан нарушают активность аденозинтрифосфатаз.

Между тем, сведения о морфофункциональных изменениях тканей и органов, в частности полушарий большого мозга, при воздействии бытового газа немногочисленны [8,9]. Хотя такие данные необходимы для судебно-медицинской

© Е.Ю. Калинина, 2013

посмертної діагностики і для оцінки тяжести вреда здоров'ю при несмертельних отравленнях.

Цель исследования. Установить морфофункциональные изменения полушарий большого мозга крыс при моделировании острого отравления бытовым газом.

Материал и методы. Работа выполнена на 100 крысах-самцах линии Вистар, массой от 150 до 250 г в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу № 755 от 12.08.1977 г. МЗ СССР). Двадцать интактных крыс служили в качестве контроля.

Для создания экспериментальной модели подострого отравления в качестве отравляющего вещества использовался бытовой газ из пяти литровых баллонов ГОСТа 15860-84 для газовых плит, который через редуктор под низким давлением подавался в затравочную камеру в течение 10 минут. Материал для исследования забирался через 12 часов после окончания воздействия газа. Контрольные животные находились в обычной воздушной среде. Кусочки сенсомоторной зоны коры и белого вещества полушарий головного мозга забирались для световой микроскопии, гистохимического исследования и выполнения электронной микроскопии.

Для оценки функционального состояния органа в условиях эксперимента был произведен количественный гистохимический анализ ферментативной активности некоторых энзимов.

С целью исследования процессов энергообеспечения клетки, определялась активность ферментов сукцинатдегидрогеназы (СДГ), являющийся показателем аэробных процессов и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – в качестве основного показателя гликолиза. Обменные процессы моноаминов определяли по активности фермента моноаминооксидазы (МАО).

На криостатных срезах толщиной 10 мкм выявляли ЛДГ, СДГ и МАО. Активность указанных ферментов оценивали на спектроцитофотометре плаг-методом при об. 40, ок.7, площади зонда – 0,785 мкм², длине волн - 545 нм для ЛДГ и СДГ и 690 нм для МАО. Результаты цитофотометрического анализа выражали в относительных единицах оптической плотности (D). При гистохимическом анализе замеры D в нейронах коры полушарий большого мозга проводили в 50 клетках.

Результаты исследования и их обсуждение. При воздействии бытового газа у экспериментальных животных отмечалась выраженная клиника отравления, проявляющаяся

в виде заторможенности движений, сонливости, снижения частоты дыхательных движений, отдельных мышечных подергиваний.

При гистологическом и ультраструктурном исследовании отмечаются деструктивные изменения как нейронов коры полушарий, так и белого вещества большого мозга крысы. Во всех случаях исключены повреждения, имеющие характер артефактов фиксации или возникшие в результате механических воздействий на мозг при его извлечении. При морфологическом изучении отмечается полнокровие сосудов головного мозга и периваскулярный отёк. Нейроны находятся в состоянии дистрофии, наблюдается перичеселлюлярный отёк.

Бытовой газ оказывает отчётливое повреждающее влияние на ультраструктуру нейронов. Для всех животных данной группы характерно наличие в сенсомоторной зоне коры полушарий нейронов с признаками некроза. Поврежденные нервные клетки приобретают шаровидную форму, ядро уменьшается в размере, становится угловатым и гиперхромным. Из органелл наибольшей чувствительностью к воздействию бытового газа обладает гранулярная эндоплазматическая сетка (грЭПС). В большинстве нейронов отмечаются набухание и деформация цистерн этой органеллы с потерей электронной плотности их содержимого. Среди цистерн грЭПС отмечено появление крупных единичных липидных капель.

Результаты эксперимента выявили нарушение структуры гематоэнцефалического барьера в виде выраженного периваскулярного отека.

Отравление бытовым газом приводит к значительным повреждениям миелиновых оболочек и осевых цилиндров нервных волокон белого вещества corpus collosum и caudate putamen большого мозга. При интоксикации происходит увеличение толщины миелиновых оболочек практически вдвое, что сопровождается их разрывами, распадом и полной гомогенизацией, значительно расширяется периаксональное пространство. Одновременно нарушается структура осевых цилиндров. Выражен отек аксонов, отмечается гомогенизация матрикса и дезорганизация крист их митохондрий. Астроциты белого вещества характеризуются неравномерным расширением перинуклеарного пространства и вакуолизацией цитоплазмы.

При цитофотометрическом анализе нейронов коры полушарий головного мозга экспериментальных животных отмечается повышение активности ЛДГ на 160 % (в 2,6 раза по сравнению

Таблица

Результаты цитофотометрического измерения активности ферментов головного мозга крыс при воздействии бытового газа

Группы иссл-я	Активность СДГ	Активность ЛДГ	Активность МАО
Эксперимент (D)	23,48±1,6	28,6±1,8	18,64±1,1
Контроль (D)	22,93±1,2	10,96±1,0	14,2±1,2

нию с данными контрольных животных). Небольшое повышение активности СДГ в нейронах на 2% статистически не значимо. Активность МАО в белом веществе возрастает на 31% по сравнению с данными контрольных животных.

Полученные данные свидетельствуют, что наиболее чувствительными структурами к действию бытового газа являются нейроны и астроглия коры, а также нервные волокна белого вещества полушарий большого мозга. Выявлена избирательная чувствительность клеточных структур к воздействию бытового газа. В первую очередь повреждается грЭПС, что определяется в виде деформации и уменьшения электронной плотности цистерн этой органеллы. Электронно-микроскопические исследования доказывают нарушение синтеза белка и его транспорта, что однозначно сказывается на функциональной активности нейронов коры полушарий головного мозга.

Отмеченные изменения грЭПС сочетаются с нарушением деятельности митохондриального аппарата. На это указывают результаты электронно-микроскопического исследования, выявившего нарушения ультраструктуры М, выражающиеся в дезорганизации крист. Сопоставление данных гистохимического и электронно-микроскопического исследований указывает на развитие дисфункционального состояния нейронов, когда под действием бытового газа нарушаются синтетические и энергетические процессы в них.

Отмеченное накопление липидных капель указывает на нарушения липидного обмена в нейронах, связанные с избыточной продукцией липидов или недостаточной активностью липолитических ферментов.

Проведенное экспериментальное исследование по подострому воздействию бытового газа на организм животных выявило, что повреждаются не только нейроны коры полушарий. Наиболее уязвимой структурой полушарий головного мозга являются нервные волокна и, особенно, их миелиновые оболочки. Миелиновая оболочка характеризуется гомогенизацией, расширением периаксональных пространств и очаговой демиелинизацией и отслойкой миелиновой оболочки.

Вывод

При использованной дозировке бытового газа патологический процесс затрагивает все эле-

менты нервной ткани на ультраструктурном уровне: нейроны, глиальные клетки, гематоэнцефалический барьер и особенно миелиновые волокна. Наблюдается мембранотоксический эффект действия данной газовой смеси, что приводит к повреждению и разрушению миелиновых оболочек. Это приводит к демиелинизации и, как следствие, к нарушению проводимости нервных волокон. Полученные результаты показывают основные внутриклеточные и метаболические механизмы влияния бытового газа на кору и белое вещество полушарий головного мозга и могут объяснить возникновение при несмертельных отравлениях в регрессирующем периоде симптомов энцефалопатии.

Литература

1. Бучин В.Н. Особенности формирования и клиническая структура начальных форм пограничных нервно-психических расстройств у работников крупного газоперерабатывающего производства / В.Н. Бучин, С.Б. Селезнев // Тез. докл. науч. практ. конференции [«Экология и здоровье»]. – Пенза, 1993. – Ч. П. – С. 70-71.
2. Случай интоксикации бутаном, приведший к летальному исходу / А.В. Киричек, Л.А. Рассинская, Л.В. Широкова [и др.] // Суд.-мед. экспертиза. – 2009. – Т. 52, № 3. – С. 21-24.
3. Могош Г. Острые отравления. Диагноз и лечение / Г. Могош. – Бухарест: Медицинское издательство, 1984. – 580 с.
4. Яблочкин В.Д. Судебно-химическое определение метана в трупном материале / В.Д. Яблочкин // Суд.-мед. экспертиза. – 2004. – № 1. – С. 36-38.
5. Balster R.L. Neural basis of inhalant abuse / R.L. Balster // Drug Alcohol Depend. – 1998. – № 51. – P. 207-214. [PubMed: 9716942]
6. Inhalant use, practices, and perception: How accurately do health professionals perceive what inhalant users do? / K. Chandler-Ezell, L. Hoffer, T.A. Ridenour [et al.] // Poster presented at the Annual Meeting of the College on Problems of Drug Dependence. – Orlando, FL. June, 2005.
7. Dargush R. Specificity of resistance to oxidative stress / R. Dargush, D. Schubert // J. Neurochem. – 2002. – Vol. 81 (6). – P. 1394-1400.
8. Kim Y.S. Oligodendroglial cell death induced by oxygen radicals and its protection by catalase / Y.S. Kim, S.U. Kim // J. Neurosci. Res. – 1991. – Vol. 29. – P. 100-106.

ТОКСИЧНА ДІЯ ПОБУТОВОГО ГАЗУ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ

Є.Ю. Калініна

Резюме. При використанні методів світлової мікроскопії, імуногістохімії та електронної мікроскопії вивчені морфофункціональні зміни півкуль великого мозку щурів при підгострому впливі побутового газу. Отримані результати розкривають основні внутрішньоклітинні та метаболічні механізми впливу побутового газу на кору і білу речовину півкуль великого мозку і можуть пояснити виникнення симптомів енцефалопатії при несмертельних отруєннях у регрессирующем періоді.

Ключові слова: побутовий газ, отруєння, головний мозок, морфофункціональні зміни.

TOXIC EFFECTS OF NATURAL GAS ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE RATS' BRAIN

E.Y. Kalinina

Abstract. Using the methods of light microscopy, immunohistochemistry and electron microscopy, the morphological changes of the cerebral hemispheres of rats in subacute exposure to natural gas have been studied. The results reveal the basic mechanisms of intracellular and metabolic effects of natural gas in the cortex and white matter of the cerebral hemispheres and can explain the emergence of symptoms of encephalopathy.

Key words: domestic gas, poisoning, brain morphological changes.

State Medical Academy (Orenburg, Russia)

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 59-62

Надійшла до редакції 30.10.2013 року

© Е.Ю. Калинина, 2013

УДК 616.24-002-097

Н.А. Каспрук, Л.І. Сидорчук, С.А. Левицька*, А.Ю. Михалко, А.С. Сидорчук*,
Н.М. Довбуш, К.І. Яковець*, О.А. Іфтодій, Ю.Ф. Марчук*, І.Й. Сидорчук**

ФАКТОРИ І МЕХАНІЗМИ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ПРОТИІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ

Служба медичного забезпечення УМВС по Чернівецькій області

*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У хворих на негоспітальну пневмонію понижені показники фагоцитарної активності моноцитів і нейтрофільних гранулоцитів, концентрації природних антитіл та активності системи комплементу. Секреторна активність фагоцитувальних клітин (моноцитів,

нейтрофілів) щодо секреції доімунних цитокінів підвищена.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, клітинні фактори природженого імунітету.

Вступ. Негоспітальна пневмонія (НП) – важлива медико-соціальна проблема, що характеризується ураженням нижніх відділів респіраторного тракту, високою захворюваністю, а також значними економічними витратами. В останні роки НП стає однією з основних причин летальності. Важлива роль у цьому проявляється при набутих імунодефіцитних станах, які характеризуються зниженням неспецифічного і специфічного імунного протиінфекційного захисту. При цьому в клінічній картині часто на передній план виступають тяжкі інфекційні ураження дихальних шляхів, які негативно впливають на функцію імунної системи [1, 4].

При постійному контакті респіраторного тракту з факторами навколишнього середовища значна роль належить захисним імунним механізмам. Поряд з імунними механізмами діють неспецифічні (природжені) фактори і механізми неспецифічного захисту. У ділянці верхніх дихальних шляхів особливе значення в протиінфекційному неспецифічному захисті має мукоциліарна система. У ділянці нижніх дихальних шляхів (альвеол і дрібних бронхів) провідна роль належить клітинам фагоцитарної системи. При фагоцитозі проходить деградація і розпад збудників запального процесу та елімінація складових компонентів

мікроба і транслокація їх макрофагами в ділянку мукоциліарної системи, де проходить заключна елімінація [1, 4].

Перераховане вище засвідчує про доцільність вивчення факторів і механізмів неспецифічного і специфічного імунного протиінфекційного захисту організму хворих на НП з метою вдосконалення патогенетичної лікувальної тактики.

Мета дослідження. Встановити стан клітинного неспецифічного протиінфекційного захисту організму хворих на НП III групи, фагоцитарної і секреторної активності нейтрофілів і моноцитів.

Матеріал і методи. Клінічне обстеження із залученням клінічно-лабораторних аналізів та інструментальних засобів виконане з вересня 2011р. по лютий 2013 р. у стаціонарному терапевтичному відділенні лікарні СМЗ УМВС по Чернівецькій області (начальник стаціонару – Н.А. Каспрук). У дослідження включали пацієнтів із НП III групи обох статей віком 25-34 роки, які перебували на стаціонарному лікуванні. Клінічно-лабораторне вивчення проведене у 51 пацієнта (43 чоловіки і 8 жінок). Середній вік хворих був 23,9±4,2 року. Контрольну групу склали 29 практично здорових осіб (21 чоловік і 8 жінок), середній вік – 28,8±3,3 року.

Популяцію нейтрофілів периферичної крові пацієнтів одержували за допомогою центрифугування на подвійному градієнті щільності 1,093 фікол-верографіну [6]. Моноцити із периферичної крові виділені за методом H.R.Recalde [5]. Життєздатність клітин у суспензії підтверджували в тесті із трипановим синім (вона становила 89-93 %).

Фагоцитарну активність нейтрофілів і моноцитів периферичної крові визначали чашечним методом [2]. Мазки висушували при кімнатній температурі, потім фіксували 10 хвилин в абсолютному метиловому спирті і забарвлювали за методом Гімзи-Романовського. Після забарвлення і висушування мазки вивчали у світловому мікроскопі в імєрсійній системі. Підраховували не менше 200 клітин. Вираховували фагоцитарну активність – відсоток фагоцитувальних клітин (нейтрофілів і моноцитів), фагоцитарне число – кількість поглинутих стафілококів на один фагоцитувальний нейтрофіл або моноцит.

Вміст цитокінів (інтерлейкінів 6,8, фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α) та інтерферону-альфа (ІФН- α) визначали у супернатантах клітин, одержаних після центрифугування, імуноферментним методом, використовуючи тест-системи виробництва фірми R&D System (США).

Для встановлення інформативності змін імунологічних показників у хворих на НП визначали ступінь імунних порушень (СП) кожного показника за формулою: $СП = (\text{Показник пацієнта} / \text{Показник контролю} - 1) * 100$. За наявності імунної недостатності показник був негативним числом, значення показника зі знаком плюс свідчило про гіперфункцію протиінфекційного захисту [3].

Одержані результати опрацьовані методом варіаційної статистики з визначенням середньої арифметичної (M), похибки середньої ($\pm m$), достовірності різниці ознак за критерієм Стьюдента.

Статистичну обробку виконували на комп'ютері IBM Pentium-IV, пакетом Microsoft Excel Professional for Windows XP і програмою Stat Plus Professional 2009.

Результати дослідження та їх обговорення.

Для формування ефективної специфічної імунної відповіді потрібно від трьох до п'яти діб від моменту інфікування організму. Цей період є більш ніж достатнім для проліферації патогену і системного пошкодження організму. У зв'язку із вищезазначеним існують доімунні механізми протиінфекційного захисту, які називають природженим імунітетом (неспецифічний, природжений протиінфекційний захист). До компонентів системи природженого імунітету належать клітинні і гуморальні фактори. Клітинні фактори неспецифічного протиінфекційного захисту представлені моноцитами, макрофагами, еозинофілами, базофілами, О-лімфоцитами (природженими кілерами, К-клітинами, ЛАК-клітинами) та ін. Тому першим етапом було вивчення абсолютної і відносної кількості лейкоцитів (нейтрофілів, еозинофілів, базофілів), О-лімфоцитів, природних кілерів (NK) і моноцитів (табл. 1).

Показано, що у хворих на НП підвищується відносна кількість паличкоядерних нейтрофілів на 50,27 % і зменшується абсолютна (на 54,03 %) і відносна (на 59,19 %) кількість моноцитів та, що важливо, знижується коефіцієнт NK/О-лімфоцити на 25,95 %. Крім того, формується тенденція до збільшення абсолютної (на 26,92 %) і відносної кількості О-лімфоцитів, а також тенденція до зниження відносної кількості природних кілерів на 15,37 %, загального пулу відносної кількості нейтрофілів на 4,61 % за рахунок зниження відносної кількості сегментоядерних поліморфноядерних лейкоцитів на 9,71 %.

Таким чином, у хворих на НП суттєво зменшується абсолютна і відносна кількість моноци-

Таблиця 1

Стан клітинного неспецифічного протиінфекційного захисту організму хворих на негоспітальну пневмонію

Показники	Одиниці вимірювання	Хворі на негоспітальну пневмонію (n=51) M \pm m	Контроль (практично здорові люди) (n=29) M \pm m	Ступінь імунних порушень	P
О-лімфоцити	%	15,82 \pm 0,17	14,49 \pm 0,15	I	>0,05
	*10 ⁹ /л	0,33 \pm 0,03	0,26 \pm 0,02	I	>0,05
Природні кілери (NK)	%	12,04 \pm 0,11	13,89 \pm 0,12	I	>0,05
	*10 ⁹ /л	0,25 \pm 0,03	0,25 \pm 0,02	-	-
Коефіцієнт NK/О-лімфоцити	у.о.	76,11 \pm 2,41	95,86 \pm 2,52	I	<0,01
Нейтрофільні лейкоцити	%	57,10 \pm 1,78	59,73 \pm 1,37	I	>0,05
- паличкоядерні	%	5,50 \pm 0,21	3,66 \pm 0,19	II	<0,05
- сегментоядерні	%	51,60 \pm 2,08	56,61 \pm 2,11	I	>0,05
Моноцити	%	6,20 \pm 0,21	9,87 \pm 0,24	II	<0,01
	*10 ⁹ /л	0,37 \pm 0,07	0,57 \pm 0,09	II	<0,05

Таблиця 2

Фагоцитарна активність нейтрофілів і моноцитів периферичної крові хворих на негоспітальну пневмонію

Показники	Одиниці	Хворі на негоспітальну пневмонію (n=51) M±m	Контроль (практично здорові люди) (n=29) M±m	Ступінь імунних порушень	P
Фагоцитарна активність нейтрофілів	%	50,97±1,47	81,32±2,71	II	<0,01
Фагоцитарне число нейтрофілів	од.	4,63±0,14	7,62±0,08	II	<0,001
Фагоцитарна активність моноцитів	%	52,43±1,62	79,73±2,47	II	<0,01
Фагоцитарне число моноцитів	од.	5,27±0,16	8,62±0,32	II	<0,01
НСТ-спонтанний	%	9,71±0,42	14,21±0,21	I	<0,01
НСТ-стимульований	%	23,73±0,87	37,41±0,82	II	<0,001
Потенційна бактерицидна активність фагоцитувальних клітин	%	14,02±0,65	23,20±0,52	II	<0,001
Коефіцієнт активності фагоцитозу	од.	2,44±0,17	2,63±0,21	I	>0,05
Титр природних антитіл	сгп	4,01±0,21	6,17±0,11	II	<0,01
Активність системи комплементу	мг	0,08±0,01	0,02±0,01	III	<0,01
Імунологічний коефіцієнт	%	18,28±0,21	22,78±0,32	III	<0,001

Таблиця 3

Секреторна активність фагоцитувальних клітин периферичної крові хворих на негоспітальну пневмонію

Цитокіни	Одиниці	Хворі на негоспітальну пневмонію (n=51) M±m	Контроль (практично здорові люди) (n=29) M±m	Ступінь імунних порушень	P
Секреторна здатність моноцитів					
Інтерлейкін - 1β	пг/мл	22,11±0,94	15,87±0,59	II	<0,01
Інтерлейкін - 6	пг/мл	7,41±0,33	4,81±0,22	II	<0,01
Інтерлейкін - 8	пг/мл	4,61±0,16	3,27±0,12	II	<0,05
Фактор некрозу пухлин - α	пг/мл	9,12±0,39	6,57±0,19	II	<0,01
Інтерферон - α	пг/мл	9,44±0,43	8,34±0,31	I	<0,05
Секреторна здатність нейтрофілів					
Інтерлейкін - 6	пг/мл	4,95±0,21	3,37±0,11	II	<0,01
Інтерлейкін - 8	пг/мл	4,21±0,17	2,64±0,10	II	<0,01
Фактор некрозу пухлин - α	пг/мл	6,08±0,22	4,37±0,19	II	<0,01
Інтерферон - α	пг/мл	5,78±0,21	5,28±0,21	I	>0,05

тів, знижується коефіцієнт NK/O-лімфоцити, зростає відносна кількість паличкоядерних нейтрофілів, формується тенденція до збільшення абсолютної і відносної кількості O-лімфоцитів та тенденція до зниження відносної кількості природних кілерів і нейтрофілів, у тому числі сегментоядерних.

Суттєві зміни абсолютної і відносної кількості моноцитарно-макрофагальної системи, а також нейтрофільних гранулоцитів засвідчують про порушення процесів безпосереднього захисту організму від генетично чужорідних агентів та запуску і регуляції механізмів імунної відповіді, що побудило нас до вивчення фагоцитувальної активності нейтрофілів і моноцитів у змішаній

культури. Результати вивчення фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів периферичної крові хворих на НП наведені у таблиці 2.

У хворих на НП суттєво ($p < 0,01-0,001$) знижувалась фагоцитарна активність нейтрофілів на 59,54 % і моноцитів – на 52,07 %, а також їх бактерицидна активність на 46,34 %. Зменшувалось фагоцитарне число у нейтрофілів на 64,58 %, у моноцитів – на 63,57 %, що, з нашої точки зору, зумовлено порушенням опсонізації *S.aureus* за рахунок зниження титру природних (нормальних) антитіл на 53,87 % та зниження активності системи комплементу в 4 рази.

Характерним було також пониження на 57,65 % стимульованої бактерицидної активності фагоцитувальних клітин, що призводить до суттєвого зниження потенційної бактерицидності фагоцитувальних клітин на 65,48 %. Незважаючи на суттєві порушення механізмів фагоцитозу, як на початковому етапі, так і на заключній фазі фагоцитозу, коефіцієнт активності фагоцитозу мав тільки тенденцію до зниження (на 7,79 %). Різностямовані глибокі порушення фагоцитарної активності нейтрофільних поліморфноядерних лейкоцитів та, особливо, моноцитарно-макрофагальної системи протиінфекційного захисту призводив до зниження імунологічного коефіцієнта на 24,34 %.

Таким чином, у хворих на НП при надходженні настають глибокі порушення показників (фагоцитарної активності, показника фагоцитозу, бактерицидної активності), фагоцитозу в поліморфноядерних гранулоцитів і моноцитарно-макрофагальної системи. Показники фагоцитозу нейтрофілів і моноцитів понижені на перших і заключних етапах фагоцитозу, чому сприяє зниження титру природних антитіл і активності системи комплементу.

Як моноцити, так і нейтрофіли проявляють не тільки захисну (фагоцитоз) функцію, їм притаманна секреторна активність. Активовані моноцити і нейтрофіли синтезують комплекс так званих доімунних цитокінів, до яких відносяться інтерлейкін 1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкін 6 (ІЛ-6), інтерлейкін 8 (ІЛ-8), фактор некрозу пухлин – альфа (ФНП- α), які залучають до виконання функцій та активують імунокомпетентні клітини, готуючи їх до розпізнання мікроба і формування специфічної імунної відповіді. Тому нами вивчена секреторна активність моноцитів і нейтрофілів. Результати дослідження наведені в таблиці 3.

Формування та розвиток НП призводить до порушень не тільки клітинної ланки неспецифічного протиінфекційного захисту, а також впливає на секреторну активність моноцитів і нейтрофілів, і ці порушення відносяться, в основному, до II ступеня. Активовані збудниками запального процесу моноцити посилюють секреторну активність щодо синтезу і продукції прозапальних цитокінів. Концентрація ІЛ-1 β зростає на 39,32 %, ІЛ-6 – на 54,05 %, ІЛ-8 – на 40,98 %, ФНП- α – на 38,81 % та ІФН- α – на 13,19 %.

Під впливом збудників запального процесу в нейтрофільних гранулоцитів зростає секреторна активність щодо продукції прозапальних доімунних цитокінів – ІЛ-6 на 46,88 %, ІЛ-8 – на 59,47 %, ФНП- α – на 39,13 %, ІФН- γ – на 9,47 %.

Таким чином, антигенна стимуляція моноцитів і нейтрофілів призводить до підвищеної секреції цитокінів першого покоління (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ін.), які індукують біосинтез ІЛ-2, що виступає як центральний регуляторний цитокін, а також інтерлейкінів – 3,4,5 та гамма-інтерферону (ІФН- γ) – цитокінів другого покоління. Останні здійснюють коригувальний вплив на біосинтез ранніх цитокінів. Такий принцип взаємодії цитокінів першого і другого покоління дозволяє залучати до формування імунної відповіді постійно зростаючу кількість імунокомпетентних клітин. Зростання концентрацій доімунних цитокінів слід розглядати як початок формування клітинної і гуморальної відповіді на антигени збудників НП та можливість передбачити позитивний прогноз у лікуванні хворих.

Висновки

1. У хворих на негоспітальну пневмонію порушуються процеси безпосереднього неспецифічного протиінфекційного захисту організму за рахунок суттєвого зменшення абсолютної і відносної кількості моноцитарно-макрофагальної системи, що є свідченням запуску, регуляції і формування специфічної імунної відповіді.

2. Порушення механізмів неспецифічного протиінфекційного захисту організму хворих на негоспітальну пневмонію пов'язане зі зниженням показників фагоцитозу – фагоцитарної активності, фагоцитарного індексу, бактерицидної активності моноцитів і нейтрофільних гранулоцитів, а також зниження потенційної бактерицидної активності фагоцитувальних клітин, активності системи комплементу і титру нормальних (природних) антитіл.

3. Активовані моноцити і поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити посилюють секреторну активність щодо секреції цитокінів першого (доімунних) покоління (ІЛ-1 β , ІЛ-6,8 і ФНП- α).

Перспективи подальших досліджень. Одержані і наведені результати досліджень є підставою до вивчення факторів і механізмів адаптивного імунітету у хворих на негоспітальні пневмонії, а також дають можливість використання даних при проведенні імунореабілітації.

Література

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – К., 2010. – 552 с.
2. Дучас С.Д. Исследование фагоцитоза в клинической практике: Пер. с англ. / С.Д. Дучас, П.Г. Кун. – М.: Медицина, 1983. – С. 63-64, 87-88.
3. Немедикаментозная иммунокоррекция / А.М. Земсков, В.М. Земсков, Д.В. Сергеев, А.В. Караулов. – М.: Национальная академия микологии, 2002. – 264 с.
4. Harvey R.A. Immunology / R.A. Harvey, P.C. Champe. – New Delhi – Philadelphia – Baltimore – New York – London – Buenos Aires – Hong Kong – Sydney – Tokyo: Lippincott Williams and Wilkins, 2008. – P. 165-328.

5. Recalde H.R. A simple method of obtaining monocytes in suspension / H.R. Recalde // J. Immunological Methods. – 1994. – Vol. 69. – P. 71-77.
6. Wong L. The identification of Fc and C3 receptors on human neutrophils / L. Wong, R.D. Wilson // J. Immunological Methods. – 1975. – Vol. 7. – P. 69-76.

ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА БОЛЬНЫХ НЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Н.А. Каспрук, Л.И. Сидорчук, С.А. Левицкая, А.Ю. Михалко, А.С. Сидорчук, Н.М. Довбуш, К.И. Яковец, О.А. Ифтодий, Ю.Ф. Марчук, И.Й. Сидорчук

Резюме. У больных внегоспитальной пневмонией снижены показатели фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофильных гранулоцитов, концентрации естественных антител и активности системы комплемента. Секреторная активность фагоцитирующих клеток (моноцитов, нейтрофилов) относительно секреции доиммунных цитокинов повышена.

Ключевые слова: внегоспитальная пневмония, клеточные факторы врожденного иммунитета.

THE FACTORS AND MECHANISMS OF NON-SPECIFIC ANTI-INFECTIOUS DEFENCE OF THE ORGANISM OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

N.A. Kaspruk, L.I. Sydorчук, S.A. Levytska*, A.Yu. Mikhalko, A.S. Sydorчук*, N.M. Dovbush, K.I. Yakovets*, O.A. Iftodii, Yu.F. Marchuk*, I.Y. Sydorчук**

Abstract. The indices of the phagocytic activity of macrophages and neutrophils, the level of natural antibodies and the activity of the complement system are decreased in patients with community-acquired pneumonia. The secretory activity of phagocytes (monocytes, neutrophils) as to the secretion of the pre-immune cytokines was increased.

Key words: community-acquired pneumonia, cellular factors of congenital immunity.

The Service of Medical Provision of AMIA of the Chernivtsi Region
*Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.И. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 62-66

Надійшла до редакції 14.05.2013 року

© Н.А. Каспрук, Л.И. Сидорчук, С.А. Левицкая, А.Ю. Михалко, А.С. Сидорчук, Н.М. Довбуш, К.И. Яковец, О.А. Ифтодий, Ю.Ф. Марчук, И.Й. Сидорчук, 2013

УДК 616.921.8-053.3-085.233

Т.А. Кирсанова, С.В. Кузнецов, Л.В. Мушенко, М.С. Зимина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ L- КЛОПЕРАСТИНА ФЕНДИЗОАТА В ЛЕЧЕНИИ КОКЛЮША У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. В статье представлены результаты исследования показателей системного и местного иммунитета детей, больных коклюшем. Приведена клинико-иммунологическая оценка эффективности противокашлевых препаратов, действующим веществом которых является L-клоперастин фендизоат. Клиническая картина коклюша характеризуется незначительными симптомами интоксикации, наличием приступообразного кашля, чаще в ночное время суток, заканчивающийся отхождением вязкой мокроты, рвотой, иногда с репризами, коробочным оттенком легочного звука, жестким дыханием, наличием проводных или сухих свистящих хрипов. В периферической крови больных детей выявляется лейкоцитоз, лимфоцитоз, ускоренная СОЭ. В

острый период отмечается увеличение содержания цитокинов, снижение уровня субпопуляций лимфоцитов CD3⁺ и CD4⁺ на фоне физиологического уровня CD8⁺ и CD19⁺, а также угнетения факторов местного иммунитета. Более быстрое купирование клинических проявлений коклюша при использовании в комплексной терапии препаратов, содержащих L- клоперастин фендизоат, вероятнее всего, происходит за счет более ранней нормализации показателей цитокинового статуса, уровня субпопуляций лимфоцитов и факторов местного иммунитета.

Ключевые слова: коклюш, дети, клиническая картина, иммунитет, терапия.

Введение. До настоящего времени регистрируется высокая заболеваемость коклюшем среди детей раннего возраста [3]. Для современного коклюша по-прежнему характерны периодичес-

кие подъемы заболеваемости, хотя и с меньшей степенью интенсивности [1,4]. Несмотря на огромные успехи в лечении коклюша, до сих пор многие вопросы терапии остаются дискуссионными.

© Т.А. Кирсанова, С.В. Кузнецов, Л.В. Мушенко, М.С. Зимина, 2013

ними и среди них – целесообразность применения противокашлевых препаратов [2]. Противокашлевые средства делятся на препараты центрального и периферического действия [1, 3]. В последнее время предпочтение отдают более избирательным противокашлевым средствам центрального (глауцин, окселадин) и периферического (ацетиламинонитропропоксibenзол) действия [2, 5]. С недавнего времени на фармацевтическом рынке Украины появились новые противокашлевые препараты, действующим веществом которых является L-клоперастина фендизоат, обладающие как центральным, так и периферическим механизмом действия и одновременно имеющие спазмолитический эффект.

Цель исследования. Совершенствование лечения детей, больных коклюшем, на основе изучения клинико-иммунологической эффективности противокашлевых средств, содержащих L-клоперастина фендизоат.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 48 детей в возрасте двух-трех лет, из них 28 детей, больных коклюшем, и 20 здоровых детей, составивших контрольную группу. Все больные были разделены на три группы в зависимости от механизма действия получаемых противокашлевых средств. В первую группу вошло 9 детей, получавших противокашлевые препараты центрального действия, содержащие бутамирата цитрат, во вторую – 10 детей, в комплексной терапии которых использовались препараты периферического действия, действующим веществом которых являлся битиодин, в третью группу – 9 детей, которые в качестве противокашлевой терапии получали препараты, обладающие центральным и периферическим действиями, содержащие

L-клоперастина фендизоат. Препараты назначали в стандартной дозировке согласно инструкции. Верификация диагноза осуществлялась путем проведения детям трехкратного бактериологического исследования слизи ротоглотки, а также серологического исследования (реакция агглютинации) сыворотки крови с коклюшным диагностикумом в динамике заболевания. Наряду с клиническим и общепринятыми лабораторно-инструментальными методами исследования использовались специальные иммунологические: определение количественного содержания интерлейкинов (ИЛ) в сыворотке крови детей (-1β , -4 , фактор некроза опухоли α (ФНО α)) (твердофазный иммуноферментный метод); субпопуляций лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$) (метод моноклональных антител); уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA) (твердофазный иммуноферментный метод) и активности лизоцима (нефелометрический метод по В.Г. Дрофейчуку) в мокроте. Иммунологические исследования детям проводились дважды (в остром периоде и в периоде реконвалесценции).

Результаты исследования и их обсуждение. Проанализированы случаи коклюша у 28 детей, наблюдавшихся в районных поликлиниках г. Харькова. Клиническая картина коклюша характеризовалась симптомами, которые представлены в табл. 1.

Повышение температуры тела в пределах субфебрильных цифр (до $38,0^{\circ}\text{C}$) было зарегистрировано у 12 больных (42,9 %). У всех больных в течение трех-пяти недель заболевания отмечался приступообразный кашель, чаще в ночное время суток, заканчивающийся отхождением вязкой мокроты. У 16 больных (57,1 %) частота кашля не превышала 10 раз в сутки, у 12 (42,9 %) – 10-15. У 11 детей (39,3 %) на фоне приступа кашля

Таблица 1

Клинико-лабораторные признаки коклюша у детей

Признак	1-ая группа детей (n=9)		2-ая группа детей (n=10)		3-ья группа детей (n=9)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лихорадка до $38,0^{\circ}\text{C}$	4	44,4	4	40,0	4	44,4	12	42,9
Приступообразный кашель	9	100	10	100	9	100	28	100
Частота кашля:								
до 10 раз в сутки	5	55,6	6	60,0	5	55,6	16	57,1
10-15 раз в сутки	4	44,4	4	40,0	4	44,4	12	42,9
Наличие репризов	3	33,3	4	40,0	4	44,4	11	39,3
Наличие рвоты	6	66,7	6	60,0	5	55,6	17	60,7
Коробочный оттенок легочного звука	2	22,2	3	30,0	2	22,2	7	25,0
Жесткое дыхание	8	88,9	8	80,0	7	77,8	23	82,1
Проводные хрипы	1	11,1	2	20,0	2	22,2	5	17,9
Сухие свистящие хрипы	2	22,2	2	20,0	3	33,3	7	25,0
Периферическая кровь:								
лейкоцитоз	7	77,8	7	70,0	8	88,9	22	76,6
лимфоцитоз	5	55,6	6	60,0	5	55,6	16	57,1
ускоренная СОЭ	3	33,3	3	30,0	2	22,2	8	28,6

Таблиця 2

Содержание интерлейкинов и субпопуляций лимфоцитов в крови, показатели местного иммунитета детей с коклюшем в острый период заболевания (M±m)

	Здоровые дети	1-ая группа	2-ая группа	3-ья группа
ИЛ-1β, пг/мл	26,4±2,31	156,6±2,18 ¹	160,1±1,97 ¹	157,9±2,44 ¹
ИЛ-4, пг/мл	25,24±2,41	87,5±1,82 ¹	88,7±2,47 ¹	86,1±2,36 ¹
ФНОα, пг/мл	34,65±2,31	72,6±2,22 ¹	70,8±2,45 ¹	69,7±1,64 ¹
CD3 ⁺ , %	60,6±1,24	56,4±0,81 ¹	56,7±1,22 ¹	56,2±1,31 ¹
CD4 ⁺ , %	36,3±0,84	33,5±0,89 ¹	33,1±1,01 ¹	33,2±0,93 ¹
CD8 ⁺ , %	25,7±0,77	24,8±0,95	25,1±1,02	24,6±0,69
CD19 ⁺ , %	17,3±0,81	16,4±0,88	16,9±0,92	16,6±0,73
Лизоцим, %	0,45±0,18	0,37±0,02	0,36±0,02	0,37±0,02
sIg A, г/л	0,91±0,24	0,87±0,03	0,87±0,03	0,86±0,03

Примечание. Тут и далее достоверность признака: 1. $p^1 < 0,05$ относительно здоровых детей

Таблиця 3

Длительность клинических проявлений в зависимости от лечения больных детей

Симптомы	1-ая группа (n=9)	2-ая группа (n=10)	3-ья группа (n=9)
Лихорадка до 38,0 ⁰ С, дни	3,77±0,34	3,79±0,35	3,51±0,23
Длительность кашля, недели	4,2±0,3 ²	4,4±0,25 ²	2,4±0,25
Кашель в ночное время, недели	2,1±0,4	2,3±0,41	1,3±0,23
Наличие репризов, дни	10,4±2,62 ²	9,8±2,81 ²	5,2±1,38
Наличие рвоты, дни	7,89±1,31 ²	8,0±1,3 ²	3,12±1,28
Коробочный оттенок легочного звука, дни	5,64±2,81 ²	5,47±2,34 ²	2,9±1,58
Жесткое дыхание, недели	2,92±0,3 ²	3,1±0,37 ²	1,68±0,28
Проводные хрипы, дни	5,7±1,8 ²	5,3±1,45 ²	2,6±1,2
Сухие свистящие хрипы, дни	6,1±1,5 ²	6,3±1,45 ²	2,8±1,1

Примечание. Тут и далее достоверность признака: 1. $p^2 < 0,05$ относительно показателей детей третьей группы

наблюдались репризы. У 17 больных (60,7 %) отдельные приступы кашля заканчивались рвотой. У 7 детей (25,0 %) при проведении перкуссии легких отмечался коробочный оттенок легочного звука, у 23 (82,1 %) – жесткое дыхание при аускультации, у 5 (17,9 %) – наличие проводных хрипов, у 7 (25,0 %) – единичных сухих свистящих хрипов над всей поверхностью легких.

В периферической крови больных коклюшем выявлены: лейкоцитоз у 22 (76,6 %), лимфоцитоз у 16 (57,1 %), ускоренная СОЭ у 8 (28,6 %).

При анализе цитокинового статуса больных в острый период заболевания отмечено, что уровень всех интерлейкинов был значительно выше показателей детей контрольной группы: уровень ИЛ-1b превышал показатели здоровых в 6 раз, ИЛ-4 – в 3,5 раза, ФНО α – в 3 (табл. 2), кроме того отмечается выраженное снижение уровня CD3⁺, CD4⁺ в сравнении с показателями здоровых детей, на фоне физиологического содержания CD8⁺ и CD19⁺.

Анализируя показатели местного иммунитета в остром периоде заболевания, выявлено, что активность лизоцима и уровень секреторного

иммуноглобулина у больных детей был несколько ниже, чем у группы сравнения (табл. 2).

Мы проанализировали зависимость длительности и выраженности клинических проявлений заболевания в зависимости от получаемого лечения и выявили, что в группе детей, в комплексной терапии которых использовались препараты, содержащие L-клоперастина фендизоат, регрессирование клинической симптоматики проходило практически в 1,5-2 раза быстрее, чем в группах, получавших бутамирата цитрат и битиодин (табл. 3).

В динамике в периоде ранней реконвалесценции отмечалось снижение уровня всех исследуемых цитокинов, однако содержание их в крови все еще превышало физиологические показатели и зависело от получаемой терапии: в первой и во второй группах детей уровень ИЛ-1b был повышен в 3 раза, ИЛ-4 – в 2,5 раза, ФНО α – в 2 раза, тогда как в третьей группе уровень всех цитокинов не превышал показатели контрольной группы в 1,5-2 раза (табл. 4).

Содержание субпопуляций CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов в периоде ранней реконвалесценции у

Таблиця 4

Содержание интерлейкинов и субпопуляций лимфоцитов в крови, показатели местного иммунитета детей с коклюшем в периоде реконвалесценции

Показатель	Здоровые дети	1-ая группа	2-ая группа	3-ья группа
ИЛ-1 β , пг/мл	26,4 \pm 2,31	84,2 \pm 1,63 ^{1,2,3}	80,7 \pm 1,59 ^{1,2,3}	50,9 \pm 1,72 ^{1,3}
ИЛ-4, пг/мл	25,24 \pm 2,41	63,9 \pm 2,45 ^{1,2,3}	65,3 \pm 2,39 ^{1,2,3}	45,6 \pm 2,36 ^{1,3}
ФНО α , пг/мл	34,65 \pm 2,31	59,1 \pm 2,19 ^{1,2,3}	62,8 \pm 2,24 ^{1,2,3}	37,9 \pm 2,21 ³
CD3 ⁺ , %	60,6 \pm 1,24	57,6 \pm 1,29	56,7 \pm 1,25	59,9 \pm 1,23 ³
CD4 ⁺ , %	36,3 \pm 0,84	34,1 \pm 1,0 ¹	33,8 \pm 0,96 ¹	36,5 \pm 0,88
CD8 ⁺ , %	25,7 \pm 0,77	25,3 \pm 0,71	24,9 \pm 0,88	26,1 \pm 0,84
CD19 ⁺ , %	17,3 \pm 0,81	16,8 \pm 0,78	17,4 \pm 0,69	17,1 \pm 0,82
Лизоцим, %	0,45 \pm 0,18	0,38 \pm 0,02 ²	0,36 \pm 0,02 ²	0,45 \pm 0,02 ³
sIg A, г/л	0,91 \pm 0,24	0,88 \pm 0,03	0,87 \pm 0,03	0,91 \pm 0,03

Примечание. Тут и далее достоверность признака: 1. $p^3 < 0,05$ относительно показателей острого периода

детей с противокашлевой терапией бутамирата цитратом и битиодином было ниже показателей здоровых детей и оставалось практически на уровне показателей острого периода, уровень CD8⁺ и CD19⁺ лимфоцитов был в пределах физиологического; в группе с использованием препаратов, действующим веществом которых являлся L-клоперастина фендизоат, уровень всех исследуемых субпопуляций лимфоцитов в динамике заболевания по сравнению с острым периодом повышался и находился в пределах показателей группы контроля (табл. 4).

В периоде ранней реконвалесценции уровень лизоцима и секреторного иммуноглобулина А у детей первой и второй групп был ниже, чем у детей контрольной группы, и практически не отличался от данных острого периода; у детей третьей группы уровень показателей факторов местного иммунитета повышался и находился в пределах показателей группы контроля (табл. 4).

Выводы

1. Клиническая картина современного коклюша характеризуется незначительными симптомами интоксикации, наличием приступообразного кашля, чаще в ночное время суток, заканчивающийся отхождением вязкой мокроты, рвотой, иногда с репризами, коробочным оттенком легочного звука, жестким дыханием, наличием проводных или сухих свистящих хрипов над поверхностью легких. В периферической крови больных детей выявляется лейкоцитоз, лимфоцитоз, ускоренная СОЭ.

2. В острый период заболевания отмечается увеличение содержания цитокинов, снижение уровня субпопуляций лимфоцитов CD3⁺ и CD4⁺ на фоне физиологического уровня CD8⁺ и CD19⁺, а также угнетения факторов местного иммунитета (лизоцима и секреторного иммуноглобулина А).

3. Более быстрое купирование клинических проявлений коклюша при использовании в комплексной терапии препаратов, содержащих L-клоперастина фендизоат, вероятнее всего, происходит за счет более ранней нормализации показателей цитокинового статуса, уровня субпопуляций лимфоцитов и факторов местного иммунитета.

4. Результаты исследования позволяют рекомендовать противокашлевые препараты, действующим веществом которых является L-клоперастина фендизоат, к использованию в комплексной терапии у детей раннего возраста, больных коклюшем.

Литература

1. Коклюшная инфекция у детей в современных условиях / В.Н. Тимченко, Т.А. Каплина, Н.Э. Ярв [и др.] // Дет. инфекции. – 2009. – № 3. – С. 28-30.
2. Отдаленные последствия коклюшной инфекции у детей / [Т.М. Чернова, В.Н. Тимченко, О.А. Дробаченко, И.В. Лушнова] // Пробл. гастроэнтерол. и целевых капельных инфекций у детей: Тез. юб. науч.-прак. конф. к 70-летию НИИДИ. – СПб., 1997. – С. 74.
3. Панасенко Л.М. Коклюш у детей: Методические рекомендации / Л.М. Панасенко, Е.И. Краснова, А.В. Васютин. – Новосибирск, 2010. – 21 с.
4. Тимченко В.Н. Эволюция коклюшной инфекции у детей / В.Н. Тимченко, И.В. Бабаченко, Г.Я. Ценева. – СПб.: ЭЛБИ, 2005. – 192 с.
5. Bordetella pertussis and mixed infectious / F.G. Versteegh, E.A. Mooi-Kokenberg, J.F. Schellekens [et al.] // Minerva pediatrician. – 2006. – Vol. 58, № 2. – P. 131-137.
6. Davis J.P. Clinical and economic effects of pertussis outbreaks / J.P. Davis // Journal of pediatrician infectious diseases. – 2006. – Vol. 24. – P. 109-116.
7. Rothstein E. Health burden of pertussis in adolescents and adults / E. Rothstein, K. Edwards // J. of pediatrician infectious diseases. – 2000. – Vol. 24. – P. 44-47.
8. Smith C. Early infantile pertussis: increasingly prevalent and potentially fatal / C. Smith, H. Vyas // Eur. J. of pediatrician. – 2010. – Vol. 159. – P. 898-900.

ЕФЕКТИВНІСТЬ L- КЛОПЕРАСТИНУ ФЕНДИЗОАТУ В ЛІКУВАННІ КОКЛЮШУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Т.О. Кірсанова, С.В. Кузнєцов, Л.В. Мушенко, М.С. Зіміна

Резюме. У статті представлені результати дослідження показників системного та місцевого імунітету дітей, хворих на коклюш. Наведена клінічно-імунологічна оцінка ефективності протикашльових препаратів, діючою речовиною яких є L-клоперастину фендизоат. Клінічна картина коклюшу характеризується незначними симптомами інтоксикації, наявністю нападаподібного кашлю, частіше в нічний час, який закінчується виділенням в'язкого мокротиння, блюванням, іноді з репризами; коробковим відтінком легеневого звуку, жорстким диханням, наявністю провідних або сухих свистячих хрипів. У периферичній крові хворих дітей виявляється лейкоцитоз, лімфоцитоз, прищвидшена ШОС. У гострий період відмічається збільшення вмісту цитокінів, зниження рівня субпопуляцій CD3⁺ та CD4⁺ лімфоцитів на тлі фізіологічного рівня CD8⁺ та CD19⁺, пригнічення факторів місцевого імунітету. Більш швидке зникнення клінічних проявів коклюшу при використанні в комплексній терапії препаратів, що містять L-клоперастину фендизоат, ймовірно, відбувається за рахунок більш ранньої нормалізації показників цитокінового статусу, рівня субпопуляцій лімфоцитів та факторів місцевого імунітету.

Ключові слова: коклюш, діти, клінічна картина, імунітет, терапія.

EFFICIENCY OF L-CLOPERASTINE PHENDIZOAT IN TREATMENT OF WHOOPING COUGH IN EARLY AGE CHILDREN

T.A. Kirsanova, S.V. Kuznetsov, L.V. Mushenko, M.S. Zimina

Abstract. The article presents the results of an investigation of indexes of common and local immunity of children with whooping cough. Clinical and immunological efficiency of antitussive drugs, containing L-Cloperastine phendizoat has been estimated. Clinical manifestation of whooping cough is characterized by slight symptoms of intoxication, paroxysmal cough, more frequent at night resulting in viscous sputum discharge or vomiting, sometimes with reprises; at percussion – box sound, auscultation - harsh breathing with dry rales. In peripheral blood there are leukocytosis, lymphocytosis and accelerated ESR. Increased level of cytokines, decreased level of subpopulations of CD3⁺ and CD4⁺ lymphocytes against a background of physiological level of CD8⁺ and CD19⁺, decreased level of factors of local immunity in acute period are detected. The children, who used antitussive drugs containing L-Cloperastine phendizoat for their treatment are likely to recover sooner due to earlier normalization of cytokine status indexes, to subpopulation level as well as to local immunity factors.

Key words: whooping cough, children, clinical manifestation, immunity, treatment.

National Medical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. О.К. Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 66-70

Надійшла до редакції 25.10.2013 року

© Т.А. Кірсанова, С.В. Кузнєцов, Л.В. Мушенко, М.С. Зіміна, 2013

УДК 616.831-005.4-036.1-092.9

Т.І. Кметь

РЕАКЦІЯ КЛІТИН КОРИ ЛОБОВОЇ ЧАСТКИ ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ НА ШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗІЙНЕ ПОШКОДЖЕННЯ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Виявлено, що в корі лобової частки великих півкуль головного мозку 20-хвилинна каротидна ішемія з одногодинною реперфузією знижує щільність нервових клітин і підвищує щільність апоптичних. На 12-ту добу постішемичного періоду встановлено прогресуюче зниження щільності нейронів і зростання клітин з ознаками апоптозу та зниження щільності гліоцитів. Встановлено, що ішемічно-реперфузійне пошко-

дження мозку в ранньому постішемичному періоді спричиняє збільшення площі нервових та апоптично змінених клітин, а на 12-ту добу спостереження – зниження площі гліальних та нервових клітинах і зростання – апоптичних.

Ключові слова: головний мозок, ішемія-реперфузія, нейрони, глія, апоптоз.

Вступ. Останнє десятиліття минулого століття Всесвітньою організацією охорони здоров'я оголошено «десятиліттям мозку» [1]. І це не дар-

ма, оскільки церебральна патологія за розповсюдженістю посідає третє місце серед населення країн Європейського союзу і Американського

© Т.І. Кметь, 2013

контингенту, поступаючи лише захворюванням серцево-судинної системи і злоякісним новоутворенням [3]. Незважаючи на зусилля світової наукової спільноти в боротьбі із судинною патологією, число гострих порушень мозкового кровообігу продовжує невпинно зростати і, як наслідок, летальність від інсультів посідає друге місце у світі [8]. Розвиток неповної глобальної ішемії головного мозку спричиняє порушення енергетики нейронів, глії та ендотеліальних клітин, що ініціює ішемічний каскад і пошкодження клітин ЦНС [5, 6, 9]. На сьогодні добре вивчені морфофункціональні зміни в корі фронтальної частки головного мозку за умов ішемії-реперфузії [4], однак ступінь реагування на дане втручання окремих клітин (нейронів та глії), а також процеси апоптозу залишаються недостатньо вивченими.

Мета дослідження. Вивчити динаміку змін щільності розташування нервових, гліальних та апоптичних клітин кори лобової (соматомоторної) частки кори великих півкуль головного мозку та їх морфометричні характеристики в шурів-самців за умов неповної глобальної ішемії-реперфузії головного мозку.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на шестимісячних самцях білих нелінійних шурів трьох груп: контрольні тварини; шури, яким здійснювали 20-хвилинну двобічну каротидну ішемію з одногодинною реперфузією; шури, яких виводили з експерименту на 12-ту добу після завершення періоду ішемії. Неповну глобальну ішемію мозку моделювали 20-хвилинним кліпсуванням загальних сонних артерій [2], після чого кровотік по цих судинах відновлювали. Для вивчення ранніх наслідків ішемії-реперфузії мозку частину тварин виводили з експерименту через 1 годину після завершення реперфузійного періоду, а відстрочених – на 12-ту добу. Моделювання каротидної ішемії та декапітацію здійснювали під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг маси тіла). Для морфологічних досліджень у лабораторних шурів виділяли праву та ліву півкулі головного мозку, фіксували їх у 10 % розчині Буена упродовж 24 годин і після стандартної гістологічної проводки заливали в парафінові блоки, з яких готували гістологічні зрізи товщиною 5 мкм. Зображення кори мозку вивчали в спектрі люмінесценції на флуоресцентному мікроскопі AXIOSKOP (Zeiss, Німеччина) та за допомогою високочутливої відеокамери COHU-4722 (COHU Inc., США) вводили в комп'ютерну систему аналізу зображень VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина). Морфометричний аналіз клітин лобової частки неокортексу здійснювали в автоматичному режимі за допомогою програми, розробленої в спеціалізованому середовищі програмування VIDAS-2,5 (Kontron Elektronik, Німеччина) [7]. Визначали наступні характеристики нервових, гліальних та апоптичних клітин: сумарну (кількість клітин на 1 мм² площі зрізу кори мозку) та відносну (%) щільність розподілу окремих класів клітин, площу (мкм²), коефіцієнти форми та елонгації.

Експериментальні втручання здійснювали відповідно до основних положень GLP (1981 р.) Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р.; Директиви ЄС № 609 від 24.11.1986 р. і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Цифрові результати експериментальних досліджень опрацьовані на персональному комп'ютері у прикладних програмах «Statistica 6.0» та «SPSS 13» із використанням параметричного t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз наведених даних свідчить (таблиця 1 і 2), що ішемія-реперфузія має неоднозначний вплив на різні класи клітин лобової частки кори півкуль головного мозку. Зокрема, щільність нервових клітин у ранньому постішемічному періоді вірогідно зменшилася на 8 % відносно показників у контрольних тварин, тоді як щільність гліальних клітин у цей період змін не зазнала. У даному терміні спостереження суттєво зросла щільність апоптичних клітин – у 2,6 раза.

Достовірно змінилося в цей період і відсоткове співвідношення досліджених видів клітин – на 12 % знизилася частка нейронів та у 2,5 раза зросла частка апоптичних клітин при незмінному відсотку гліальних. Це дозволяє дійти висновку, що в ранньому ішемічно-реперфузійному періоді апоптичних змін зазнають нервові клітини.

У пізньому постішемічному періоді (12-та доба) щільність апоптично змінених клітин підвищилася у вісім разів стосовно такої в контрольних шурів і в три рази – стосовно показника в ранньому терміні спостереження. У даному терміні спостереження щільність нервових та гліальних клітин зменшилася в 1,6 та 1,3 раза відповідно стосовно показника в контрольних шурів і в 1,5 та 1,4 раза – стосовно раннього терміну спостереження. Аналіз відсоткового співвідношення різних класів клітин кори лобової частки півкуль головного мозку показав достовірне зниження частки нейронів та гліальних клітин як щодо показників у контролі, так і стосовно раннього терміну (в 1,7 та 1,4 раза, в 1,5 та 1,4 раза відповідно) із суттєвим зростанням частки апоптичних клітин (у 7,7 раза та 3 рази відповідно). Таким чином, до 12-ї доби постішемічного періоду загинуть клітин нарастає і до даного терміну спостереження, ймовірно, цей процес не завершується. Характерно, що в динаміці спостереження співвідношення нейрони/гліальні клітини зменшується (контроль – 2,95; ранній постішемічний період – 2,54; пізній – 2,4), що свідчить про прогресуючу загибель нейронів.

Вивчення морфометричних параметрів даних клітин кори головного мозку в ранньому постішемічному періоді показало, що площа нервових та деструктивно змінених клітин вірогідно збільшилася на 14 % та 28 % відповідно відносно показників у контрольних тварин, тоді як гліальні клітини змін не зазнали.

Таблиця 1

**Щільність різних класів клітин у корі лобової частки півкуль шурів
з ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку (на 1 мм²) (M±m)**

Група спостереження	Класи клітин		
	Нервові клітини	Гліальні клітини	Апоптичні клітини
Контроль	$848,40 \pm 8,68$ $70,74 \pm 0,66$	$304,59 \pm 9,68$ $23,97 \pm 0,64$	$68,74 \pm 5,06$ $5,29 \pm 0,38$
Ішемія-реперфузія 20 хв / 1 год	$784,70 \pm 16,40^*$ $62,16 \pm 1,01^*$	$326,04 \pm 13,13$ $24,41 \pm 0,88$	$176,66 \pm 10,99^*$ $13,43 \pm 0,78^*$
Ішемія-реперфузія 12 діб	$534,29 \pm 23,14^{*\wedge}$ $41,75 \pm 1,79^{*\wedge}$	$233,89 \pm 13,93^{*\wedge}$ $17,36 \pm 0,96^{*\wedge}$	$549,99 \pm 28,33^{*\wedge}$ $40,89 \pm 1,85^{*\wedge}$

Примітка. У чисельнику – сумарна щільність різних класів клітин на 1 мм² фронтальної частки кори; у знаменнику – відсоток різних класів клітин; вірогідність різниці порівняно з: * – контролем; ^ – ішемією-реперфузією (20 хв / 1 год) у контрольних тварин

Таблиця 2

**Морфометричні параметри різних класів клітин у корі лобової частки півкуль шурів
з ішемічно-реперфузійним пошкодженням головного мозку (M±m)**

Група спостереження	Площа, мкм ²	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації
Нервові клітини			
Контроль	$101,88 \pm 1,16$	$0,790 \pm 0,002$	$0,712 \pm 0,002$
Ішемія-реперфузія 20 хв / 1 год	$115,93 \pm 1,72$ $p_1 < 0,001$	$0,764 \pm 0,003$ $p_1 < 0,001$	$0,664 \pm 0,003$ $p_1 < 0,001$
Ішемія-реперфузія 12 діб	$81,21 \pm 1,67$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$0,766 \pm 0,005$ $p_1 < 0,001$	$0,722 \pm 0,005$ $p_2 < 0,001$
Гліальні клітини			
Контроль	$19,37 \pm 0,17$	$0,712 \pm 0,005$	$0,673 \pm 0,005$
Ішемія-реперфузія 20 хв / 1 год	$19,16 \pm 0,20$	$0,730 \pm 0,006$ $p_1 < 0,05$	$0,658 \pm 0,007$
Ішемія-реперфузія 12 діб	$18,30 \pm 0,32$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$0,65 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$0,653 \pm 0,009$
Апоптичні клітини			
Контроль	$27,29 \pm 1,65$	$0,736 \pm 0,009$	$0,634 \pm 0,011$
Ішемія-реперфузія 20 хв / 1 год	$34,83 \pm 2,10$ $p_1 < 0,05$	$0,706 \pm 0,009$ $p_1 < 0,05$	$0,58 \pm 0,01$ $p_1 < 0,01$
Ішемія-реперфузія 12 діб	$35,46 \pm 0,85$ $p_1 < 0,001$	$0,687 \pm 0,006$ $p_1 < 0,001$	$0,590 \pm 0,006$ $p_1 < 0,01$

Примітка. – вірогідність різниці порівняно з: p_1 – контролем ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$); p_2 – ішемією-реперфузією (20 хв/1 год) у контрольних тварин ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$)

У пізньому ішемічно-реперфузійному періоді (12-та доба) площа нейронів та глії вірогідно знизилася на 20 % та 6 % відповідно стосовно показників у контрольних шурів і на 30 % та 6 % – стосовно раннього терміну спостереження. Площа апоптично змінених клітин у віддалений термін спостереження зросла на 30 % відносно показника в контрольній групі тварин.

У ранньому періоді ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку виявлено зниження коефіцієнта форми нервових та апопти-

чних клітин кори лобової частки півкуль на 4 % та 5 % відповідно щодо показників у контрольних тварин, а в гліальних клітинах спостерігалася зростання даного параметра на 3 %. Коефіцієнт елонгації в досліджуваному терміні ішемії в нейронах та деструктивно змінених клітинах зменшився на 7 % та 9 % відповідно відносно показників в інтактній групі лабораторних шурів, а в нейроглії цей показник не змінився.

В умовах пізнього ішемічно-реперфузійного періоду коефіцієнт елонгації нервових клітин

підвищився на 9 % стосовно раннього терміну спостереження, в апоптичних клітин, навпаки, зменшився на 7 % відносно показників у контрольній групі тварин. У гліальних клітинах кори лобової частки великих півкуль головного мозку достовірних змін даного показника не виявлено.

Висновки

1. У корі лобової частки головного мозку ішемія-реперфузія знижує щільність нервових і підвищує щільність апоптичних клітин в обидва терміни спостереження та знижує щільність гліальних клітин на 12-ту добу.

2. Ішемічно-реперфузійне пошкодження спричиняє збільшення площі нейронів та апоптично змінених клітин у ранньому постішемічному періоді. На 12-ту добу після моделювання каротидної ішемії-реперфузії знижується площа нервових та гліальних клітин і зростає – апоптичних.

3. Коефіцієнти форми та елонгації клітин кори лобової частки головного мозку в різні терміни спостереження мають різноспрямований характер.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно провести порівняльний аналіз реакції різного класу клітин кори лобової частки головного мозку на ішемічно-реперфузійне пошкодження у контрольних тварин та щурів із цукровим діабетом.

Література

1. Роль гена C-FOS в регуляції типу нейрональної гибели в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения / И. Ф. Беленичев, А. В. Абрамов, С. В. Павлов [и др.] // Патология: материалы V национального Конгресса патофизиологов Украины [«Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів»]. – ЗДМУ – 2008. – Т. 5, № 3. – С. 91.
2. Супрун Е.В. Вивчення антигіпоксичної активності ронколейкіну в умовах експериментального ішемічного інсульту / Е.В. Супрун // Одес. мед. ж. – 2010. – № 6 (122). – С. 22-25.
3. Рукан Т.А. Морфофункциональные изменения нейронов фронтальной коры головного мозга крыс в условиях его ишемии-реперфузии / Т.А. Рукан, Н.Е. Максимова, С.М. Зиматкин // Ж. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2012. – № 4 (40) – С. 35-39.
4. Donnan G. Stroke / G. Donnan, M. Fisher, M. Macleod [et al.] // The Lancet. – 2008. – Vol. 371, № 9624. – P. 1612-1623.
5. Hertz L. Bioenergetics of cerebral ischemia: a cellular perspective / L. Hertz // Neuropharmacology. – 2008. – № 55 (3). – P. 289-309.
6. Kolesnik Y.M. Image analysis system for quantitative immunofluorescence measurement / Y.M. Kolesnik, A.V. Abramov // Microscopy and Analysis. – 2002. – № 5. – P. 12-16.
7. Mathers C. Global and regional causes of death / C. Mathers, T. Boerma, D. Ma Fat // Brit. Med. Bull. – 2009. – № 92. – P. 7-32.
8. Ramanathan D. A form of motor cortical plasticity that correlates with recovery of function after brain injury / D. Ramanathan, J. Conner, M. Tuszyński // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2006. – Vol. 103, № 30. – P. 11370-11375.

РЕАКЦИЯ КЛЕТОК ЛОБНОЙ ДОЛИ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРFUЗИОННЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ

Т.И. Кметь

Резюме. Обнаружено, что в коре лобной доли больших полушарий головного мозга 20-минутная каротидная ишемия с одночасовой реперфузией снижает плотность расположения нервных клеток и повышает плотность апоптических. На 12-е сутки постішемічного периода установлено прогрессирующее снижение плотности нейронов и возрастание плотности клеток с признаками апоптоза, а также снижение плотности глиоцитов. Установлено, что в раннем периоде ишемічески-реперфузионного повреждения мозга имеет место увеличение площади нервных и апоптически измененных клеток, а на 12-е сутки наблюдения – снижение площади гліальних и нервных клетках и повышение – апоптических.

Ключевые слова: головной мозг, ишемия-реперфузия, нейроны, глия, апоптоз.

RESPONSE OF THE RATS' FRONTAL LOBE CELLS OF THE CEREBRAL CORTEX TO ISCHEMIA-REPERFUSION DAMAGE

Т.И. Кметь

Abstract. A twenty minute carotid ischemia with one-hour reperfusion decreases the density of the nervous cells and increases the density of the apoptotic cells in the cerebral cortex frontal lobe. The progressive decline in neurons density, its increase in cells with signs of apoptosis as well as reduction of gliocytes density was revealed on the 12th day of observation. Ischemia-reperfusion damage of the brain causes increase of the area of neurons and cells with signs of apoptosis in the early postischemic period and reduction of the area of gliocytes and neurons and increase of apoptotic cells area on the 12th day of observation.

Key words: brain, carotid ischemia-reperfusion, neurons, glia, apoptosis

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицкий

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 70-73

Надійшла до редакції 30.10.2013 року

УДК 616.233-077.272-008.87

С.В. Коваленко

ОСОБЛИВОСТІ ХАРАКТЕРУ ПАТОГЕННОЇ МІКРОФЛОРИ В ОСІБ ІЗ РІЗНИМИ ТИПАМИ ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У статті наведено клінічне узагальнення частоти зустрічальності та характеру патогенної мікрофлори при різних типах загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у пацієнтів, що

перебували на лікуванні в пульмонологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Чернівці.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, загострення, мікрофлора.

Вступ. Згідно із сучасними уявленнями виділяють два різних за етіологією типи загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) – інфекційне (близько 80 %) і неінфекційне (20 %) [1].

Класичними ознаками, що характеризують загострення ХОЗЛ, є:

- 1) поява або посилення задишки,
- 2) збільшення об'єму мокротиння,
- 3) посилення гнійності мокротиння.

Наявність всіх трьох вищевказаних критеріїв описується як I тип, двох із них – як II тип, одного – як III тип загострення захворювання [4].

Показаннями до призначення антибактеріальної терапії при загостренні ХОЗЛ є:

загострення ХОЗЛ I типу;

загострення ХОЗЛ II типу за наявності гнійного мокротиння;

будь-яке загострення ХОЗЛ, що вимагає проведення неінвазивної або штучної вентиляції легень.

Всі пацієнти з інфекційним загостренням ХОЗЛ, які потребують антибактеріальної терапії, відповідно до рекомендацій GOLD (2011), поділяються на чотири групи [5]:

A – пацієнти з легким загостренням без факторів ризику летального результату. Основними збудниками за даного загострення є *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *H. parainfluenzae*, *S. Pneumoniae*, хламідії і віруси.

B – пацієнти із середньотяжким загостренням за наявності одного або декількох факторів ризику летального результату. Збудниками є ті ж мікроорганізми, що і в групі A + пеніцилінрезистентний пневмокок і представники сімейства ентеробактерій.

C і D – пацієнти з тяжким загостренням за наявності фактора ризику синьогнійної інфекції. Збудниками є ті ж мікроорганізми, що і в групі B + синьогнійна паличка.

З'ясування типу загострення ХОЗЛ та характеру патогенної мікрофлори може бути патогенетично значущими в призначенні адекватної антибіотикотерапії [3].

Мета дослідження. Визначити тип загострення у хворих на ХОЗЛ, госпіталізованих протягом року до обласної клінічної лікарні м. Чернів-

ці та характер патогенної мікрофлори верхніх дихальних шляхів (ДШ) осіб у період інфекційного загострення захворювання.

Матеріал і методи. Проведена оцінка загострення ХОЗЛ та бактеріологічного дослідження мокротиння у 120 пацієнтів, що перебували на лікуванні в пульмонологічному відділенні за 2012 рік. Вік пацієнтів становив $54 \pm 4,3$ року. Об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) після прийому бронхолітика становив ≤ 60 % від належних та співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ (форсована життєва ємність легень) - $< 0,7$. Пацієнти отримували базисну терапію ХОЗЛ, що включала бронхолітики, метилксантини та ГКС коротким курсом п'ять днів 30 мг на добу (у перерахунок на преднізолон). Проводили мікробіологічне дослідження мокротиння загальновживаним методом з посівом на поживне середовище. Враховувалася кількість виділених штамів умовно-патогенних бактерій у титрі 10^3 Од/мл та вище, дріжджових (*Candida spp.*) та пліснявих мікроміцетів (*Aspergillus spp.*, *Penicillus spp.* та ін.), проводили визначення чутливості виділених МО до певних груп антибіотиків.

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі 120 госпіталізованих хворих на ХОЗЛ до пульмонологічного відділення обласної клінічної лікарні м. Чернівці за минулий рік на практиці вагоме значення має поділ на просте (неускладнене) та ускладнене загострення ХОЗЛ. Пацієнти з простим загостренням (вік до 65 років з нечастими загостреннями (менше чотирьох упродовж календарного року), відсутність серйозної супутньої патології та незначні або помірні порушення бронхіальної прохідності (ОФВ₁ > 50 %) склали 72 (60 %) обстежених пацієнти. У мокротинні хворих на ХОЗЛ із простим загостренням переважали представники *S. pneumoniae* (33,3 %), *S. pyogenes* (16,6 %), *Haemophilus influenzae* (38,8 %). У даних пацієнтів були відсутні фактори ризику неефективності антибіотикотерапії.

Як препарати вибору добре зарекомендували себе амоксицилін або сучасні макроліди. Альтернативою їм стало використання інгібіторозащитених пеніцилінів (амоксицилін/клавуланат) та респіраторних фторхінолонів.

Таблиця

Характер патогенної мікрофлори мокротиння в осіб з інфекційним загостренням хронічного обструктивного захворювання легень (M±m)

Висіяний мікроорганізм	Хворі на ХОЗЛ (n=120)			
	Просте загострення (n=72)		Ускладнене загострення (n=48)	
	Абс. к-сть	% ± m	Абс. к-сть	% ± m
<i>Streptococcus pyogenes</i>	12	16,6±1,3	9	18,75±3,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	24	33,3±2,1	5	10,41±1,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2,7±0,3	6	12,5±2,4
<i>Haemophilus influenzae</i>	28	38,8±2,5	3	6,25±2,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	1	2,08±0,3
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	10	8,3±1,8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	4,16±2,6	1	2,08±0,6
Гриби роду <i>Candida</i>	1	1,38±0,8	-	5,45±1,2
Стрептококи + гриби роду <i>Candida</i>	1	1,38±0,3	5	10,41±2,4
Стрептококи + <i>Staphylococcus aureus</i>	1	1,38±0,2	5	10,41±2,1
<i>Staphylococcus aureus</i> + гриби роду <i>Candida</i>	-	-	3	6,25±2,0

Серед хворих на ХОЗЛ 38 (31,6 %) пацієнтів відповідали при госпіталізації критеріям ускладненого загострення (вік понад 65 років і/або з вираженими порушеннями вентиляційної функції легень (ОФВ1<50 %), і/або з наявністю серйозних супутніх захворювань (цукровий діабет, серцева недостатність, хронічні хвороби печінки та нирок, які супроводжуються органною недостатністю та ін.), і/або з наявністю не менше чотирьох загострень хвороби упродовж року.

Найчастіше у пацієнтів висівали *S. pyogenes* – у 18,75 % обстежених осіб. У 12,5 % пацієнтів висівали *Staphylococcus aureus*. У 13 (27,07 %) пацієнтів спостерігалось виділення асоціацій мікроорганізмів (МО) у кількості 2 та більше (див. таблицю).

Найчастіше траплялись асоціації стрептококів та грибів роду *Candida* і стрептококів та стафілококів – у 10,41 %. Асоціація *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans* була виявлена у 6,25 % пацієнтів. Ізоляти *Candida albicans* висівалися у 1,38 % обстежених із простим загостренням, *Staphylococcus aureus* у 8 (6,66 % хворих, *Staphylococcus epidermidis* у 4 (3,33 %). Атипова мікрофлора (*K.pneumonia*) діагностована лише в 1 (2,08 %) із 120 пацієнтів. Для пацієнтів із ускладненим загостренням високою була ймовірність виділення полірезистентних мікроорганізмів і для лікування застосовували “захищені” амінопеніциліни (амоксцилін/клавуланат) або респіраторні фторхінолони.

10 (8,3 %) госпіталізованих пацієнтів відносилися до групи з ускладненим загостренням із факторами ризику інфікування *P. aeruginosa* (ОФВ1<30 % від належного, наявність бронхоек-

тазів, хронічне виділення гнійного мокротиння, тривалий прийом системних кортикостероїдів, часті призначення антибіотиків (не менше чотирьох разів за останній рік), виділення даного мікроорганізму при попередніх загостреннях або колонізація в стабільному періоді захворювання. У пацієнтів виявляли високі рівні *P.aeruginosa* з низькою чутливістю до традиційних антибіотиків. Для даної групи осіб застосовували препарати, активні щодо *P. aeruginosa* (ципрофлоксацин, левофлоксацин, β-лактами з антисиньогнійною активністю в комбінації з аміноглікозидами) [6].

Таким чином, на практиці, у лікуванні загострень ХОЗЛ, є певні особливості застосування груп антибіотиків, що залежить від типу інфекційного загострення ХОЗЛ – просте чи ускладнене, зумовлене характером патогенної мікрофлори, яка викликала дане загострення.

Висновок

При інфекційному загостренні хронічного обструктивного захворювання легень рекомендовано диференційовано призначати антибіотики різних груп залежно від типу загострення (просте чи ускладнене). Рекомендовано, при ускладненому загостренні хронічного обструктивного захворювання легень, проводити бактеріологічне дослідження мокротиння і призначення антибіотиків широкого спектра – респіраторних фторхінолонів та/або β-лактамів з антисиньогнійною активністю.

Перспектива подальших досліджень: перспективою подальших досліджень є покращення ерадикації патогенних збудників при інфекційному загостренні ХОЗЛ з метою зменшення тяжкості та частоти майбутніх загострень.

Література

1. Давыдченко С.В. Значение респираторной инфекции в обострении хронической обструктивной болезни легких / С.В. Давыдченко, А.А. Бова // Клин. мед. – 2007. – № 5. – С. 10-15.
2. Наказ МОЗ України від 19.03.02007 р. № 128 „Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Пульмонологія”. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: // www.ifp.kiev.ua.
3. Роль инфекции органов дыхания при возникновении и развитии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Г.В. Федосеев, В.И. Трофимов, Е.И. Ровкина [и др.] // Терапевт. арх. – 2009. – № 3. – С. 16-21.
4. Anthonisen N. Epidemiology and the lung health study / N. Anthonisen // Eur. Resp. Rev. – 1997. – Vol. 7 (45). – P. 202-205.
5. Global initiative for chronic obstructive lung disease home page / Accessed February (2011) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.goldcopd.org>.
6. Lode H. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD / H. Lode, M. Allewelt, S. Balk [et al.] // Infection. – 2007. – Vol. 35. – P. 143-148.

ОСОБЕННОСТИ ХАРАКТЕРА ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ У ЛИЦ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

С.В. Коваленко

Резюме. В статье приведено клиническое обобщение частоты встречаемости и характера патогенной микрофлоры при разных типах обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у больных, которые находились на лечении в пульмонологическом отделении областной клинической больницы г. Черновцы.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, микрофлора.

PATHOGENIC MICROFLORA PECULIARITIES IN PATIENTS WITH VARIOUS TYPES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATION

S.V. Kovalenko

Abstract. The article presents clinical generalization of frequency and nature of pathogenic microflora with various types of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation in patients receiving treatment in the pulmonological department of Chernivtsi Regional Clinical Hospital.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, microflora.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 74-76

Надійшла до редакції 03.09.2013 року

© С.В. Коваленко, 2013

УДК 577.112+616.15+612.68

Р.В. Козовий, Г.М. Ерстенюк

ПОКАЗНИКИ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ДОВГОЖИТЕЛІВ ПРИКАРПАТТЯ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Проведено дослідження продуктів окиснювальної модифікації білків у сироватці крові методом А.Ю. Дубініної в 60 довгожителів (90-102 роки) і 30 здорових осіб зрілого віку (36-60 років), у родовах яких не було довгожителів Івано-Франківської області. Встановлено статистично достовірне зниження рівня продуктів окиснювальної модифікації білків альдегідов- і кетоніохідних нейтрального характеру в основній групі від порівняльної. Інтенсифікація процесів

окиснювальних модифікацій білків у довгожителів мала тенденцію до збільшення альдегідов- і кетоніохідних основного характеру порівняно з особами зрілого віку. Отримані результати можуть свідчити про краще функціонування в довгожителів захисних протирадикальних систем порівняно з особами зрілого віку.

Ключові слова: довгожителі, окиснювальні модифікації білків.

Вступ. Відомо, що будь-який адаптивний або патологічний процес проходить на тлі утворення активних форм кисню [5, 6]. В умовах окисного стресу активно проходять процеси пероксидації білків, що в кінцевому підсумку призво-

дить до втрати їх біологічної активності, при цьому окисномодифіковані білки генерують нові антигени й негативно впливають на імунну відповідь [9, 10]. Активні форми кисню зумовлюють окиснювальну модифікацію білків (ОМБ) за умов

© Р.В. Козовий, Г.М. Ерстенюк, 2013

норми та патології. За нормального функціонування організму підтримується динамічна рівновага між антиоксидантною й прооксидантною системами. Оксидация білків є нормальним функціональним процесом в організмі, з яким пов'язані життєво важливі функції. Причому останні значною мірою взаємопов'язані із захисними та адаптаційними реакціями організму, а саме в процесі біотрансформації ксенобіотиків. Підвищення рівня продуктів ОМБ є результатом порушення рівноваги між процесами, що регулюють синтез та оксидацию протеїнів, і зменшення активності протеаз, які селективно розщеплюють оксидовані форми білків. ОМБ може включати пряму фрагментацію білків або викликати їх денатурацію з частковою чи повною втратою функцій [3]. Такі зміни призводять до зниження адаптаційних процесів організму в цілому, що сприяє розвитку патологічних станів. На експериментальних тваринах доведено, що старіння супроводжується накопиченням продуктів окиснювальної модифікації білків у певних тканинах організму [7].

Мета дослідження. Вивчити показники окиснювальних модифікацій білків у плазмі крові довгожителів Прикарпаття.

Матеріал і методи. Основну досліджувану групу склали 60 довгожителів (90-102 роки). До групи порівняння входили 30 здорових осіб зрілого віку (36-60 років), у родовах яких не було довгожителів. Продукти окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у сироватці крові досліджували методом О.Ю. Дубініної [4], який базується на взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразом (2,4-ДНФГ). Ступінь ОМБ оцінювали за вмістом альдегідо- і кетонпохідних білків нейтрального та основного характеру. Проби спектрофотометрували при довжині хвилі 356, 370, 430 та 530 нм.

Для статистичного аналізу отриманих даних використовували методи програмного забезпечення *Microsoft Excel*.

Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті метаболічних перетворень речовин під дією чинників зовнішнього середовища в організмі людини утворюються вільні радикали, які володіють високою реакційною здатністю [1]. Утворившись в організмі, вступають у взаємодію з компонентами клітини, зумовлюють пошкодження клітинних мембран, супроводжуючи, таким чином, розвиток патологічного процесу. Вивчивши рівень продуктів ОМБ у плазмі довгожителів, нами встановлено зниження ($p < 0,05$) альдегідо- і кетонпохідних нейтрального характеру з максимальним поглинанням при довжині хвилі 356 та 370 нм до $(1,142 \pm 0,050)$, $(1,048 \pm 0,035)$ та $(1,414 \pm 0,176)$, $(1,246 \pm 0,098)$ у групі порівняння (рис.).

Така тенденція може свідчити про кращу регуляцію синтезу та меншу оксидацию протеїнів у довгожителів, і збільшення активності протеаз, що

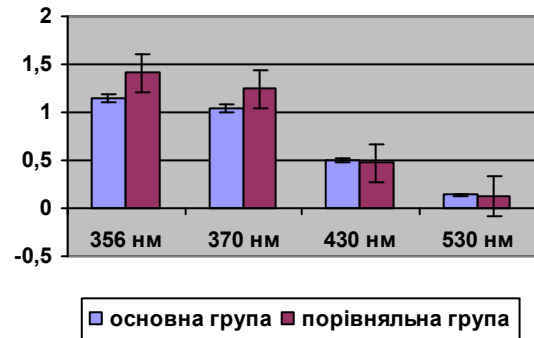


Рис. Показники окиснювальної модифікації білків у основній та групі порівняння

селективно розщеплюють оксидовані форми білків. Враховуючи те, що особи досліджуваної та порівняльної груп знаходились в однакових екологічних умовах, менша інтенсифікація ОМБ альдегідо- і кетонпохідних нейтрального характеру в довгожителів може вказувати на краще функціонування захисних протирадикальних систем.

Дослідження альдегідо- і кетонпохідних основного характеру показало, що в довгожителів порівняно з особами зрілого віку дещо вищий рівень цих продуктів у плазмі крові, однак ці відмінності не були статистично значимі ($p > 0,05$).

Вивчення впливу різних токсичних сполук на експериментальних тварин, за даними літератури [3], свідчить про зміни рівня альдегідо- і кетонпохідних основного характеру, при цьому здебільшого відзначають, що відхилення 2,4 ДНФ гідразонів основного характеру є менш вираженими.

У ряді досліджень проаналізована роль молекулярних маркерів, асоційованих зі швидкістю розвитку процесів старіння [2, 8]. Зокрема, замість теорії оксидативного стресу пропонується більш універсальна «зелена теорія старіння». Згідно з останньою, старіння розглядається як результат макромолекулярних порушень, викликаних дією різних ендогенних і екзогенних речовин і токсичних продуктів метаболізму, включаючи вплив і оксидативного стресу, і вільних радикалів, а тривалість життя визначається швидкістю, з якою токсичні речовини видаляються з організму, і ефективністю виправлення пошкоджень.

Висновки

1. Встановлено статистично достовірне зниження рівня продуктів окиснювальної модифікації білків альдегідо- і кетонпохідних нейтрального характеру в основній групі від порівняльної.
2. Інтенсифікація процесів окиснювальної модифікації білків у довгожителів супроводжувалася збільшенням за альдегідо- і кетонпохідних основного характеру порівняно з особами зрілого віку.
3. Отримані результати можуть свідчити про краще функціонування в довгожителів захисних протирадикальних систем порівняно з особами зрілого віку.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні внеску спадкових та зовнішніх факторів у процес формування довголіття шляхом статистичних методів.

Література

1. Вплив унітіолу на окиснювальну модифікацію білків плазми крові та процеси пероксидації ліпідів мембран гепатоцитів щурів за умов інтоксикації хлоридом кадмію / Ю.І. Губський, О.В. Задоріна, Г.М. Ерстенюк [та ін.] // Совр. пробл. токсикол. – 2008. – № 2. – С. 70-73.
2. Глотов О.С. Генетический полиморфизм, мультифакториальные болезни и долголетие / О.С. Глотов, В.С. Баранов // Мед. генетика. – 2007. – Т. 6, № 4 (58). – С. 17-29.
3. Леоненко Н.С. Стан перекисного окислення ліпідів та окислювальної модифікації білків в організмі щурів при дії метсульфуронметилу в малих дозах / Н.С. Леоненко // Сучасні пробл. токсикол. – 2005. – № 4. – С. 53-57.
4. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 156-158.
5. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях / А.Г. Рябов, Ю.М. Азидов, И.Н. Пасечник [и др.] // Вестн. интенс. терапии. – 2002. – № 4. – С. 4-7.
6. Основные шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях (Огляд літератури) / Ю.І. Губський, І.Ф. Беленічев, С.І. Коваленко [та ін.] // Соврем. пробл. токсикол. – 2004. – № 2. – С. 8-15.
7. Ткачук С.С. Порівняльний аналіз впливу двобічної каротидної ішемії-реперфузії на стан окислювальної модифікації білків у структурах мозку дорослих та старих щурів / С.С. Ткачук, Т.І. Бойчук // Клін. та експерим. патол. – 2010. – Т. IX, № 4 (34). – С. 65-69.
8. Metabolic Gene Polymorphism Frequencies in Control Populations / S. Garte, L. Gaspari, A. Alexandrie [et al.] // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. – 2001. – Vol. 10. – P. 1239-1248.
9. Hallivel B. Neurological and Mental Disorders / B. Hallivel, L. Packer, L. Prilipko. – Berlin: Springer Verlag, 1992. – P. 21-40.
10. Wuttge D.M. T-cell recognition of lipid peroxidation products breacs tolerance to self proteins / D.M. Wuttge, M. Bruzelius, S. Stemme // Immunology. – 1999. – Vol. 98, № 2. – P. 273-279.

ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ ПРИКАРПАТЬЯ

Р.В. Козовой, А.М. Эрстенюк

Резюме. Проведено исследование продуктов окислительной модификации белков в сыворотке крови методом А.Ю. Дубининой в 60 долгожителей (90-102 года) и 30 здоровых лиц зрелого возраста (36-60 лет), в родословных которых не было долгожителей Ивано-Франковской области. Установлено статистически достоверное снижение уровня продуктов окислительной модификации белков альдегидо- и кетонородящих нейтрального характера в основной группе от сравнительной. Интенсификация процессов окислительных модификаций белков у долгожителей имела тенденцию к увеличению по альдегидо- и кетонородящих основного характера по сравнению с лицами зрелого возраста. Полученные результаты могут свидетельствовать о лучшем функционировании у долгожителей защитных противорадикальных систем по сравнению с лицами зрелого возраста.

Ключевые слова: долгожители, окислительной модификации белков.

INDICATORS OF PROTEIN OXIDATIVE MODIFICATION OF LONG LIVERS' BLOOD SERUM (PRECARPATHIAN REGION)

R.V. Kozoyi, H.M. Ersteniuk

Abstract. Products of protein oxidative modification (POM) in blood serum of 60 long livers (90-102 years old) and 30 healthy mature individuals having no long livers in their genealogy (36-60 years old) (Ivano-Frankivsk region) have been studied. Statistically significant reduction of the level of POM products of aldehyde and neutral ketone derivatives was found in the study group compared to the control one. The intensification of POM processes among long livers tended to increase by aldehyde and ketone derivatives of basic character compared to mature persons. These results may be indicative of antiradical protection better functioning in long livers compared to those in mature age.

Key words: long livers, protein oxidative modifications.

SHEE "National Medical University" (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. Р.С. Булик

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 76-78

Надійшла до редакції 18.10.2013 року

УДК 614.23:616-053.2:616.89-008.19

*О.К. Колоскова, Т.М. Білоус, В.В. Білоус***СИНДРОМ ЕМОЦІЙНОГО ВИГОРАННЯ У ЛІКАРІВ-ПЕДІАТРІВ,
ЯКІ ПРАЦЮЮТЬ НА РІЗНОМУ РІВНІ НАДАННЯ
МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Вивчали прояви синдрому емоційного вигорання у 50 лікарів-педіатрів різного рівня надання медичної допомоги. Відмічено, що формування симптомів «переживання психотравмуючих обставин» та емоційно-моральної дезорієнтації вірогідно залежало від кількості оглянутих хворих за робочий день ($r=0,3-0,4$, $p<0,05$), а симптом «психосоматичних і психовегетативних порушень» вірогідно корелював з відсутністю

окремого зручного робочого місця ($r=-0,5$, $p<0,001$). Для профілактики розвитку синдрому «емоційного вигорання» слід приділяти більше уваги психологічній підготовці студентів на додипломному етапі до майбутньої професійної діяльності з хворими.

Ключові слова: синдром емоційного вигорання, лікарі-педіатри.

Вступ. Синдром емоційного вигорання є досить розповсюдженою патологією, оскільки наразі практично будь-яка професійна діяльність потребує значних емоційних, розумових та практичних зусиль [2, 8]. За визначенням ВООЗ, синдром емоційного вигорання – це фізичне, емоційне або мотиваційне виснаження, яке характеризується порушенням продуктивності в роботі, втомою, безсонням, підвищеною схильністю до соматичних захворювань, а також вживанням алкоголю або інших психоактивних речовин для отримання тимчасового полегшення, що має тенденцію до розвитку фізичної залежності та (у багатьох випадках) суїцидальної поведінки [4].

Однією з професій зі значним ризиком виникнення синдрому емоційного вигорання є лікарська спеціальність, причому саме лікарі найбільше застосовують медикаментозні засоби для корекції свого емоційного стану [3, 6]. Часто стикаючись із негативними емоціями, постійно відповідальністю і потребою хворих в увазі і турботі, лікарі починають відчувати емоційне напруження, яке в подальшому може призводити до економії емоційної сфери чи виснаження [9]. Найчастіше лікар із синдромом емоційного вигорання починає «вимикати» власні емоції у відповідь на психотравмувальні впливи чи фактори, причому дані дії призводять до погіршення професійної діяльності.

Зовнішніми передумовами розвитку емоційного вигорання в лікарів є наявність хронічної напруженої психоемоційної діяльності, дестабілізуюча організація роботи, підвищений рівень відповідальності, низька соціальна оцінка значимості праці, девальвація професійної самооцінки в процесі накопичення лікарського досвіду, необхідність безперервного післядипломного розвитку, ефект «залишкової діяльності» (лікарська праця, як правило, не обмежується рамками безпосередньо робочого часу), несприятлива психологічна сфера професійної діяльності тощо. Внутрішніми чинниками розвитку синдрому емоційного вигорання є інтенсивність та стиль спілкування людини, відповідність її темпераменту виконуваній

роботі, спрямованість до екстра- чи інтравертованості [5]. Схильні до розвитку синдрому емоційного вигорання люди є емоційно холодними або виразно емоційно лабільними, які не здатні до чіткого, злагодженого та рівномірного розподілу свого робочого часу та професійних дій [7].

У дебюті свого розвитку синдром емоційного вигорання проявляється почуттям байдужості до хворих, підвищеною втомлюваністю, погіршенням професійних якостей, уваги та пам'яті, негативним ставленням до колег по роботі та хворих, невпевненістю в собі. У подальшому лікар може ставати відчуженим, ригідним у мисленні, буде уникати колег та пацієнтів, фізично і духовно дистанціюючись від них [10].

Виходячи із наведеного вище, вивчення тригерів формування та особливостей прояву синдрому емоційного вигорання серед лікарів є актуальним та перспективним для подальшого пошуку методів його профілактики розвитку в медичних працівників.

Мета дослідження. Вивчити особливості розвитку та проявів синдрому емоційного вигорання у лікарів-педіатрів, залежно від віднесення їх місця працевлаштування до різного рівня надання медичної допомоги.

Матеріал і методи. Проаналізовано результати опитування 50 лікарів-педіатрів Чернівецької області, з яких сформували три групи порівняння за рівнем надання медичної допомоги. До I групи увійшли 13 лікарів-педіатрів сільських лікарських амбулаторій та центральних районних лікарень [середній вік респондентів становив $(51,4\pm 3,62)$ років, частка чоловіків – 23,1 %, середній стаж роботи – $(25,8\pm 3,85)$ років]. До II групи потрапили 11 лікарів КМУ міської дитячої поліклініки [середній вік – $(44,4\pm 4,35)$ років, частка чоловіків – 18,2 %, середній стаж роботи – $(17,5\pm 4,25)$ років], а III групу сформували 26 лікарів-педіатрів ОДКЛ м. Чернівці [середній вік респондентів $(43,8\pm 2,11)$ років, частка чоловіків – 15,4 %, середній стаж роботи – $(19,5\pm 2,26)$ років]. При проведенні дослідження використана методика діагностики рівня «емоційного вигорання»

В.В. Бойка [1], за якою оцінювалися окремо симптоми кожної фази та сума балів за фази формування емоційного вигорання. Вважали, що симптом фази несформований при сумі балів менше 9, при сумі 10-19 балів симптом знаходився у стадії формування, та при сумі балів більше 20 – сформований. При сумі балів за фазу менше 36 оцінювали дану фазу як несформовану, при сумі балів 37-60 – у стадії формування та більше 60 балів – як сформовану фазу синдрому емоційного вигорання. Отримані результати дослідження аналізувалися за допомогою пакета програм «STATISTICA 7.0» StatSoft Inc. з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення.

Результати дослідження та їх обговорення.

Частка одружених (заміжніх) серед обстежених сягала в I групі респондентів 92,3 %, у II групі – 81,8 % та в III групі – 73,1 %; розлучених – 9,1 % у II групі та 15,4% – у III групі. Працівників, що мають дітей, було відповідно – 92,3 %, 81,8 % та 88,5 %.

Тривалість робочого дня в середньому становила $8,2 \pm 0,48$ години в I групі, $8,3 \pm 0,19$ години у II групі та $8,0 \pm 0,26$ години у III групі. Кількість хворих, яких працівники оглядали впродовж робочого дня, сягала в I групі опитаних ($18,6 \pm 2,84$) пацієнтів, у II групі – ($16,6 \pm 1,72$) пацієнтів та в III групі – ($15,96 \pm 1,64$) пацієнтів ($p > 0,05$), тобто лікарі первинної ланки медичної допомоги оглядають чи обстежують дещо більшу кількість пацієнтів упродовж робочого дня. Разом із тим, відсутність вірогідних відмінностей за середньою щоденною кількістю обстежуваних хворих свідчить, напевно, про більшу напруженість праці лікарів III групи, де рівень складності і тяжкості стану пацієнтів є набагато вищим.

Встановлено, що окремих робочий кабінет мали в I групі респондентів 53,8 %, у II групі – 81,8 % та в III групі – 84,6 % лікарів ($p > 0,05$). Водночас, достатню зручність робочого місця відмічали 30,8 % опитаних I групи, 18,2 % – у II групі та 23,1 % – у III групі ($p > 0,05$), тобто лише третя або четверта частина лікарів задоволена станом свого робочого місця.

Враховуючи, що одним із чинників розвитку емоційного вигорання є нерозуміння чи відсутність підтримки з боку керівництва, проаналізовано стосунки лікарів з керівниками свого медичного закладу. Виявлено, що на рівні первинної ланки медичної допомоги 76,9 % лікарів відчувають підтримку, 15,4 % – стверджують про нейтральний характер стосунків і 7,7 % респондентів відчувають тиск і нерозуміння з боку керівництва закладів. На рівні поліклініки 63,6 % лікарів відчувають підтримку з боку керівництва закладу, 9,1 % – оцінюють характер стосунків як нейтральний і 27,3 % відчувають тиск і нерозуміння. На рівні обласної дитячої лікарні відчувають підтримку 65,4 % лікарів, нейтральний характер стосунків підтверджують 23,1 % лікарів і 11,5 % респондентів відчувають тиск і нерозуміння з боку керівництва лікарні.

У табл. 1 представлені дані щодо формування синдрому емоційного вигорання в обстежених лікарів.

У табл. 1 представлені дані щодо формування синдрому емоційного вигорання в обстежених лікарів.

Таблиця 1

Оцінка складових синдрому емоційного вигорання за середньою кількістю балів у обстежених лікарів ($M \pm m$)

Складові синдрому емоційного вигорання	Середня кількість балів			p, НВ
	I група	II група	III група	
Переживання психотравмуючих обставин	13,15±2,05	13,9±2,60	10,9±1,53	НВ
Незадоволеність собою	6,2±0,98	5,4±1,11	6,2±1,14	НВ
«Загнаність у клітку»	5,8±1,66	12,4±3,17	5,7±0,78	II:III <0,05
Тривога і депресія	10,7±1,17	12,4±2,60	6,8±0,97	I:III <0,05
Фаза «напруження»	31,1±2,87	37,1±7,96	23,1±3,15	НВ
Неадекватне емоційне виборче реагування	15,1±2,87	9,9±2,52	9,7±1,72	НВ
Емоційно-моральна дезорієнтація	8,4±1,59	11,9±2,16	9,0±0,93	НВ
Розширення сфери економії емоцій	19,2±4,01	16,3±3,64	18,2±2,87	НВ
Редукція професійних обов'язків	13,6±2,30	13,2±2,59	7,4±0,98	I,II:III <0,05
Фаза «резистенція»	48,9±8,19	43,2±8,22	37,9±4,22	НВ
Емоційний дефіцит	6,0±1,15	6,4±2,10	8,6±1,18	НВ
Емоційна відстороненість	9,1±1,68	7,0±1,15	5,8±0,77	НВ
Особистісна відстороненість (деперсоналізація)	10,2±2,67	7,1±1,16	6,8±1,71	НВ
Психосоматичні і психовегетативні порушення	13,3±2,04	8,5±1,87	8,5±1,72	НВ
Фаза «виснаження»	31,1±4,86	24,0±4,39	22,5±3,60	НВ

Примітка. НВ – немає вірогідних відмінностей

Таблиця 2

Частка лікарів зі сформованим симптомом чи фазою синдрому емоційного вигорання

Складові синдрому емоційного вигорання	Частка лікарів зі сформованим симптомом чи фазою, %			p, НВ
	I група	II група	III група	
Переживання психотравмуючих обставин	23,1	36,4	19,2	НВ
Незадоволеність собою	0	0	3,8	НВ
«Загнаність у клітку»	0	18,2	0	НВ
Тривога і депресія	0	18,2	0	НВ
Фаза «напруження»	0	18,2	7,7	НВ
Неадекватне емоційне виборче реагування	30,8	9,1	11,5	НВ
Емоційно-моральна дезорієнтація	0	9,1	0	НВ
Розширення сфери економії емоцій	46,1	36,4	42,3	НВ
Редукція професійних обов'язків	23,1	27,3	0	I,II:III <0,05
Фаза «резистенція»	30,8	27,3	11,5	НВ
Емоційний дефіцит	0	0	0	НВ
Емоційна відстороненість	7,7	0	0	НВ
Особистісна відстороненість (деперсоналізація)	7,7	0	3,8	НВ
Психосоматичні і психовегетативні порушення	23,1	9,1	7,7	НВ
Фаза «виснаження»	15,4	0	3,8	НВ

Примітка. НВ – немає вірогідних відмінностей

Відмічено, що в представників I групи порівняно з лікарями III групи зі складових фази «напруження» вірогідно частіше формувалася симптом «тривоги та депресії», який характеризується розчаруванням у собі та обраній професії, місці роботи. У лікарів II групи вірогідно частіше за представників III групи спостерігався симптом «загнаності в клітку» (стан інтелектуально-емоційного «затору» та бажання швидшого завершення робочого часу), який частіше розвивався за відсутності розуміння та підтримки з боку керівництва закладу ($r=0,4$, $p=0,01$).

Слід зазначити, що в респондентів на первинному та вторинному рівні надання медичної допомоги з фази «резистенції» вірогідно частіше виявлявся симптом «редукції професійних обов'язків» (спрощення чи неповне виконання професійних обов'язків, які вимагають емоційних витрат).

З фази «виснаження» у лікарів I групи порівняно з іншими групами дещо частіше спостерігалися симптоми відстороненості, зокрема, емоційної (майже повне виключення емоцій зі сфери діяльності, відсутність хвилювання, емоційного відгуку на роботі) та особистісної відстороненості (повна чи часткова втрата інтересу людини до людини, суб'єкта професійної діяльності, відчуття обтяження при спілкуванні, присутності пацієнтів і колег по роботі). Разом із тим, симптом емоційної відстороненості частіше розвивався в лікарів з невеликим стажем роботи ($r=-0,3$, $p<0,05$), що свідчить про неналежну психологічну підготовку молодих лікарів під час навчання до майбутньої роботи з пацієнтами.

У таблиці 2 наведена оцінка частоти реєстрації в обстежених лікарів синдрому емоційного вигорання.

Виявлено, що зі складових фази «напруження» у всіх опитаних лікарів найчастіше відмічалася формування симптому «переживання психотравмуючих обставин», тобто людина стає роздратованою, постійно невдоволеною ситуацією на роботі, причому формування даного симптому залежить від кількості оглянутих хворих за робочий день ($r=0,3$, $p<0,05$).

З фази «резистенції» найбільш характерним виявився симптом «розширення сфери економії емоцій», коли людина намагається обмежити емоційну сферу поза професійною діяльністю, однак зазвичай зривається вдома на членах своєї родини. Водночас, слід звернути увагу, що в представників II групи дещо частіше спостерігався симптом емоційно-моральної дезорієнтації, який проявляється неадекватною реакцією на колег по роботі та пацієнтів з їх поділом на «добрих» та «поганих». Поряд із цим, розвиток емоційно-моральної дезорієнтації вірогідно корелював із кількістю оглянутих хворих упродовж робочого дня ($r=0,4$, $p=0,02$). Виявлено, що симптом «редукції професійних обов'язків» сформований у четвертій частині лікарів-педіатрів I та II групи порівняння, тобто саме ці робітники дають спрощені консультації пацієнтам, не пояснюють особливості лікування чи дії ліків тощо.

З фази «виснаження» в усій когорті обстежених лікарів зі сформованих симптомів переважав симптом «психосоматичних і психовегетативних порушень», коли в лікарів лише при думці про роботу чи колег погіршується настрій, виникають безсоння, судинні реакції, загострення хронічних захворювань, причому розвиток даного симптому вірогідно корелював з відсутністю окремого зручного робочого місця ($r=-0,5$, $p<0,001$).

Висновки

Синдром «емоційного вигорання» лікарів-педіатрів найбільш виражений на первинній ланці охорони здоров'я, що свідчить про необхідність реформування системи надання медичної допомоги дитячому населенню, оскільки майже кожен третій лікар, який працює в сільській місцевості чи міській дитячій поліклініці, працює з економією емоційної сфери.

Враховуючи, що в лікарів-педіатрів із невеликим стажем роботи спостерігається симптом емоційної відстороненості, слід приділяти більше уваги психологічній підготовці студентів на додипломному етапі до майбутньої професійної діяльності з хворими.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні профілактичних та лікувальних заходів при синдромі емоційного вигорання у лікарів-педіатрів та застосування освітніх програм з підвищення переносимості професійного стресу.

Література

1. Бойко В.В. Энергия эмоций. – 2-е изд., доп. и перераб. / В.В. Бойко. – СПб.: Питер, 2004. – 474 с.

2. Водопьянова Н.Е. Синдром выгорания: диагностика и профилактика / Н.Е. Водопьянова, Е.С. Старченкова. – СПб.: Питер, 2005. – 336 с.
3. Косарев В.В. Неврозы у медицинских работников / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Здоров'я України. – 2011. – № 1. – С. 49.
4. Малец Л. Внимание: „выгорание” / Л. Малец // Персонал. – 2000. – № 2. – С. 99-102.
5. Митченко Л.Э. Исследование факторов эмоционального выгорания педагогов / Л.Э. Митченко. – Тюмень, 2003. – 72 с.
6. Пастрик Т.В. Психологические особенности эмоционального выгорания в деятельности врачей скорой помощи / Т.В. Пастрик // Психол. перспективы. – 2011. – Вып. 17. – С. 186-192.
7. Сидоров П.П. Введение в клиническую психологию: в 2-х т. / П.П. Сидоров, А.В. Парняков. – М., 2000. – Т. 2. – 381 с.
8. Скугаревская М.М. Синдром эмоционального выгорания / М.М. Скугаревская // Мед. новости. – 2002. – № 7. – С. 3-9.
9. Судакова О.С. Специфика развития синдрома эмоционального выгорания у врачей-онкологов / О.С. Судакова // Мед. психология. – 2012. – № 4. – С. 92-96.
10. Хорошкина Е. Профессиональное "выгорание" специалистов / Е. Хорошкина // Отдел кадров. – 2005. – № 5. – С. 3-5.

СИНДРОМ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ У ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ, КОТОРЫЕ РАБОТАЮТ НА РАЗНОМ УРОВНЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ

Е.К. Колоскова, Т.М. Белоус, В.В. Белоус

Резюме. Изучали проявления синдрома эмоционального выгорания у 50 врачей-педиатров разного уровня оказания медицинской помощи детям и подросткам. Отмечено, что формирование симптомов «переживания психотравмирующих обстоятельств» и эмоционально-моральной дезориентации достоверно зависело от количества осмотренных больных на протяжении рабочего дня ($r=0,3-0,4$, $p<0,05$), а симптом «психосоматических и психовегетативных нарушений» достоверно коррелировал с отсутствием отдельного удобного рабочего места ($r=-0,5$, $p<0,001$). Для профилактики развития синдрома «эмоционального выгорания» следует уделять больше внимания психологической подготовке студентов на додипломном этапе к будущей профессиональной деятельности с больными.

Ключевые слова: синдром эмоционального выгорания, врачи-педиатры.

BURNOUT SYNDROME AMONG PEDIATRICIANS WHO WORK AT DIFFERENT LEVELS OF MEDICAL CARE FOR CHILDREN

O.K. Koloskova, T.M. Bilous, V.V. Bilous

Abstract. We studied the manifestations of emotional burnout in 50 pediatricians of different levels of medical care for children and adolescents. It was noted that the formation of symptoms of "experiencing psychotraumatic circumstances" and emotional-moral disorientation depended significantly on the number of patients examined during the day ($r=0,3-0,4$, $p<0,05$), and the symptom of "psychosomatic and psycho-vegetative disorders" correlated a lot with the absence of a separate comfortable workplace ($r=-0,5$, $p<0,001$). In order to prevent the development of the syndrome of "burnout" more attention should be paid to the psychological preparation of students for their future professional activity with patients.

Key words: emotional burnout syndrome, pediatricians.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. М.П. Тимофієва

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 79-82

Надійшла до редакції 20.09.2013 року

УДК 611.813.8(083.75):613/956:612/014/5:575

Т.С. Комшук, *Н.М. Кучер

РОЛЬ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЇ У ВИВЧЕННІ СТАТЕВО-ВІКОВИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЛІКВОРНОЇ СИСТЕМИ В ДІТЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
*Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Чернівці

Резюме. Проведено ехоенцефалографічне дослідження лікворної системи головного мозку в дітей пубертатного віку. Відмінності в показниках ЕХО-ЕГ у різних вікових групах (12-14 років) та за статтю не ви-

явлені. Більшість вищевказаних показників виявилися статистично недостовірними.

Ключові слова: головний мозок, лікворна система, ехоенцефалографія.

Вступ. Нове спрямування у сучасній морфології, яке повинно впродовж певного проміжку часу переглянути морфометричні показники органів залежно від статі, – анатомія живої людини. Ці параметри є предметом дослідження і як еквівалент анатомічної норми вкрай необхідні під час оцінки ступеня вираження тих чи інших патологічних змін [3, 5, 6].

Опис основних етапів розвитку бічних шлуночків головного мозку в постнатальному онтогенезі в роботах морфометричного спрямування є фрагментарним і практично не висвітлює цієї проблеми у віковому аспекті [4].

Ехоенцефалографія (ЕХО-ЕГ) – діагностичне обстеження головного мозку при внутрішньочерепних ураженнях, засноване на ультразвуковій локації. Це одна з ефективних, простих методик обстеження хворих, особливо на етапах надання швидкої, невідкладної допомоги, при постановці попереднього діагнозу, скринінгових обстеженнях і в повсякденних умовах практичної охорони здоров'я. При дослідженні повністю виключається можливість отримання травми тканин організму. ЕХО-ЕГ не має протипоказань, проста в застосуванні, високоінформативна [2,7].

Мета дослідження. Вивчити статеві-вікові відмінності лікворної системи головного мозку в дітей віком 12-14 років, які мешкають у Чернівецькій області.

Матеріал і методи. Проведено дослідження лікворної системи методом ЕХО-ЕГ 812 дітям ві-

ком від одного до 18 років, які мешкають у Чернівецькій області та зверталися в ОДКЛ м. Чернівці впродовж 2010 року, виділено 73 дитини пубертатного віку із нормальними показниками ЕХО-ЕГ, із них 45 дітей було жіночої статі та 28 – чоловічої.

Дослідження головного мозку проводили за стандартною ЕХО-ЕГ ультразвуковою методикою [2] за допомогою комплексу для ехоенцефалографічних та доплерографічних досліджень «Сономед-315» фірми «Спектрмед» (Росія) у вертикальному сидячому положенні пацієнта. Аналіз отриманих результатів проведено в пакеті «STATISTICA 5,5» (з використанням непараметричних методів) [1].

Проведені нами дослідження не заперечують біоетичним нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням ВООЗ та законам України.

Результати дослідження та їх обговорення. Перший показник, який ми отримуємо за допомогою ЕХО-ЕГ, – це відстань до кінцевого комплексу справа та зліва (мм), яка в досліджуваних дітей була однаковою як справа так і зліва, і дещо відрізнялася в різних вікових групах (рис. 1).

При аналізі даних відстані до кінцевого комплексу між хлопчиками та дівчатками пубертатного віку не встановлено достовірної різниці показників між ними у всіх вікових групах.

Відстань до М-ехо комплексу – це показник, який віддзеркалює стан прозорості перегородки,

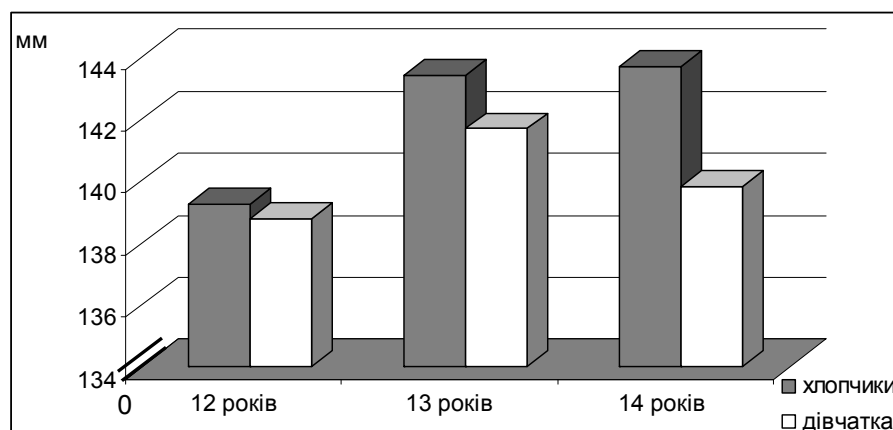


Рис. 1. Відстань до кінцевого комплексу залежно від віку та статі

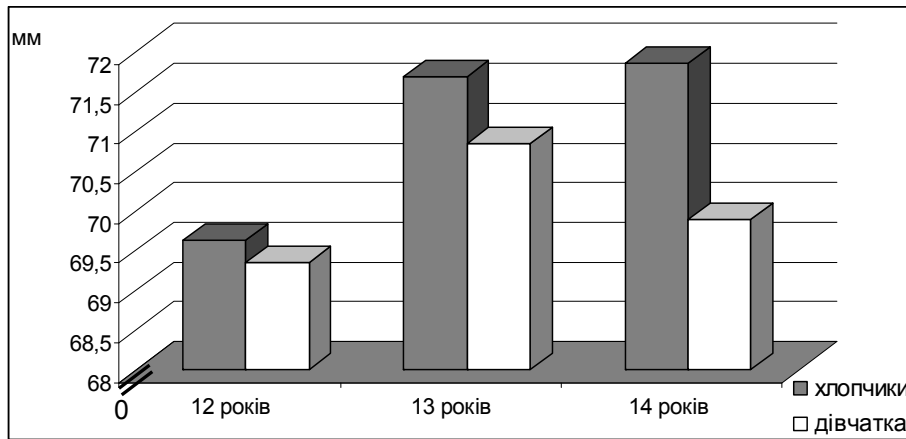


Рис. 2. Статеві-вікові відмінності відстані до М-ехо комплексу

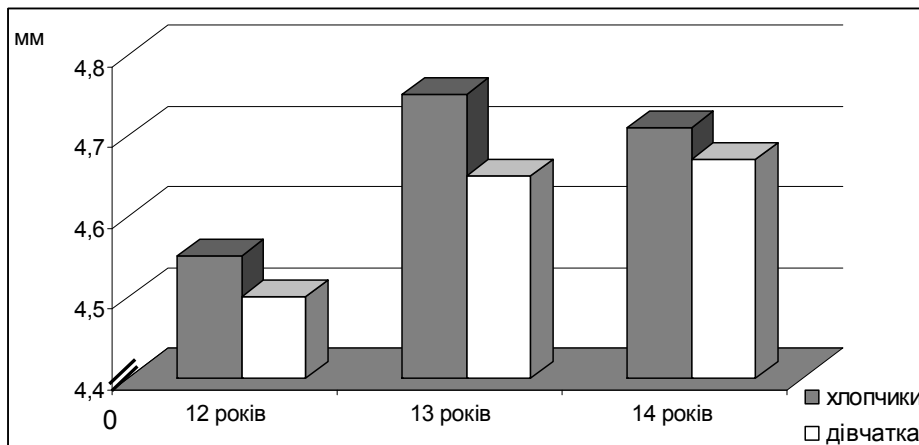


Рис. 3. Статеві-вікові відмінності відстані до М-ехо комплексу

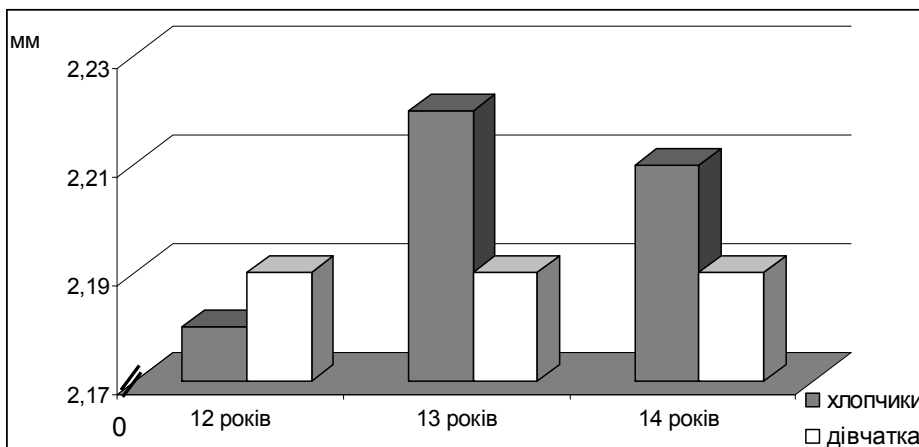


Рис. 4. Індекс мозкового плаща у юнаків та дівчат постпубертатного віку

стінок третього шлуночка та епіфіза й в обстежених нами дітей справа і зліва був однаковим, що характерно для нормальної ЕХО-ЕГ.

Аналізуючи дані відстані до М-ехо комплексу, що представлені на рис. 2, нами не виявлено достовірних відмінностей даного показника за статтю та в різних вікових групах.

При проведенні ЕХО-ЕГ зміщення серединних структур не виявлено у всіх досліджуваних дітей, що вказувало на відсутність об'ємних утворень у головному мозку. Форма сигналу М-ехо на всіх представлених ехограмах мала гост-

ропікову конфігурацію, що відповідало віковій нормі.

Розміри III шлуночка мозку виміряно за допомогою показника М-ехо у різних статеві-вікових групах, результати чого представлені на рис. 3.

При порівнянні величини III шлуночка в різних вікових групах та між хлопчиками і дівчатками достовірної різниці не виявлено.

Результати аналізу індексу мозкового плаща (ІМП), який показує величину бічних шлуночків, представлені на рис. 4.

ІМП вірогідно відрізнявся у дівчаток та хлопчиків 17 років, в інших вікових групах вірогідної різниці між показниками не виявлено.

За допомогою ЕХО-ЕГ визначають показник "пульсації", для виявлення внутрішньочерепної гіпертензії. У всіх обстежених дітей пульсація не перевищувала 20 %, що є показником норми.

Висновок

Прижиттєва ЕХО-ЕГ лікворної системи головного мозку дітей пубертатного віку не виявила статистично значимих відмінностей за статтю та віком структур головного мозку.

Перспективи подальших досліджень полягають в аналізі даних показників залежно від типу тілобудови обстежених та їх краніометричних показників.

Література

1. Гланц С. Медико-біологічна статистика; пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. Иванов Л.Б. Эхоэнцефалоскопия в клинической практике (методические рекомендации) / Л.Б. Иванов, Т.П. Ермолаева, Ю.Ф. Сахно. – М., 2001. – 43 с.

3. Колесник В.В. Бічні шлуночки головного мозку в онтогенезі людини: сучасні погляди та перспективи дослідження / В.В. Колесник, І.Ю. Олійник // Вісн.морфол. – 2011. – Т. 17, № 2. – С. 415-420.
4. Колесник В.В. Індивідуально-типологічні особливості розмірів бічних шлуночків головного мозку у чоловіків зрілого віку / В.В. Колесник: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. [“Роль та місце медицини: вимоги часу”], Львів, 15-16 червня 2012 р. – Львів: ГО "Львівська медична спільнота", 2012. – С. 59-63.
5. Косоуров А.К. Возможности магнитно-резонансной томографии в морфологических исследованиях / А.К. Косоуров, Г.Д. Рохлин, И.А. Благова // Морфология. – 1999. – Т. 115, № 2. – С. 59-65.
6. Мороз В.М. Вікові та статеві особливості показників центральної гемодинаміки у дівчат і хлопців юнацького віку / В.М. Мороз, І.В. Гунас, Л.А. Сарафінюк // Biomedical and biosocial anthropology. – 2008. – № 10. – С. 92-96.
7. Решетілова Н.Б. Особливості будови, форми третього шлуночка головного мозку у плодів четвертого місяця внутрішньоутробного розвитку / Н.Б. Решетілова, Т.І. Туліка, Л.І. Ковальчук // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2006. – Т. 9, № 3, ч. 3. – С. 153-155.

РОЛЬ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ В ИЗУЧЕНИИ ПОЛОВЫХ И ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИКВОРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА

*Т.С. Комшук, *Н.М. Кучер*

Резюме. Проведено эхоэнцефалографическое исследование ликворной системы головного мозга у детей пубертатного возраста. Различия в показателях ЭХО-ЭГ в разных возрастных группах (12-14 лет) и по полу не обнаружены. Большинство вышеуказанных показателей оказались статистически недостоверными.

Ключевые слова: головной мозг, ликворная система, эхоэнцефалография.

THE ROLE OF ELECTROENCEPHALOGRAPHY IN THE STUDY OF SEXUAL AND AGE CHARACTERISTICS OF LIQUOR SYSTEM IN PUBERTY AGE CHILDREN

*T.S. Komshuk, *N.M. Kucher*

Abstract. Echoencephalographic examination of the brain liquor system in puberty age children has been carried out. There were no differences between the findings in age (12-14 years) or sexual groups. Most of the above mentioned findings proved to be statistically false.

Key words: the brain, echoencephalography, liquor system.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
*Regional Clinical Hospital (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Хмара

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 83-85

Надійшла до редакції 30.10.2013 року

УДК 616.329-031.63-002-06:616.379-008.64]-008.8-085

Ю.В. Коханюк

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕРИТРОЦИТІВ, ПРОТЕІНАЗО-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та цукровий діабет типу 2 вивчено ефективність комплексної терапії інгібітором протонної помпи, пепсаном та кверцетином. Встановлено вірогідне усунення порушень структурно-функціонального стану

еритроцитів на тлі зниження протеолітичної та фібринолітичної активностей крові в динаміці лікування.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, цукровий діабет типу 2, протеоліз, фібриноліз, еритроцит, пепсан, кверцетин.

Вступ. Відомо, що при захворюваннях травного каналу порушується система мікроциркуляції. Важливе місце в підтриманні належної мікроциркуляції слизової оболонки посідають еритроцити (Ер), які здійснюють транспорт кисню та біологічно активних речовин до клітин, чим забезпечується тканинний гомеостаз. В умовах тривалої декомпенсації глікемії у хворих на цукровий діабет (ЦД) зменшується кількість Ер, що циркулюють у крові, знижується їхня спроможність відновлювати в повному обсязі структуру клітинної мембрани. У свою чергу, зменшення кількості Ер, їх старіння, зниження здатності до деформації супроводжується підвищенням в'язкості крові, формуванням мікроциркуляторного блоку, розвитком гіпоксії тканин та глибокими порушеннями процесів обміну речовин [2, 3, 5].

Протеолітичні ферменти та їх інгібітори беруть участь у підтриманні гомеостазу організму, згортанні крові, обміні речовин, запаленні та травленні. Активація протеолізу розглядається як реакція організму на пошкодження і призводить до порушення резистентності слизової оболонки травного каналу. А стан протеолізу залежить від специфічних білків-інгібіторів, які інактивують протеолітичні ферменти [1, 4, 6].

Водночас протеоліз лежить в основі таких життєво важливих фізіологічних процесів, як згортання крові, фібриноліз, регуляція кров'яного тиску та ін. Ураження епітеліальних та ендотеліальних клітин слизової оболонки травного каналу внаслідок зростання протеолітичної активності плазми крові супроводжується активацією коагуляційної та тромбоцитарної ланок гемостазу, що призводить до порушення реологічних властивостей крові [4, 8].

Отже, пошук невідомих раніше механізмів розвитку та прогресування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у хворих на ЦД типу 2, а також способів ефективної корекції встановлених порушень є актуальним.

Мета дослідження. Вивчити ефективність застосування пепсану та кверцетину щодо їх впливу на показники фібринолізу, протеолізу та

структурно-функціональних властивостей еритроцитів у хворих на ГЕРХ, поєднану з ЦД типу 2.

Матеріал і методи. Дослідження проведені у 85 осіб віком від 33 до 76 років, хворих на ГЕРХ, поєднану з ЦД типу 2 (47 чоловіків і 65 жінок). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку, в яких на момент обстеження не виявлено гострої патології та загострення хронічних захворювань.

Верифікація діагнозу ЦД проводилася на підставі анамнезу, результатів комплексу загальноприйнятих клінічно-лабораторних та інструментальних методів дослідження. Критерієм виключення з дослідження була наявність декомпенсованого ЦД з тяжким перебігом захворювання. Діагноз ГЕРХ встановлювали згідно з Лос-Анджелеською класифікацією (1994), керуючись рекомендаціями Генвальського (1997) та Монреальського (2005) консенсусів – на підставі суб'єктивних симптомів, ендоскопічних критеріїв, інтраєзофагеальної рН-метрії.

Для порівняння результатів лікування були сформовані наступні групи пацієнтів, однорідних за віком та статтю: 1-ша група – сім хворих на ерозивну ГЕРХ (ЕГЕРХ), які приймали базисну терапію ГЕРХ (ШП – омепразол у дозі 20 мг/добу); 2-га група – 13 хворих на ЕГЕРХ, які на тлі базисної терапії отримували пепсан по 1 капсулі 4 рази на добу; 3-тя група – дев'ять хворих на ЕГЕРХ, які додатково до стандартного лікування отримували пепсан по 1 капсулі 4 рази на добу та кверцетин по 0,04 г на ½ склянки води 2 рази на добу за 30 хв до їди; 4-та група – 14 хворих на неерозивну ГЕРХ (НГЕРХ), яким була призначена базисна терапія; 5-та група – 22 хворих на НГЕРХ, які на тлі базисної терапії отримували пепсан по 1 капсулі 4 рази на добу; 6-та група – 20 хворих на НГЕРХ, які додатково до стандартного лікування отримували пепсан по 1 капсулі 4 рази на добу та кверцетин по 0,04 г на ½ склянки води 2 рази на добу за 30 хв до їди. Здорові особи склали 7-му (контрольну) групу. Тривалість лікування у всіх групах становила 28 днів.

Морфофункціональний стан еритроцитів оцінювали за допомогою фільтраційних методів.

Індекс деформабельності еритроцитів (ІДЕ) визначали методом З.Д. Федорової, М.О. Котовщикової у модифікації М.Ю. Коломойця, В.М. Ходоровського. Відносно в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС) досліджували за методом О.Ф. Пирогової, В.Д. Джорджикія в модифікації З.Д.Федорової, М.О. Котовщикової. Стан протеїназо-інгібіторної системи крові визначали за методом К.Н. Веремеєнко із співавт. за лізисом азоальбуміну (ЛАА) (розпад низькомолекулярних білків), азоказеїну (ЛАК) (деградація високомолекулярних білків) та азоколу (ЛК) (лізис колагену) та вмістом α_2 -макроглобуліну ("Даниш Ltd.", Львів). Стан ферментативного та неферментативного фібринолізу у плазмі крові вивчали за допомогою набору реактивів фірми "Даниш Ltd." (Львів) за методами Н. Тица. Статистичну обробку результатів дослідження проводили із використанням параметричних методів варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення.

Дані, наведені в табл. 1, 2, демонструють наявність порушень морфофункціонального стану еритроцитів у всіх обстежених. Зокрема, у хворих на ЕГЕРХ та ЦД типу 2 показник ІДЕ зменшувався на 20,0 % ($p<0,05$), тоді як у пацієнтів з НГЕРХ та ЦД типу 2 виявлено зниження значе-

ного показника на 13,7 % ($p<0,05$) за вірогідних відмінностей порівняно з ПЗО та між собою. ВВЕС у даних хворих була збільшена на 23,1% ($p<0,05$) та на 11,5% ($p<0,05$) порівняно з контрольною групою та між собою.

Зниження ІДЕ є відображенням підвищення ригідності мембран Ер, що при гіперглікемії може поглиблювати резистентність Ер до глюкози та зумовити оклюзію капілярного русла, підвищуючи в'язкість крові, а це спричинює порушення в системі мікроциркуляції. Збільшення в'язкості крові призводить до погіршення кровопостачання та сприяє наростанню мікроциркуляторної гіпоксії, спричинюючи трофічні розлади в слизовій оболонці гастродуоденальної зони [5].

Комплексне лікування із залученням пепсану та кверцетину у хворих на ГЕРХ та ЦД типу 2 сприяло вірогідно більш високому ступеню збільшення (на 22,0 % ($p<0,05$) у 3-й групі, на 16,5 % ($p<0,05$) у 6-й групі) та нормалізації показника ІДЕ відносно даних до лікування, більш суттєвому зниженню показника ВВЕС (на 16,4 % ($p<0,05$) та на 12,5 % ($p<0,05$) відповідно) у динаміці лікування на відміну від 1-ї та 4-ї груп, де ІДЕ достовірно збільшувався на 10,8 % ($p<0,05$) та з тенденцією до збільшення на 6,7 % ($p>0,05$), а ВВЕС знижувалась на 12,1 % ($p<0,05$) та на

Таблиця 1

Показники структурно-функціональних властивостей еритроцитів, протеїназо-інгібіторної системи крові та інтенсивності фібринолізу у хворих на ерозивну гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із супровідним цукровим діабетом типу 2 у динаміці лікування, (M \pm m)

Показники	Групи обстежених						
	Базисна терапія (група 1), n=7		Базисна терапія + пепсан (група 2), n=13		Базисна терапія + пепсан+кверцетин (група 3), n=9		ПЗО (група 7), n=20
	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	
ІДЕ, %	28,72 \pm 0,80 *	31,82 \pm 0,94 */ **/***/#	28,76 \pm 0,59 *	34,53 \pm 0,49 */**	28,99 \pm 0,34 *	35,35 \pm 0,74 **	36,04 \pm 0,37
ВВЕС, у.о.	1,65 \pm 0,06 *	1,45 \pm 0,03 */ **/***/#	1,58 \pm 0,06 *	1,36 \pm 0,02 **	1,59 \pm 0,06 *	1,33 \pm 0,03 **	1,30 \pm 0,02
Лізис азоальбуміну, Е440/мл/год	2,49 \pm 0,26 *	1,85 \pm 0,11 */***/#	2,44 \pm 0,24 *	1,43 \pm 0,09 **	2,44 \pm 0,32 *	1,25 \pm 0,10 **	1,19 \pm 0,16
Лізис азоказеїну, Е440/мл/год	3,06 \pm 0,43 *	2,63 \pm 0,18 */***/#	2,99 \pm 0,34 *	2,11 \pm 0,12 */**	3,02 \pm 0,31 *	1,80 \pm 0,22 **	1,68 \pm 0,13
Лізис азоколу, Е440/мл/год	1,40 \pm 0,09 *	1,23 \pm 0,10 */***/#	1,43 \pm 0,21 *	0,98 \pm 0,07 */**	1,40 \pm 0,19 *	0,82 \pm 0,08 **	0,78 \pm 0,06
α_2 - МГ мкмоль/л	0,45 \pm 0,04 *	0,49 \pm 0,06 *	0,45 \pm 0,03 *	0,56 \pm 0,04 **	0,44 \pm 0,03 *	0,59 \pm 0,05 **	0,59 \pm 0,03
СФА Е440/мл/год	1,74 \pm 0,10 *	1,58 \pm 0,04 */***/#	1,76 \pm 0,09 *	1,37 \pm 0,05 **	1,72 \pm 0,10 *	1,29 \pm 0,09 **	1,30 \pm 0,08
НФА Е440/мл/год	0,69 \pm 0,04 *	0,62 \pm 0,03 *	0,70 \pm 0,07 *	0,54 \pm 0,03 **	0,71 \pm 0,08 *	0,51 \pm 0,05 **	0,53 \pm 0,04
ФФА Е440/мл/год	1,05 \pm 0,05 *	0,96 \pm 0,04 #	1,06 \pm 0,08 *	0,83 \pm 0,05 **	1,01 \pm 0,07 *	0,78 \pm 0,05 **	0,77 \pm 0,06

Примітка. * – різниця вірогідна щодо показників у ПЗО ($p<0,05$); ** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p<0,05$); *** – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих, де до базисного лікування додано пепсан ($p<0,05$); # – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих, де до базисного лікування додано пепсан та кверцетин ($p<0,05$)

Таблиця 2

Показники структурно-функціональних властивостей еритроцитів, протеїназо-інгібіторної системи крові та інтенсивності фібринолізу у хворих на неерозивну гастроезофагеальну рефлюксну хворобу із супровідним цукровим діабетом типу 2 у динаміці лікування, (M±m)

Показники	Групи обстежених						
	Базисна терапія (група 4), n=14		Базисна терапія + пепсан (група 5), n=22		Базисна терапія + пепсан+кверцетин (група 6), n=20		ПЗО (група 7), n=20
	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	
ЦДЕ, %	30,97±0,66 *	33,05±0,87 **/**/#	30,85±0,42 *	36,23±0,63 **	31,52±0,44 *	36,72±0,61 **	36,04±0,37
ВВЕС, у.о.	1,45±0,03 *	1,35±0,02 **/**/#	1,46±0,05 *	1,28±0,02 **	1,44±0,03 *	1,26±0,02 **	1,30±0,02
Лізіс азоальбуміну, E ₄₄₀ /мл/год	1,70±0,11 *	1,48±0,08 **/**/#	1,69±0,09 *	1,25±0,07 **	1,73±0,11 *	1,17±0,09 **	1,19±0,16
Лізіс азоказеїну, E ₄₄₀ /мл/год	2,32±0,25 *	2,00±0,11 #	2,34±0,20 *	1,81±0,07 **	2,25±0,21 *	1,66±0,10 **	1,68±0,13
Лізіс азоколу, E ₄₄₀ /мл/год	1,04±0,06 *	0,97±0,06 **/**/#	1,10±0,13 *	0,80±0,05 **	1,04±0,09 *	0,75±0,05 **	0,78±0,06
α ₂ -МГ мкмоль/л	0,54±0,05	0,57±0,04	0,55±0,04	0,59±0,03	0,55±0,02	0,64±0,03 **	0,59±0,03
СФА E ₄₄₀ /мл/год	1,55±0,08 *	1,40±0,06 **/**/#	1,54±0,07 *	1,22±0,06 **	1,53±0,08 *	1,20±0,07 **	1,30±0,08
НФА E ₄₄₀ /мл/год	0,61±0,04	0,53±0,04	0,60±0,05	0,50±0,03	0,62±0,04	0,49±0,03 **	0,53±0,04
ФФА E ₄₄₀ /мл/год	0,94±0,04 *	0,87±0,04 **/**/#	0,94±0,06 *	0,72±0,04 **	0,91±0,07	0,71±0,06 **	0,77±0,06

Примітка. * – різниця вірогідна щодо показників у ПЗО (p<0,05); ** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (p<0,05); *** – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих, де до базисного лікування додано пепсан (p<0,05); # – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих, де до базисного лікування додано пепсан та кверцетин (p<0,05)

6,9 % (p<0,05), вірогідно відрізняючись від показників до лікування. Достовірна різниця спостерігалась між 1-ю і 2-ю, 1-ю і 3-ю, 4-ю і 5-ю та 4-ю і 6-ю групами [11].

При аналізі показників протеїназо-інгібіторної системи крові були отримані такі дані (табл. 1, 2). Перш за все у хворих на ЕГЕРХ та ЦД типу 2 слід відзначити істотно підвищену інтенсивність лізису дрібнодисперсних білків – у 2,1 раза (p<0,05), великодисперсних білків та колагену – в 1,8 раза (p<0,05) порівняно з ПЗО.

Водночас, у хворих на НГЕРХ та ЦД типу 2 встановлено збільшення ЛАА в 1,4 раза (p<0,05), ЛАК – в 1,4 раза (p<0,05) та ЛК – в 1,4 раза (p<0,05) порівняно з контрольною групою, із наявністю вірогідної міжгрупової різниці.

Відомо, що виявлена надлишкова активація протеолізу може призвести до загибелі клітин та розвитку істотних функціональних та органічних змін з боку стравоходу.

Також виявлено зменшення концентрації α₂-МГ при ГЕРХ та ЦД типу 2, а саме в обстежених з ЕГЕРХ – на 25,0 % (p<0,05), у пацієнтів з НГЕРХ спостерігалась лише тенденція до зниження зазначеного показника на 8,3 % (p>0,05) із наявністю вірогідної різниці між групами (p<0,05). Дані літе-

ратури свідчать, що зі збільшенням тривалості захворювання на ЦД (більше п'яти років), активність інгібіторів протеолізу поступово зменшується, що свідчить про зниження компенсаторних можливостей організму. Це підтверджують результати наших досліджень, тому що середня тривалість захворювання на ЦД у обстежених осіб перевищувала п'ять років [1, 6, 10].

Вивчення протеолітичної активності в пацієнтів через місяць від початку лікування показало, що терапія з ізольованим призначенням інгібітора протонної помпи недостатньо корегує інтенсивність лізису низько- та високомолекулярних білків плазми крові, що, у свою чергу, може спричинити персистування запальних та ерозивних змін слизової оболонки стравоходу. Так, у хворих 1-ї групи рівень ЛАА вірогідно знизився на 25,7 % (p<0,05) і відзначалась тенденція до зниження показників ЛАК – на 14,1 % (p>0,05) та ЛК – на 12,1 % (p>0,05), відносно даних до лікування; в обстежених 4-ї групи суттєвого зменшення не відзначалось (12,9 % (p>0,05), 13,8 % (p>0,05) та 6,7 % (p>0,05)) відповідно. Додаткове включення пепсану та кверцетину до комплексу лікування сприяло вірогідному зниженню ЛАА, ЛАК та ЛК у плазмі крові у хворих на ЕГЕРХ на 48,8, 40,4 і 41,4 %

($p < 0,05$), та в пацієнтів із НГЕРХ – на 32,4, 26,2 і 27,9 % ($p < 0,05$) відповідно порівняно з показниками до лікування та були достовірно нижчими, ніж у групах, яким призначалася лише базисна терапія. Застосування пепсану також призвело до вірогідного зниження інтенсивності плазмових протеїназ ($p < 0,05$), відносно даних до лікування та показників у пацієнтів, яким призначали лише базисну терапію [7, 9, 11].

При дослідженні впливу лікування на вміст інгібіторів протеолізу було встановлено вірогідне зростання вмісту α_2 -МГ у пацієнтів 2-ї групи на 24,4 %, у пацієнтів 3-ї групи – на 34,1 % та обстежених 6-ї групи на – 16,4 % ($p < 0,05$), відносно показників до лікування. У пацієнтів 1-ї, 4-ї та 5-ї груп спостерігалася лише тенденція до підвищення даного показника на 8,9 %, 5,6 % та 7,3 % ($p > 0,05$), без вірогідної різниці між групами ($p > 0,05$). Зниження вмісту α_2 -МГ у хворих на ЕГЕРХ та НГЕРХ, які отримували тільки базисну терапію, не забезпечує належного захисту від дії протеїназ та може призвести до підсилення запального процесу в слизовій оболонці стравоходу.

Результати дослідження фібринолітичної активності плазми крові показали, що у хворих на НГЕРХ та ЦД типу 2 СФА зростала порівняно з ПЗО на 18,5 % ($p < 0,05$), однак у обстежених на ЕГЕРХ та ЦД типу 2 набула максимальної інтенсивності і перевищила контроль на 33,9 % ($p < 0,05$), що на 13,0 % ($p < 0,05$) вище, ніж у хворих на НГЕРХ. НФА у пацієнтів із НГЕРХ достовірно не відрізнялася від контрольної ($p > 0,05$), у той час як у хворих на ЕГЕРХ НФА перевищувала нормативні показники на 32,1 % ($p < 0,05$). У наших пацієнтів надмірна активація фібринолітичної системи відбувається за рахунок ферментативного фібринолізу. ФФА збільшувалась на 20,1 % ($p < 0,05$) у осіб із НГЕРХ та на 35,1 % ($p < 0,05$) із ЕГЕРХ, що вірогідно відрізняються при порівнянні з ПЗО.

Аналіз впливу терапії на фібринолітичний потенціал крові вказує на те, що під впливом базисної терапії і пепсану та стандартного лікування з додованням пепсану та кверцетину відбувається істотна корекція процесів фібринолізу, що проявлялося достовірним зниженням СФА, НФА та ФФА. Так у 2-й групі СФА (табл. 1) знижувалась на 22,2 % ($p < 0,05$), НФА – на 22,9 % ($p < 0,05$), ФФА – на 22,8 % ($p < 0,05$); у 3-й групі дані показники знижувались із нормалізацією відповідно на 25,0 % ($p < 0,05$), 28,2 % ($p < 0,05$), 22,8 % ($p < 0,05$). У 5-ї та 6-ї групах пацієнтів після лікування СФА нормалізувалася та знижувалася на 20,8 % ($p < 0,05$) і 21,6 % ($p < 0,05$), НФА – на 16,7 % ($p > 0,05$) та 21,0 % ($p < 0,05$), ФФА – на 23,4 % ($p < 0,05$) та 22,0 % ($p < 0,05$). Слід зазначити, що в пацієнтів, які приймали лише інгібітори протонної помпи, показники фібринолізу також покращувались, проте дані зміни були менш істотними порівняно з групами, які використовували комбіноване лікування, та лише мали тенденцію

до зростання ($p > 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

Висновки

1. При гастроєзофагеальній рефлюксії хвороби із супутнім цукровим діабетом типу 2 спостерігаються виражені зміни структурно-функціонального стану еритроцитів: зменшується їх здатність до деформації та збільшується відносна в'язкість еритроцитарної суспензії.

2. Важливими ланками патогенезу гастроєзофагеальної рефлюксії хвороби у хворих на цукровий діабет типу 2 є підвищення фібринолітичної активності плазми крові та дисбаланс протеїназо-інгібіторної системи (зростання протеолізу на тлі дефіциту плазмових інгібіторів протеїназ), що поглиблюються зі зростанням ступеня ураження слизової оболонки стравоходу.

3. Комплексна терапія хворих на гастроєзофагеальну рефлюксію хворобу та цукровий діабет типу 2, що включає інгібітор протонної помпи, пепсан та кверцетин, сприяє відновленню балансу протеїназо-інгібіторної системи, нормалізації фібринолітичної системи крові та покращує морфофункціональний стан еритроцитів.

Перспективи подальших досліджень. Не викликає сумнівів необхідність продовження пошуку нових підходів до діагностики та лікування гастроєзофагеальної рефлюксії хвороби у хворих на цукровий діабет типу 2, що сприятиме покращанню прогнозу даного захворювання.

Література

1. Акбашева О.Е. Показатели протеолиза и фенотипы α_1 -протеиназного ингибитора при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / О.Е. Акбашева, Т.А. Загромава, В.Ю. Серебров // *Вопр. биол. мед. и фармац. химии.* – 2007. – № 2. – С. 41-44.
2. Анохіна С.В. Корекція порушень структурно-функціонального стану еритроцитів у хворих на метаболічний синдром / С.В. Анохіна // *Мед. реабілітація, курортол. и физиотерапия.* – 2006. – № 3. – С. 26-29.
3. Бондарь Т.П. Морфофункциональное состояние эритроцитов периферической крови при поздних сосудистых осложнениях сахарного диабета типа 2 (обзор литературы) / Т.П. Бондарь, Г.И. Козинец // *Клин. лаб. диагност.* – 2002. – № 12. – С. 22-34.
4. Веремеенко К.Н. Ингибиторы протеолиза – защитные белки крови / К.Н. Веремеенко // *Врач. дело.* – 1987. – № 5. – С. 45-48.
5. Рак О.Л. Особливості морфофункціонального стану еритроцитів при виразковій хворобі залежно від характеру ускладнення / О.Л. Рак, О.І. Федів, З.А. Мельничук // *Лікар. справа.* – 2000. – № 1. – С. 33-37.
6. Суханова Г.А. Значение калликреина, ангиотензин-превращающего фермента и ингибиторов протеолиза при сосудистых осложнениях сахарного диабета типа 1 у детей / Г.А. Суханова, Е.И. Кондратьева, Л.В. Спирина // *Клин. лаб. диагност.* – 2004. – № 5. – С. 38-40.
7. Успенский Ю.П. Патогенетические основы дифференцированной тактики лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.П. Успенский, Е.И. Ткаченко // *Сучасна гастроентерол.* – 2010. – № 1. – С. 92-101.
8. Федів О.І. Пероксидне окиснення ліпідів, структурно-функціональні властивості еритроцитів, фібринолітична та протеолітична активність плазми крові у хворих на виразкову хворобу / О.І. Федів, Л.В. Фартушняк // *Гал. лікар. вісник.* – 2001. – № 1. – С. 111-113.

9. Kahrilas P.J. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease / P.J. Kahrilas, T.J. Lee // Thorac. Surg. Clin. – 2005. – Vol. 15. – P. 323-333.
10. Misra U.K. The role of MTJ-1 in cell surface translocation of GRP78? A receptor for alpha2-macroglobulin dependent signaling / U.K. Misra, M. Gonzalez-Gronow, G. Gawdi [et al.] // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174, № 4. – P. 2092-2097.
11. Sharma B. Effect of omeprazole and domperidone on adult asthmatics with gastroesophageal reflux / B.Sharma, M.Sharma, M.K.Daga // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, № 211. – P. 1706-1710.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ СТРУКТУРНО - ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ, ПРОТЕИНАЗО - ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Ю.В. Коханюк

Резюме. У больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и сахарным диабетом типа 2 изучена эффективность комплексной терапии ингибитором протонной помпы, пепсаном и кверцетином. Установлено достоверное устранение нарушений структурно-функционального состояния эритроцитов на фоне снижения протеолитической и фибринолитической активности крови в динамике лечения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет типа 2, протеолиз, фибринолиз, эритроцит, пепсан, кверцетин.

CORRECTION OF ERYTHROCYTES STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE, PROTEINASE – INHIBITORY SYSTEM AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF PLASMA IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

Yu. V. Kohaniuk

Abstract. The effectiveness of the treatment by means of proton pump inhibitor, pepsan and quercetin in patients with gastroesophageal reflux disease and diabetes mellitus type 2 has been studied. A significant elimination of disorders in structural and functional state of erythrocytes against the background of a decrease of blood proteolytic and fibrinolytic activity in the dynamics of treatment was established.

Key words: gastroesophageal reflux disease, diabetes mellitus type 2, proteolysis, fibrinolysis, erythrocyte, pepsan, quercetin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.И. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 86-90

Надійшла до редакції 23.10.2013 року

© Ю.В. Коханюк, 2013

УДК 577.175.6:618.176-053.6

С.А. Левенец, Т.А. Начетова, В.А. Бондаренко

ИНДЕКС СВОБОДНЫХ АНДРОГЕНОВ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков

Резюме. У 92 девочек 13-17 лет с вторичной аменореей и 54 девочек того же возраста с регулярным менструальным циклом определены уровни тестостерона, сексстероидсвязывающего глобулина (ССГ), рассчитан индекс свободных андрогенов. Показано, что у девочек-подростков с вторичной аменореей обнаруживается не только нормальный и повышенный, но и сниженный индекс свободных андрогенов. Величина индекса

свободных андрогенов связана с выраженностью гирсутного синдрома, длительностью аменореи, показателями индекса массы тела и временем появления первой менструации.

Ключевые слова: вторичная аменорея, девочки-подростки, тестостерон, сексстероидсвязывающий глобулин, индекс свободных андрогенов.

Введение. Нарушения менструальной функции (НМФ), возникшие в период пубертата, без надлежащей коррекции могут сохраняться и про-

грессировать в фертильном возрасте, приводя в дальнейшем к бесплодию и акушерским осложнениям. К числу наиболее прогностически небла-

© С.А. Левенец, Т.А. Начетова, В.А. Бондаренко, 2013

гоприятных НМФ у девочек-подростков относится вторичная аменорея (ВА). Сопоставление результатов профилактических осмотров больших контингентов подростков в 1978-1979 и 2007-2008 годах показало, что за 30 лет распространенность ВА среди девочек увеличилась в 2 раза [1]. Однако вопросы, связанные с гормонально-метаболическим статусом девочек-подростков с ВА с учетом ее клинического полиморфизма в настоящее время изучены крайне недостаточно. Широко распространенным является мнение о том, что к частым причинам возникновения этой формы НМФ относится гиперандрогения. В клинической практике, решая вопрос о наличии или отсутствии у пациентки гиперандрогении с умеренно или слабо выраженными проявлениями андрогенных дермопатий, врач обычно ориентируется на содержание в крови ДГЭА-с, 17-оксипрогестерона, общего тестостерона (Т). В то же время биологической активностью, способностью связываться с рецепторами Т обладает только свободный, не связанный с сексстероидсвязывающим глобулином (ССГ) гормон. В связи с этим в последнее время все шире начинает использоваться индекс свободных андрогенов (ИСА) [2].

Цель исследования. Определить индекс свободных андрогенов у девочек-подростков с ВА.

Материал и методы. Для реализации поставленной цели обследовано 92 девочки 13-17 лет с вторичной аменореей. Пациентки с ВА были разделены на три группы с учетом характера менструальной функции до обращения к врачу по поводу ВА. Группу I составили больные, у которых ВА возникла с менархе или в ближайшие месяцы после него (n=37), группу II – пациентки, у которых до возникновения ВА имелись НМФ по типу олигоменореи или пубертатных маточных кровотечений (n=45), и группу III – девочки, у которых ВА предшествовал регулярный менструальный цикл на протяжении не менее года (n=10). Корректность такого распределения была подтверждена результатами дискриминантного анализа [3].

У всех обследованных пациенток определялся индекс массы тела (ИМТ) и отмечалось наличие или отсутствие гирсутизма.

Всем больным проводили изучение гормонально-метаболического статуса. Исследования содержания в сыворотке крови уровня ЛГ, ФСГ (реактивы “Алкор” фирмы «Био-Санкт-Петербург», Россия) и лептина (реактивы фирмы DRG Instruments GmbH, Германия) выполняли иммуноферментным методом, эстрадиола, тестостерона, ССГ - радиоиммунохимическим методом (установка «Наркотест», реактивы фирмы «Иммунотех», Чехия), глюкозы, 17-КС, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов – ферментативным методом. Рассчитывали ИСА по формуле:

$$\text{ИСА} = (\text{Т}/\text{ССГ}) \cdot 100 \text{ у.е.},$$

где у.е. – условные единицы.

Группу контроля (ГК) составили 54 здоровые девочки того же возраста с регулярным менструальным циклом без клинических проявлений гиперандрогении. Забор крови у них осуществляли на 5-7-ой день цикла.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ «Statgraphics Centurion». Для оценки достоверности различий в сравниваемых группах применяли методы углового преобразования Фишера (φ) и Вилкоксона-Манна-Уитни (u), для определения характера взаимосвязей между показателями – метод корреляционного анализа с определением коэффициента парной корреляции.

У всех законных представителей больных с ВА и подростков из ГК, а также у девочек, достигших 14-летнего возраста получено информированное согласие на проведение исследования. Проведение исследования одобрено Комитетом по биоэтике нашего института.

Результаты исследования и их обсуждение.

Как показали результаты исследования, у здоровых девочек уровень Т колебался в пределах 2,61-2,95 (M±SD) нг/мл, ССГ – 36,22-81,78 нмоль/л, величина ИСА находилась в пределах 3,78-8,68, в среднем 4,34±0,28 у.е. У девочек с ВА концентрация Т в крови превышала показатели ГК, но следует отметить, что это было обусловлено более высокими показателями Т у девочек во II и III группах (таблица). Содержание ССГ в сыворотке крови у пациенток с ВА не отличалось от показателей ГК.

Установлено, что только 45,7 % больных с ВА имели нормальные показатели ИСА, почти у каждой четвертой (22,8 %) пациентки определялся низкий ИСА и у каждой третьей (31,5 %) – высокий.

Анализ абсолютных значений ИСА у обследованных пациенток выявил достоверное превышение данного показателя у больных с ВА по сравнению с контрольными данными (9,32 и 4,34 соответственно, $P_u < 0,000003$). Следует отметить, что у девочек-подростков из групп I и III величина ИСА не отличалась от показателей в контроле, в

Таблица

Содержание крови Т и ССГ у девочек-подростков с ВА, M±SD

	Т, нг/мл,	P_u	ССГ, нмоль/л	P_u
Группа I	3,12±0,99*	0,1548	52,00±28,28	0,2101
Группа II	3,47±1,59*	0,00013	53,00±31,20*	0,1713
Группа III	3,47±1,76*	0,0278	91,10±38,44*	0,6438
ГК	2,78±0,17		59,00±22,78	
ВА	3,12±1,43*	0,0003	53,30±31,54*	0,2319

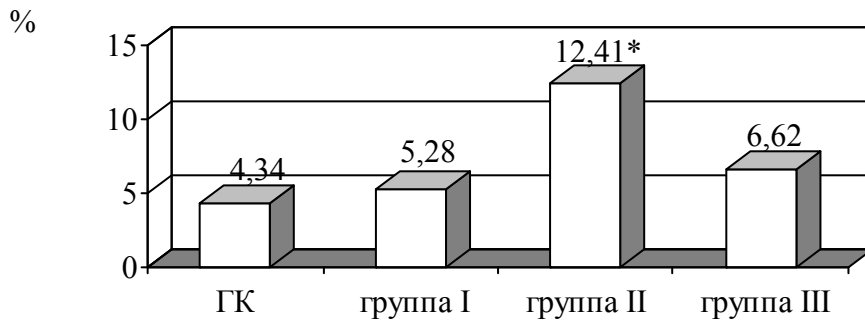


Рис. 1. Величина ИСА у девочек-подростков

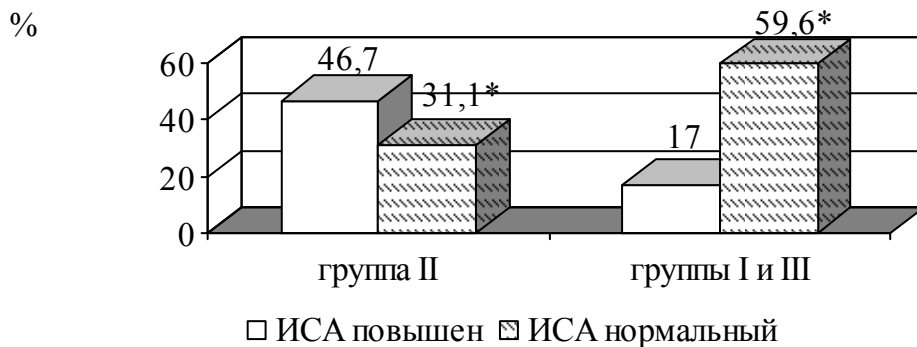
Примечание. * - $P < 0,000009$ по сравнению с ГК и группы I

Рис. 2. Частота различных уровней ИСА у девочек с ВА

Примечание. * - $P < 0,05$

то время как у пациенток группы II значение ИСА достоверно превышало показатели здоровых девочек и больных других групп с ВА (рис. 1).

Результаты анализа частоты различных уровней ИСА свидетельствовали о том, что у больных группы II повышенные значения ИСА регистрировались более чем в 2,5 раза чаще, а нормальные – реже, чем у девочек-подростков с ВА в других группах.

Необходимо подчеркнуть, что у девочек с ВА с низкими показателями ИСА выраженных проявлений гирсутизма зарегистрировано не было, в то время как при нормальных значениях ИСА выраженные проявления гирсутизма имели место у 8,3 % пациенток, а при повышенных значениях ИСА – в полтора раза чаще (12 %; $P < 0,05$).

Своевременное менархе имело место лишь у 73,5 % девочек с ВА, позднее менархе регистрировалось у 22,5 % больных и у 3,6 % первая менструация началась в возрасте до 11 лет. У пациенток с низкими и нормальными показателями ИСА чаще наблюдалось позднее менархе (в 15 лет и позже) чем у больных с повышенными значениями данного индекса (29,8 % и 8,0 % соответственно, $P < 0,05$). У больных с ВА продолжительностью более года, которая наблюдалась у каждой пятой пациентки, по сравнению с больными ВА длительностью шесть месяцев, регистрировавшейся у 28,9 % обследованных, чаще имело место снижение ИСА (41,2 % и 20,8 %

соответственно, $P < 0,05$). Только у 54,2 % больных с ВА ИМТ соответствовал нормативным показателям, почти у каждой пятой пациентки имел место дефицит массы тела (22,9 %), с такой же частотой регистрировались избыточная масса тела и ожирение. У девочек с ВА с избыточной массой тела и ожирением ИСА был в 4 раза чаще повышен, чем у пациенток с нормальными или сниженными показателями ИМТ (73,6 % и 17,4 % соответственно, $P < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа было установлено, что в группе I выявлялась отрицательная умеренная корреляционная связь между ИСА, индексом свободного эстрадиола ($r = -0,48$; $p < 0,018$) и положительные связи между ИСА и ИМТ ($r = 0,74$; $p < 0,001$), инсулином ($r = 0,57$; $p < 0,004$), и лептином ($r = 0,44$; $p < 0,03$).

В группе II определялись отрицательные корреляционные связи между ИСА и индексом свободного эстрадиола ($r = -0,69$; $p < 0,0004$) и холестеринем липопротеидов высокой плотности ($r = -0,44$; $p < 0,04$) и положительные корреляционные связи между ИСА и ИМТ ($r = 0,67$; $p < 0,001$), инсулином ($r = 0,54$; $p < 0,001$), ЛГ ($r = 0,49$; $p < 0,02$), и лептином ($r = 0,58$; $p < 0,004$).

В группе III отсутствовали корреляционные связи между ИСА и исследованными показателями гормонально-метаболического статуса.

На гиперандрогению, как на один из ведущих факторов, вызывающих нарушения менстру-

альной функции в период пубертата, указывает большое число современных авторов [4-5]. Однако в последние годы появились данные о необходимости учета низкого уровня тестостерона в формировании и продолжительности вторичной аменореи [6], с чем совпадают полученные нами данные о частоте различных уровней ИСА.

Низкий уровень андрогенов в сыворотке крови может быть следствием гипогонадотропного гипогонадизма [6] или снижения функционального резерва яичников [7]. ИМТ также может влиять на уровень андрогенов. В ряде случаев при резко возникшем дефиците массы тела формируется нарушение конверсии андрогенов в эстрогены [8], что может проявляться гиперандрогенией. Но гораздо чаще причиной повышения уровня тестостерона являются возникающие при избыточной массе тела и ожирении гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [9], что согласуется с выявленными нами положительными корреляционными связями между ИСА и ИМТ, ИСА и инсулином у больных в I и II группах. В литературе последних лет приводятся данные о стимулирующем влиянии лептина на стероидогенез [10], с чем совпадают полученные нами данные о наличии положительной корреляционной связи между ИСА и лептином. Наличие отрицательной корреляционной связи между ИСА и холестерином липопротеидов высокой плотности соответствует сведениям о состоянии липидного обмена при СПКЯ [11], что свидетельствует о возможном формировании данного синдрома у обследованных больных.

Хорошо известно, что андрогены во многом определяют характер распространения оволосения и его интенсивность [12]. Это объясняет высокую распространенность выраженных проявлений гирсутизма у больных с повышением ИСА и согласуется с обнаруженной Hertweck S.P. с соавторами [2] положительной корреляционной связью между числом баллов гирсутизма по Ферриман-Галвею и ИСА.

Вывод

Таким образом, у девочек-подростков с вторичной аменореей обнаруживается не только нормальный и повышенный, но и сниженный индекс свободных андрогенов. Величина индекса свободных андрогенов связана с выраженностью гирсутного синдрома, длительностью аменореи, показателями индекса массы тела и временем

появления первой менструации. В связи с этим при обследовании подростков с вторичной аменореей целесообразным является определение индекса свободных андрогенов.

Литература

1. Поширеність розладів функції статеві системи серед сучасних дівчаток та дівчат-підлітків та чинники ризику їх виникнення / С.О. Левенець, Т.А. Начьотова, В.В. Перевозчиков [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекол. – 2010. – № 6. – С. 94-96.
2. Ferriman-Gallwey scores, serum androgen and mullerian inhibiting substance levels in hirstute adolescent girls / S.P. Hertweck, J.L. Yoost, M.E. McClure [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2012. – Vol. 25, № 5. – P. 300-304.
3. Пат. А.с. 40961, UA. Математична модель визначення клінічних варіантів вторинної аменореї у дівчат-підлітків / С.О. Левенець, Т.А. Начьотова (UA). – № 41205; заявл. 12.09.11; опубл. 15.11.11, Бюл. № 25.
4. Laroche E. Diagnosis and management of amenorrhea in adolescent girls / E. Laroche, L. Bricaire, S. Christin-Maitre // Arch. Pediatr. – 2013. – Vol. 20, № 7. – P. 817-822.
5. Wiksten-Almströmer M. Prospective follow-up of menstrual disorders in adolescence and prognostic factors / M. Wiksten-Almströmer, A.L. Hirschberg, K. Hagenfeldt // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2008. – Vol. 87, № 11. – P. 1162-1168.
6. Трифонова Е. В. Оптимизация диагностики и лечения девочек-подростков с гипогонадотропным гипогонадизмом: автореферат дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук: спец.: 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Е.В. Трифонова. – М., 2009. – 25 с.
7. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve / N. Gleicher, A. Kim, A. Weghofer [et al.] // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28, № 4. – P. 1084-1091.
8. Андреева В. О. Состояние репродуктивной системы у девочек-подростков при нервной анорексии: автореферат дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук: спец. 14 00 01 «Акушерство и гинекология» / В.О. Андреева. – Ростов-на-Дону, 2008. – 46 с.
9. Diamanti-Kandarakis E. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications / E. Diamanti-Kandarakis, A. Dunaif // Endocr. Rev. – 2012. – Vol. 33, № 6. – P. 981-1030.
10. Growth hormone, insulin-like growth factor I, and leptin interaction in human cultured lutein granulosa cells steroidogenesis / M. Karamouti, P. Kollia, A. Kallitsaris [et al.] // Fertil. Steril. – 2008. – Vol. 90, № 4. – P. 1444-1450.
11. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis / R.A. Wild, M. Rizzo, S. Clifton [et al.] // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 95, № 3. – P.1073-1079.
12. Гродницкая Е.Э. Гирсутизм: патогенез, клиника, диагностика, лечение / Е.Э. Гродницкая, М.А. Курцер // Акуш. и гинекол. – 2012. – № 4/1. – С. 87-90.

ИНДЕКС ВІЛЬНИХ АНДРОГЕНІВ У ДІВЧАТОК-ПІДЛІТКІВ ІЗ ВТОРИННОЮ АМЕНОРЕЄЮ

С.О. Левенець, Т.А. Начьотова, В.А. Бондаренко

Резюме. У 92 дівчаток 13-17 років із вторинною аменореєю і 54 дівчаток того ж віку з регулярним менструальним циклом визначені рівні тестостерону, сексстероїдв'язуючого глобуліну (ССГ), розрахований індекс вільних андрогенів. Показано, що в дівчаток-підлітків із вторинною аменореєю виявляється не тільки нормальний і підви-

шений, але і знижений індекс вільних андрогенів. Величина індексу вільних андрогенів пов'язана з вираженістю гірсутного синдрому, тривалістю аменореї, показниками індексу маси тіла і часом появи першої менструації.

Ключові слова: вторинна аменорея, дівчатка-підлітки, тестостерон, секстероїдзв'язуючий глобулін, індекс вільних андрогенів.

FREE ANDROGEN INDEX IN ADOLESCENT GIRLS WITH SECONDARY AMENORRHEA

S.A. Levenets, T.A. Nachotova, V.A. Bondarenko

Abstract. In the study group of 92 girls aged 13 to 17 years with secondary amenorrhea (SA), and the control group of 54 age-matched girls with regular menstrual cycle, the levels of testosterone and sex hormone-binding globulin (SHBG) have been estimated; free androgen index (FAI) has been calculated. Not only normal or increased FAI values, but also low FAI levels have been found. The FAI value was connected to the intensity of hirsutism syndrome, the duration of amenorrhea, the values of the body weight index and the menarche date.

Key words: secondary amenorrhea, adolescent girls, testosterone, sex hormone-binding globulin, free androgen index.

SU "Institute of Child and Adolescent Health of NAMS of Ukraine" (Kharkiv)

Рецензент – проф. О.А. Андрієць

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 90-94

Надійшла до редакції 04.10.2013 року

© С.А. Левенец, Т.А. Начетова, В.А. Бондаренко, 2013

УДК 616.216-002-053.2-092

С.А. Левицька

РОЛЬ РЕСПІРАТОРНИХ ПАТОГЕНІВ У РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ НАВКОЛОНОСОВИХ ПАЗУХ У ДІТЕЙ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У 216 дітей, хворих на гострий і хронічний гнійний синусит, вивчений видовий склад та популяційний рівень порожнинної мікрофлори середніх носових ходів. Встановлено, що етіологічними чинниками у 21,23 % випадках гострого і 7,55 % випадках хронічного гнійного синуситу є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis*. Розвиток хронічного запального процесу в навколоносових пазухах супроводжується зменшенням етіологічної значимості респіраторних патогенів і домінуванням

стафілокової флори. У випадках гострого запального процесу в навколоносових пазухах респіраторні патогени виявляють синергізм із факультативними резидентами верхніх дихальних шляхів, у той час як при хронічному синуситі взаємовідносини між представниками «великої трійки» і домінуючою стафілоковою флорою є антагоністичними.

Ключові слова: гострий і хронічний синусит, респіраторні патогени.

Вступ. Основними збудниками гострого запального процесу в навколоносових пазухах (ННП) є «велика трійка», або основні респіраторні патогени: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis* [4].

Висока частота висівання респіраторних патогенів в абсолютно здорових дітей дозволила вважати вказані мікроорганізми частиною нормальної назофарингеальної флори періоду новонародженості [10]. Колонізація представниками «великої трійки» відбувається з певною періодичністю і з певними проміжками часу, але до 12 місяців життя в носоглотці близько 70 % дітей персистує від одного до трьох респіраторних патогенів [7]. Загальний популяційний рівень цих мікроорганізмів у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів різко збільшується під час респіраторних вірусних інфекцій із наступним розвитком бактеріального синуситу [5].

Якщо «велика трійка» респіраторних патогенів відповідальна за розвиток більшості випадків гострого синуситу, то домінуючим мікроорганізмом, що викликає загострення хронічного запального процесу в ННП є золотистий стафілокок, здебільшого метицилін-резистентний [9].

Зменшення етіологічної ролі респіраторних патогенів у розвитку запальних процесів ННП може опосередковано вказувати на безконтрольне і широке застосування антибактеріальних препаратів, наслідком якого є загибель мікроорганізмів із невеликою кількістю факторів патогенності і низькою резистентністю та формування дисбактеріозу верхніх дихальних шляхів і заселенню біотопу більш вірулентною та резистентною до лікування мікрофлорою [6].

Мета дослідження. Вивчити роль основних респіраторних патогенів у розвитку гострих і хронічних синуситів у дітей.

© С.А. Левицька, 2013

Матеріал і методи. Видовий склад та популяційний рівень порожнинної мікрофлори середніх носових ходів вивчений у 216 дітей, розподілених на дві групи. Першу групу склали 132 дитини з дебютом гнійного синуситу; другу – 84 дитини, в яких діагностовано загострення хронічного запалення ННП.

Мікробіологічне дослідження включало виділення та ідентифікацію збудника, визначення популяційного рівня життєздатних колонійутворюючих одиниць (КУО) в 1мл ексудату. Для розкриття механізмів колонізації слизової оболонки використаний екологічний метод, що дозволив здійснити характеристику співіснування представників екосистеми «макроорганізм – мікрофлора» і прослідкувати спрямованість змін мікроекології верхніх дихальних шляхів при дестабілізації мікробіоценозу [2]. Для визначення ступеня домінування певного виду мікроорганізму в біотопі вираховувалися індекси постійності, домінування

Бергера-Паркера [1]. Для характеристики взаємовідносин між асоціантами використовували коефіцієнт Жаккарда. При величині коефіцієнта Жаккарда до 30 % взаємовідносини між відповідними мікроорганізмами розцінювали як антагоністичні, при значенні від 30 % до 70 % - екологічна спільність даних мікроорганізмів достатньо велика і вони здатні до сумісного існування в даному біотопі як синергисти; при значенні цього коефіцієнта 70 % і вище можливий тільки мутуалізм [3].

Результати дослідження та їх обговорення. Із 340 виділених штамів мікроорганізмів ідентифіковано 42 штами респіраторних патогенів, з яких найбільшим індексом постійності характеризувалася *Moraxella catarrhalis* (табл. 1). Частоти виявлення двох інших патогенів були значно меншими як у групі дітей, хворих на гострий синусит, так і в групі дітей із хронічним запаленням у ННП (табл. 1).

Респіраторні патогени ідентифіковані в 31 дитини першої групи. Індекси постійності пред-

Таблиця 1

Результати мікробіологічного дослідження

№	Респіраторні патогени	Перша група (n=132)		Друга група (n=84)	
		Σ	C (%)	Σ	C (%)
1.	<i>Str. pneumoniae</i>	8	6,06	3	3,57
2.	<i>Moraxella catarrhalis</i>	22	16,67	3	3,57
3.	<i>Haemophilus influenzae</i>	4	3,03	2	2,38

Примітка. Σ – всього виділено штамів, C – індекс постійності

Таблиця 2

Дослідження асоціацій мікроорганізмів

№пп	Представники асоціацій	Частота n(%)
Перша група (n=132)		
1.	<i>Moraxella catarrhalis</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>	3 (8,33)
2.	<i>Moraxella catarrhalis</i> + <i>S. aureus</i>	5 (13,89)
3.	<i>S. aureus</i> + <i>Candida albicans</i>	12 (33,33)
4.	<i>S. epidermidis</i> + <i>S. aureus</i>	4 (11,11)
5.	<i>S. saprophyticus</i> + <i>Escherichia coli</i>	4 (11,11)
6.	<i>Str. viridans</i> + <i>Escherichia coli</i>	4 (11,11)
7.	<i>Str. viridans</i> + <i>S. saprophyticus</i>	4 (11,11)
Друга група (n=84)		
1.	<i>Escherichia coli</i> + <i>Candida albicans</i>	2 (2,38)
2.	<i>Moraxella catarrhalis</i> + <i>S. aureus</i>	3 (3,57)
3.	<i>S. aureus</i> + <i>Candida albicans</i>	24 (28,57)
4.	<i>S. aureus</i> + <i>Escherichia coli</i>	20 (23,81)
5.	<i>S. aureus</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>	2 (2,38)
6.	<i>S. aureus</i> + <i>S. epidermidis</i>	9 (10,71)
7.	<i>S. aureus</i> + <i>Str. pneumoniae</i>	3 (3,57)
8.	<i>S. aureus</i> + <i>Str. pyogenes</i>	8 (9,52)
9.	<i>S. aureus</i> + <i>Str. viridans</i>	7 (8,33)
10.	<i>Str. pyogenes</i> + <i>Candida albicans</i>	4 (4,76)

Таблиця 3

Мікроекологічні показники респіраторних патогенів серед груп спостереження

Показник	Перша група (n=132)	Друга група (n=84)
Частота висівання монокультур респіраторних патогенів	2,05 %	0
Частота висівання асоціації респіраторних патогенів та інших мікроорганізмів	19,18 %	7,55 %
Індекс домінування Бергера-Паркера (D _{B,P})	1,76	9,5
Коефіцієнт Жаккарда	31 %	8,89 %

ставників «великої трійки» в першій групі дітей становили 6,06 % для *S.pneumoniae*, 16,67 % для *M.catarrhalis* і 3,03 % для *H.influenzae* (табл. 1). Найменше етіологічне значення представники «великої трійки» мали в розвитку загострення хронічного запального процесу ННП, де їх індекси постійності становили 3,57 %, 3,57 % і 2,38 % відповідно (табл. 1). При цьому пневмокок ідентифікований у трьох дітей, мораксела – у трьох дітей і гемофільна паличка – у двох пацієнтів другої групи. Отримані дані спростовують гіпотезу про провідну етіологічну роль представників «великої трійки» в розвитку як гострого, так і хронічного синуситу серед дітей досліджуваних груп.

Асоціацій нормобіонтів із пневмококом, гемофільною паличкою і моракселою не виявлено, що доводить існування антагоністичних взаємовідносин між цими бактеріями в боротьбі за біологічну нішу (табл.2). Отримані дані узгоджуються з повідомленнями в науковій літературі про природну конкуренцію представників автохтонної флори носоглотки (*Neisseria subflava*, *Streptococcus viridans*) і респіраторних патогенів [8].

Згідно з проведеним дослідженням, представники «великої трійки» мікроорганізмів є етіологічними чинниками в 21,23 % гострого і 7,55 % хронічного синуситу. При цьому виключно респіраторні патогени викликають гострий синусит тільки у 2 % хворих (табл. 3), у переважній більшості мала місце асоціація представника «великої трійки» з іншим умовно-патогенним мікроорганізмом. У жодному випадку загострення хронічного запального процесу в ННП не супроводжувалося контамінацією носових ходів монокультурою одного з трьох респіраторних патогенів, проте в 7,55 % випадків порожнинна мікрофлора представлена асоціацією респіраторного патогену та іншого збудника (табл. 3).

Застосування екологічного методу дослідження дозволило встановити, що при формуванні хронічного вогнища запалення в ННП етіологічна значимість респіраторних патогенів зменшується, про що свідчить зростання індексу Бергера-Паркера в групі дітей, хворих на хронічний синусит (табл. 3).

При реалізації гострого запального процесу в ННП респіраторні патогени здатні виступати синергістами факультативних резидентів верхніх дихальних шляхів, про що свідчить коефіцієнт Жаккарда (31 %, табл.3). Виявлений факт, а та-

кож невисокий показник домінування (табл. 3) представників «великої трійки», відводять респіраторним патогенам роль асоціативних кофакторів, що допомагають мікрофлорі біотопу в протистоянні з неспецифічними та імунними факторами захисту макроорганізму шляхом стимуляції ростових і антимікробних властивостей домінуючих бактерій.

Водночас взаємовідношення між респіраторними патогенами та іншими представниками мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів у випадку хронічного запалення можна охарактеризувати як антагоністичні (коефіцієнт Жаккарда 8,89 %, табл. 3). Враховуючи той факт, що абсолютною домінуючою мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів при хронічному синуситі є умовно-патогенні стафілококи (табл. 2), можна стверджувати про існування антагоністичних відносин між стафілококовою флорою і респіраторними патогенами.

Висновки

1. Етіологічними чинниками у 21,23 % випадках гострого і 7,55 % випадках хронічного гнійного синуситу є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis*.

2. Невисокі індекси постійності основних респіраторних патогенів, часте виявлення представника «великої трійки» в асоціації з умовно-патогенною флорою, відводять респіраторним патогенам роль асоціативних кофакторів біотопу.

3. При реалізації гострого запального процесу в навколоносових пазухах респіраторні патогени виявляють синергізм із факультативними резидентами верхніх дихальних шляхів.

4. У випадку хронічного синуситу взаємовідносини між респіраторними патогенами та домінуючою стафілококовою флорою є антагоністичними. Виявлений антагонізм свідчить про зменшення етіологічної значимості пневмокока, гемофільної палички і мораксели в розвитку хронічного запального процесу в навколоносових пазухах у дітей.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення мікроекології верхніх дихальних шляхів при запальних процесах навколоносових пазух дозволить поглибити уявлення про патогенетичне значення дисбіоценозу слизової оболонки у формуванні вогнища хронічного запалення і роз-

робити засоби лікування і профілактики хронічних синуситів.

Література

1. География и мониторинг биоразнообразия / Лебедева Н.В., Криволицкий Д.А., Пузаченко Ю.Г. [и др.]. – М.: Издательство Научного и учебно-методического центра, 2002. – 432 с.
2. Глебова Н.С. Изменения микробиоценоза кишечника под влиянием дестабилизирующего действия blastocystic invasion / Н.С.Глебова // Вестн. ОГУ. – 2007. – № 5. – С. 155-160.
3. Мамедова Л.Р. Этиологическая характеристика нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей / Л.Р. Мамедова, З.О. Караев // Пробл. мед. микол. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 13-15.
4. Brook I. Microbiology of acute and chronic maxillary sinusitis in smokers and nonsmokers / I. Brook, J.N. Housfeld // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2011. – Vol. 120 (11). – P. 707-712.
5. Brook I. The role of bacteria in chronic rhinosinusitis / I. Brook // Otolaryngol. Clin. North. Am. – 2005. – Vol. 38 (6). – P. 1171-1192.
6. Genoway K.A. Pathogen yield and antimicrobial resistance patterns of chronic rhinosinusitis patients presenting to a tertiary rhinology centre / K.A. Genoway, C.M. Philpott, A.R. Javer // J. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2011. – Vol. 40 (3). – P. 232-237.
7. Haemophilus influenzae survival during complement-mediated attacks is promoted by Moraxella catarrhalis outer membrane vesicles / T.T. Tan, M. Morgelin, A. Forsgren [et al.] // J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 195 (11). – P. 1661-1670.
8. Microbiology of the middle meatus in children requiring adenotonsillectomy / F. Gordts, I. Abu Nasser, D. Pierard [et al.] // J. Laryngol Otol. – 1999. – Vol. 113, № 1. – P. 24-27.
9. Microbiome complexity and Staphylococcus aureus in chronic rhinosinusitis / L.M. Feazel, C.E. Robertson, V.R. Ramakrishnan [et al.] // Laryngoscope. – 2012. – Vol. 122 (2). – P. 467-472.
10. Steele R.W. Rhinosinusitis in children / R.W. Steele // Curr/ Allergy Asthma Rep. – 2006. – Vol. 6 (6). – P. 508-512.

РОЛЬ РЕСПИРАТОРНЫХ ПАТОГЕНОВ В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ У ДЕТЕЙ

С.А. Левицкая

Резюме. У 216 детей с острым и хроническим гнойными синуситами изучен видовой состав и популяционный уровень полостной микрофлоры средних носовых ходов. Установлено, что этиологическими факторами в 21,23 % случаях острого и 7,55 % случаях хронического гнойного синусита являются Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae и Moraxella catarrhalis. Развитие хронического воспалительного процесса в околоносовых пазухах сопровождается уменьшением этиологической значимости респираторных патогенов и доминированием стафилококковой флоры. В случаях острого воспалительного процесса в околоносовых пазухах респираторные патогены выявляют синергизм с факультативными резидентами верхних дыхательных путей, в то время как при хроническом синусите взаимоотношения между представителями «большой тройки» и доминирующей стафилококковой флорой являлись антагонистическими.

Ключевые слова: острый и хронический синусит, респираторные патогены.

THE ROLE OF RESPIRATORY PATHOGENS IN THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATION OF THE PARANASAL SINUSES IN CHILDREN

S.A. Levytska

Abstract. The species composition and the population level of the luminal microflora of the middle nasal meatuses have been studied in 216 children with acute and chronic purulent sinusitis. It has been found out that the etiologic factors in 21,23 % of the cases of acute and 7,55 % cases of chronic purulent sinusitis are Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis. The development of a chronic inflammatory process in the paranasal sinuses is associated with a reduced etiological significance of respiratory pathogens and a dominance of the staphylococcal flora. In cases of an acute inflammatory process in the paranasal sinuses the respiratory pathogens manifest synergism with optional residents of the upper respiratory tract, while in chronic sinusitis relationship between the "big three" representatives and the dominant staphylococcal flora are antagonistic.

Key words: acute and chronic sinusitis, respiratory pathogens.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. С.Й. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 94-97

Надійшла до редакції 15.05.2013 року

УДК 616.24-002-056.3-092:612.015.11]-092.4/9

Б.Я. Мелех, М.С. Регада, М.О. Качмарська

СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ ТА ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ АЛЕРГІЧНИМ АЛЬВЕОЛІТОМ У РІЗНІ ПЕРІОДИ ЙОГО ФОРМУВАННЯ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. У даній роботі встановлено, що за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту (ЕАА) зростає концентрація малонового альдегіду (МА). На 44-ту добу від початку експерименту знижується концентрація відновленого глутатіону та активності глутатіонпероксидази, що вказує на виснаження відновного потенціалу антиоксидантної глутатіонової системи. Отримані дані дозволяють зробити висновки, що в пато-

генезі ЕАА важливу роль відіграє дисбаланс між процесами перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантною системою, що призводить до порушення клітинного гомеостазу і розвитку оксидативного стресу.

Ключові слова: прооксидантна система, глутатіонова антиоксидантна система, експериментальний алергічний альвеоліт, глутатіон, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, глутатіонтрансфераза.

Вступ. Екзогенний алергічний альвеоліт відноситься до гетерогенної групи захворювань органів дихання, чинником яких є інгаляції різних алергенів органічного походження. З кожним роком кількість алергенів стрімко зростає, а з ними і збільшується кількість видів даного захворювання. В основі патології лежать запальні процеси імунноалергічного характеру, які призводять до ураження альвеол та термінальних бронхів і проявляються у вигляді дифузно-розсіяних альвеолітів [1, 2]. Як відомо, будь-який запальний процес характеризується порушенням регуляції кисневих процесів у клітині. Оксидативний стрес посідає важливу роль у патогенезі запальних захворювань бронхів та альвеол. Активні форми кисню здатні індукувати процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), які призводять до руйнації біологічних мембран, а відповідно і до серйозних метаболічних порушень, змін імунного статусу, порушення функціонального стану різних систем організму. Важливу роль у розвитку оксидативного стресу посідає рівновага синтезу прооксидантів та антиоксидантного захисту, зсув даної рівноваги в бік прооксидантів викликає компенсаторну активацію антиоксидантної системи від пошкоджувальної дії вільних радикалів та пероксидних сполук [7, 9].

Особливе значення при антиоксидантному захисті належить глутатіонівій антиоксидантній системі, оскільки відомо, що в будові сурфактанта лежить глутатіон [10]. Компонентами даної системи є метаболіт глутатіон та ферментативна ланка, а саме: глутатіонпероксидаза (ГПО), глутатіонтрансфераза (ГТ) та глутатіонредуктаза (ГР). Відновлена форма глутатіону (ВГ) за участю NADPH під впливом ГПО взаємодіє з вільними радикалами та інактивує токсичну дію вільних радикалів внаслідок окиснення глутатіону. Відновлюється окиснений глутатіон під впливом ГР, яка індукується за умов оксидативного стресу [8, 11, 12].

У доступній нам літературі відсутні дослідження, які стосуються вивчення стану глутатіо-

нової системи за умов розвитку екзогенного алергічного альвеоліту.

Мета дослідження. Оцінити стан глутатіонової антиоксидантної системи та процесів ПОЛ у крові морських свинок з експериментальним алергічним альвеолітом у різні періоди його формування.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проведені на 31 морській свинці самців середньою масою тіла 280-320 г. Контрольна група складалася з 15 інтактних самців. Першу дослідну групу становили вісім тварин з ЕАА, які були виведені з експерименту на 34-ту добу від початку дослідження. Друга дослідна група містила вісім тварин з експериментальним алергічним альвеолітом (ЕАА), які були виведені з експерименту на 44-ту добу від початку дослідження. Усіх експериментальних тварин утримували в стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Експериментальний ЕАА відтворювався за методом О.О. Орехова, Ю.А. Кирилова [3]. Попередньо тварин імунізували повним ад'ювантом Фрейнда (0,2 мл у задню лапку внутрішньом'язово). Через два тижні після імунізації тваринам кожні 10 днів вводили внутрішньовенно по 0,2 мл 1 % розчину бацили Кальмета-Жерена (БЦЖ). Експериментальні тварини виводили з експерименту шляхом декапітації та визначали біохімічні показники відносно встановлених методик у гемолізаті еритроцитів та сироватці крові. Інтенсивність процесів оксидативного стресу оцінювали за активністю утворення основного продукту ПОЛ – МА, який визначали в сироватці крові методом Тімірбулатова Р.А. та Селезньова Є.І. [6]. Вміст ВГ визначали на основі реакції з реактивом Елмана [5]. Активність ГПО, ГТ та ГР визначали за методом Переслегіної І.А. [4].

Статистичну обробку даних проводили з використанням програми Statistica 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведені експериментальні дослідження показа-

Таблиця

Зміни в системі антиоксидантної глутатіонової системи та процесах перекисного окиснення в крові морських свинок з експериментальним алергічним альвеолітом у різні періоди його формування

Група \ Показник	МА нмоль/мл	ВГ ммоль/л	ГПО ммоль/хв•г Нб	ГР мкмоль НАД- ФН ₂ / хв•г Нб	ГТ мкмоль GSSG/ хв•г Нб
Контрольна група (інтактна група тварин), (n=15)	4,39±0,67	4,57±0,43	319,22±37,27	4,12±0,35	3,32±0,49
Перша дослідна група, 34-та доба (n=8)	6,18±1,07*	4,37±0,53	364,32±38,12*	3,90±0,56	3,40±0,45
Друга дослідна група, 44-та доба (n=8)	6,49±1,13*	3,13±0,51*	278,25±35,03*	3,05±0,52*	3,41±0,43

Примітка. * - достовірність (p<0,05) порівняно з контрольною групою тварин

ли, що глутатіонова антиоксидантна система активно реагує на процеси, зумовлені оксидативним стресом за умов розвитку ЕАА. Отримані дані в ході експерименту представлені в таблиці.

Результати проведених лабораторних досліджень засвідчили достовірне зростання концентрації МА на 40,77 % (p<0,05) у першій дослідній групі та на 47,84 % (p<0,05) – у другій дослідній групі при порівнянні з контролем. Зростання концентрації МА, як кінцевого продукту ПОЛ, вказує, що на 34-ту та 44-ту доби у крові морських свинок за умов розвитку ЕАА зростає концентрація прооксидантів (вільних радикалів), які посилюють інтенсивність перебігу процесів ПОЛ. Такий зсув системного метаболізму в прооксидантний бік супроводжується активацією компонентів антиоксидантної глутатіонової системи на 34-ту добу. На це вказує достовірне зростання активності ГПО на 14,13 % (p<0,05) у першій дослідній групі порівняно з контролем. Пізніше на 44-ту добу спостерігається зниження активності ГПО на 12,82 % (p<0,05) та зниження концентрації ВГ на 25,97 % (p<0,05) порівняно з інтактними тваринами. Дані зміни вказують, що на 44-ту добу за умов розвитку ЕАА у морських свинок відбувається виснаження компенсаторних механізмів глутатіонової антиоксидантної системи. Окрім того, спостерігалось достовірне зниження активності ГР на 25,97 % (p<0,05) лише у другій дослідній групі проти першої групи тварин, що вказує на депресію метаболіту глутатіону, а відповідно знижується відновний потенціал неферментативної ланки антиоксидантного захисту глутатіонової системи. У ході експерименту достовірної різниці в активностях ГТ дослідних груп проти інтактних тварин не виявлено, відповідно детоксикаційна функція антиоксидантної глутатіонової системи істотних змін не зазнавала.

Висновок

Підсумовуючи вищенаведене, можна стверджувати, що в патогенезі розвитку експериментального алергічного альвеоліту в морських свинок важливу роль відіграють процеси перекисного окиснення ліпідів. Зсув гемостазу в прооксидант-

ний бік супроводжується активацією компонентів антиоксидантної глутатіонової системи. На 44-ту добу в морських свинок з експериментальним алергічним альвеолітом відбувається виснаження антиоксидантного потенціалу глутатіонової системи та розвиток оксидативного стресу. Дані зміни вказують на доцільність використання в терапії експериментального алергічного альвеоліту засобів з антиоксидантними властивостями.

Перспективи подальших досліджень. Метою наступного нашого дослідження буде вивчення стану антиоксидантної глутатіонової системи та процесів перекисного окиснення ліпідів у легенях морських свинок за умов розвитку екзогенного алергічного альвеоліту в різні періоди його формування.

Література

1. Екзогенний алергічний альвеоліт: монографія / [М.С. Регада, Р.Ю. Гришко, І.Г. Гайдучок та ін.]. [2-ге видання, доповнене і перероблене]. – 2007. – 200 с.
2. Илькович М.М. Экзогенный аллергический альвеолит / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова; под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова // Интерстициальные заболевания легких. – СПб., 2005. – С. 183-211.
3. Орехов О.О. Патоморфология легких и микроциркуляторного русла малого круга кровообращения при хроническом экспериментальном аллергическом альвеолите / О.О. Орехов, Ю.А. Кирилов // Арх. патол. – 1985. – № 10. – С. 54-61.
4. Переслегина И.А. Активность антиоксидантных ферментов слюны здоровых детей / И.А. Переслегина // Лаб. дело. – 1989. – № 11. – С. 20-23.
5. Путилина Ф.Е. Определение содержания восстановленного глутатиона в тканях // Кн.: Прохорова М.Л. (ред.). Методы биохимических исследований. – Ленинградский университет. – 1982. – С. 183-187.
6. Тимирбулатов Р.А. Метод повышения интенсивности свободных радикалов окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р.А. Тимирбулатов, Е.И. Селезнев // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 209-211.
7. Чучалин А.Г. Диагностика респираторных заболеваний / А.Г. Чучалин // Респираторная медицина. Руководство. – М., 2007. – Т. 1. – С. 231-238.
8. Enhanced sensitivity to oxidative stress in transgenic tobacco plants with decreased glutathione reductase activity leads to a decrease in ascorbate pool and ascorbate redox state / S. Ding, Q. Lu, Y. Zhang [et al.] // Plant Mol. Biol. – 2009. – Vol. 69. – P. 577-592.

9. Fernandez N. Blood and endothelium in immune complex-mediated tissue injury / Nieves Fernandez, Sonia Jancar, Mariano Sanches Crespo // *TRENDS in Pharmaceutical Sciences*. – 2004. – № 10. – P. 512-517.
10. Nauser T. The kinetics of oxidation of GSH by protein-bound radicals / T. Nauser, W.H. Koppenol, J.M. Gebicki // *Biochem. J.* – 2005. – Vol. 392. – P. 693-701.
11. Strange R.C. Glutathione S-transferase: genetics and role in toxicology / R.C. Strange, P.W. Jones, A.A. Fryer // *Toxicol. Lett.* – 2000. – Vol. 112, № 3. – P. 357-363.
12. Warner D.S. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain / D.S. Warner, H. Sheng, I. Batinic // *The J. of Experimental Biology* – 2004. – Vol. 207. – P. 3221-3231.

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ И ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В КРОВИ МОРСКИХ СВИНОК С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ АЛЬВЕОЛИТОМ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ЕГО ФОРМИРОВАНИЯ

Б.Я. Мелех, М.С. Регеда, М.О. Качмарская

Резюме. В данной работе установлено, что в условиях развития экспериментального аллергического альвеолита (ЭАА) возрастает концентрация малонового альдегида (МА). На 44-е сутки от начала эксперимента снижается концентрация восстановленного глутатиона и активности глутатионпероксидазы, что указывает на истощение восстановительного потенциала антиоксидантной глутатионовой системы. Полученные данные позволяют сделать вывод, что в патогенезе ЭАА важную роль играет дисбаланс между процессами перекисного окисления липидов и антиоксидантной защитой, что приводит к нарушению клеточного гомеостаза и развитию оксидативного стресса.

Ключевые слова: прооксидантная система, глутатионовая антиоксидантная система, экспериментальный аллергический альвеолит, глутатион, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатионтрансфераза.

GLUTATHIONE ANTIOXIDANT SYSTEMS AND PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION IN GUINEA PIGS BLOOD WITH EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS IN DIFFERENT PERIODS OF ITS FORMATION

B. Ya. Melekh, M.S. Regeda, M.O. Kachmarska

Abstract. In this study it was found, that under the conditions of development of experimental allergic alveolitis (EAA) the concentration of MA was increased. On the 44th day of the experiment the concentration of reduced glutathione and glutathione peroxidase activity were decreased, indicating the depletion of reduction potential of the antioxidant glutathione system. The findings allow of concluding, that imbalance between lipid peroxidation and antioxidant protection plays an important role in the pathogenesis of EAA, which leads to disruption of cellular homeostasis and development of oxidative stress.

Key words: prooxidant system, glutathione antioxidant system, experimental allergic alveolitis, glutathione, glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione transferase

Danylo Halytsky National Medical University (Lviv)

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 98-100

Надійшла до редакції 14.10.2013 року

© Б.Я. Мелех, М.С. Регеда, М.О. Качмарська, 2013

УДК 616.36-002:615.032-547.261-076-092.9

Н.И. Молчанюк

УЛЬТРАСТРУКТУРА ГЕПАТОЦИТОВ КРЫС В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ВНУТРИБРЮШИННОГО ВВЕДЕНИЯ МЕТАНОЛА

ГУ "Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины", г. Одесса

Резюме. Электронно-микроскопически исследовались гепатоциты (ГП) крыс линии Вистар через 25 и 40 минут, 1 и 3 суток после однократного внутрибрюшинного введения метанола из расчета 0,75 г/кг массы тела. Показано, что в ГП в динамике исследования развивается ряд альтернативных изменений, однако они охватывают лишь часть клеток печени и носят, в основном, реактивный характер. Метанол, в первую очередь, вы-

зывает изменения ультраструктуры митохондрий, что свидетельствует о ранних нарушениях энергетических процессов в клетках печени, а также изменения количества и структурных особенностей гранул гликогена, указывающих на влияние этого токсического вещества на углеводный обмен в печени.

Ключевые слова: гепатоциты, метанол, ультраструктура.

© Н.И. Молчанюк, 2013

Введение. Метиловый спирт (метанол) широко используется в качестве промышленного органического растворителя. Кроме того, разрабатывается план применения его в качестве альтернативного топлива и источника энергии. Доступность и широкое использование метанола увеличивает вероятность случайного или хронического воздействия его на организм. В последние годы участились случаи отравления населения, как в Украине, так и других странах, метанолом. В связи с этим возникает важность изучения механизмов его токсичности, особенно в малых дозах, для человека, а также для других живых существ. Известно, что употребление метанола человеком в однократной дозе от 30 до 100 мл приводит к летальному исходу. Описано, что первично метанол поражает зрительный нерв, сетчатку и ткани головного мозга [7, 8]. В литературных источниках найдены единичные работы, посвященные изучению физиологических и морфологических изменений, а также определению биохимических показателей в сетчатке и зрительном нерве экспериментальных животных, вызванных действием метанола [6, 7, 8]. Рядом авторов опубликованы данные о нарушении механизмов регуляции системы иммунитета и перекисного окисления липидов при остром отравлении метанолом [3, 4].

Кроме того известно, что основная антиоксидантная функция в организме осуществляется клетками печени. В литературе представлены данные о том, что сам по себе метанол обладает умеренной токсичностью, однако в результате его окисления в печени образуются промежуточные продукты полураспада: формальдегид и муравьиная кислота, обладающие высокой токсичностью.

О токсическом влиянии многих веществ на структурные элементы печени имеются данные в литературе [1, 2, 5]. Однако работ, посвященных глубокому изучению влияния метанола на ультраструктуру печени, за последнее десятилетие нами не выявлено.

В связи с вышеизложенным в лаборатории электронной микроскопии института проводятся обширные экспериментальные исследования действия метанола в различных дозировках на ультраструктуру тканей глаза и ряда внутренних органов.

Цель исследования. Установить ультраструктурные изменения гепатоцитов (ГП) белых крыс в ранние сроки после однократного внутрибрюшинного введения метанола.

Материал и методы. Работа выполнена на 16 взрослых белых крысах линии Вистар массой 250-300 г, подразделенных на две группы: I – опытная, в которой крысам внутрибрюшинно, однократно вводили метанол из расчета 0,75 г/кг массы тела. Для крыс эффект ЛД₅₀ при внутрибрюшинном введении метанола достигается в дозе 9,5 г/кг массы тела животного. II группа – контрольные животные, которым вводили физраствор в

эквивалентном объеме. Изучался материал через 25 и 40 минут, одну и трое суток после введения метанола. Исследовалась ультраструктура ГП белых крыс. Эвтаназия животных осуществлялась методом декапитации в соответствии с "Требованиями биоэтики Хельсинской декларации об этическом регулировании медицинских исследований". Затем производился забор материала и его обработка для электронно-микроскопического исследования по общепринятой методике. Изучались и фотографировались объекты в электронном микроскопе ПЭМ-100-01.

Результаты исследования и их обсуждение. При электронно-микроскопическом исследовании через 25 минут после введения метанола часть ГП имеют ультраструктуру, аналогичную контрольной группе животных, у другой части ГП в цитоплазме выражены признаки внутриклеточного отека и распыление гранул гликогена. Сами гранулы гликогена электронноплотные, имеют более компактную структуру чем в контроле. Митохондрии во всех ГП имеют нормальную ультраструктуру и значительное увеличение количества митохондрий, плотно контактирующих друг с другом и хорошо структурно организованных (рис. 1, 2).

Через 40 минут после введения метанола наблюдаются клетки с признаками, описанными в предыдущем сроке, однако элементы отека в ряде ГП выражены в большей степени. В цитоплазме отмечается незначительное уменьшение количества электронноплотных гранул гликогена, а также увеличение количества липидных капелек.

Через одни сутки после введения метанола в печени часть ГП сохраняет нормальную ультраструктуру, другая часть отличается наличием признаков отека цитоплазмы и внутримитохондриального матрикса с деструкцией крист у части митохондрий. Митохондрии окружены единичными цистернами или собранными в стопки элементами зернистой эндоплазматической сети (ЗЭС). На периферии цитоплазмы ГП определяются единичные мелкие лизосомы и фаголизосомы. Гранулы гликогена рассредоточены по всей цитоплазме ГП, их структура аналогична, описанной выше. Однако ряд гранул гликогена практически полностью разрушены.

Через трое суток, в отличие от материала предыдущего срока, выявляется больше ГП с признаками внутриклеточного отека, с уменьшенным числом типичных внутриклеточных органелл и полной их альтерацией в перинуклеарной области клеток. Узкие, короткие цистерны ЗЭС, собранные в небольшие стопки, располагаются на периферии клетки. Незначительное число гранул гликогена, в виде плотных комков, рассредоточено диффузно по всей цитоплазме, от некоторых из них остались "тени" (рис. 3). В ряде ГП отмечается увеличение количества митохондрий с элементами деструкции крист. В цитоплазме наблюдается также скопления вторичных

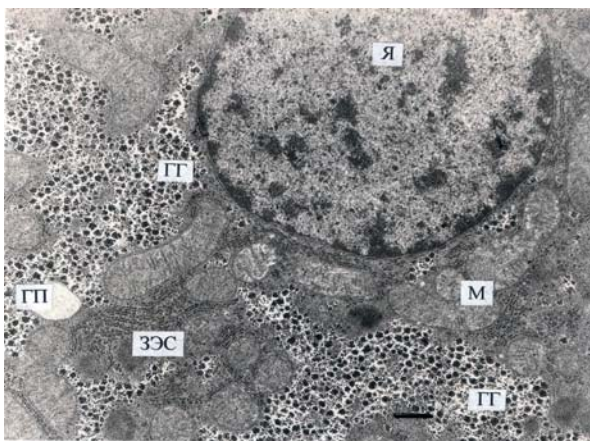


Рис. 1. Ультраструктура гепатоцита крысы через 25 минут после введения физнапряжения. Фрагмент клетки с крупным ядром и перинуклеарной цитоплазмой, содержащей элементы ЗЭС, митохондрии и гранулы гликогена. Электронная микрофотография. Масштабный отрезок 1 мкм. Условные обозначения: ГП – гепатоцит, Я – ядро, ЗЭС – зернистая эндоплазматическая сеть, М – митохондрии, ГГ – гранулы гликогена

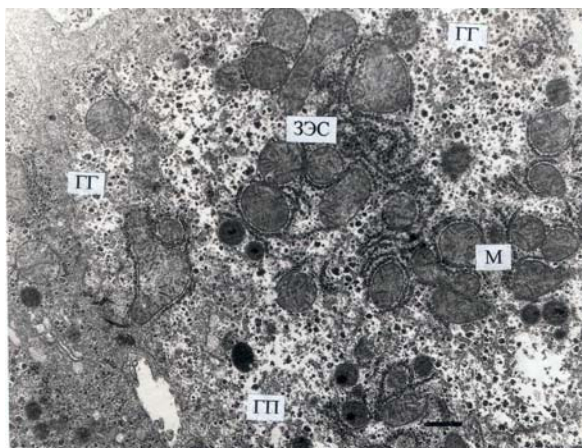


Рис. 2. Ультраструктура гепатоцита крысы через 25 минут после введения метанола. Очаговое просветление цитоплазмы, уменьшение числа и изменение структуры гранул гликогена. Электронная микрофотография. Масштабный отрезок 1.4 мкм. Условные обозначения: ГП – гепатоцит, ЗЭС – зернистая эндоплазматическая сеть, М – митохондрии

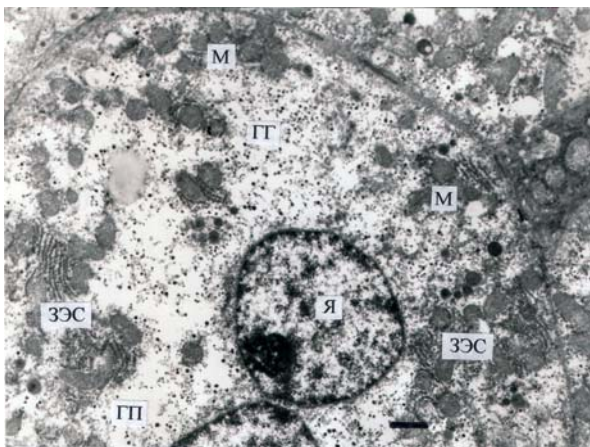


Рис. 3. Ультраструктура гепатоцита крысы через трое суток после введения метанола. В электронно-прозрачной цитоплазме ГП альтерация части органелл и распыление небольшого числа гранул гликогена с компактной структурой. Электронная микрофотография. Масштабный отрезок 2 мкм. Условные обозначения: ГП – гепатоцит, Я – ядро, ЗЭС – зернистая эндоплазматическая сеть, М-митохондрии, ГГ- гранулы гликогена

лизосом. В то же время, часть ГП имеет структуру близкую к нормальной.

Проведенные исследования показали, что, несмотря на введения малой дозы метанола (0,75 г/кг массы тела крыс) в печени наблюдаются изменения ультраструктуры ГП. Однако в динамике изучения материала (от 25 минут до трёх суток) мы отметили, что эти изменения охватывают лишь часть ГП и носят, в основном, реактивный характер, что свидетельствует об их обратимости в случае прекращения воздействия токсического фактора. При изучении материала нами отмечена различная степень выраженности и глубина проявлений патологических изменений ультраструктур ГП у разных животных, что, очевидно, связано с их восприимчивостью к данному токсическому веществу. Следует также особо

отметить, что при использованных дозах метанола проявляется его выраженное влияние на митохондрии, что свидетельствует о ранних нарушениях энергетических процессов в клетках печени. Кроме этого, наблюдавшиеся изменения количества и структурных особенностей гранул гликогена указывают на влияние этого токсического вещества на углеводный обмен в ГП.

Выводы

1. Метанол, в сравнительно небольшой дозе, вызывает патологические изменения ультраструктур в клетках печени.

2. В начальные сроки в гепатоцитах наблюдается изменение структуры и расположения гранул гликогена и проявляется компенсаторная реакция со стороны митохондрий, выражающаяся в увеличении их количества.

3. В динамике в гепатоцитах отмечается нарастание альтеративных изменений ультраструктур, особенно митохондрий, сопровождающиеся выраженным отеком цитоплазмы.

Перспективы дальнейших исследований.

Полученные нами результаты исследования являются фрагментом комплексного изучения влияния метанола на ткани печени и другие органы. Дальнейшее более углубленное и расширенное изучение влияния данного токсического вещества на исследуемые структуры, вероятно, даст возможность понимания более тонких механизмов поражения ультраструктуры печени, других органов и всего организма в целом.

Література

1. Гайдаш А.А. Ультраструктура печени при действии малых доз фтора / А.А. Гайдаш, О.А. Бабенко, Р.С. Баширов // Бюл. сибир. мед. – 2011. – № 3. – С. 168-170.
2. Морфологическая оценка свободнорадикальных процессов при эндотоксиновом поражении печени / А.А. Бабанин, Н.А.Захарова, Т.В. Семенова [и др.] // Морфология. – 2009. – Т. 3, № 2. – С. 5-11.

3. Серов В.В. Нарушения механизмов регуляции системы иммунитета при остром отравлении метанолом и их коррекция: автореф. дисс. на соиск. учен. степени канд. биол. наук: 03.00.13 / Серов Вадим Вадимович. – Саратов, 2007. – 21с.
4. Серов В.В. Влияние острого отравления метанолом на перекисное окисление липидов и концентрацию в крови кортикостерона / В.В. Серов, П.Ф. Забродский, В.Ф. Киричук // Вестн. нов. мед. технологий. – 2007. – Т. XIV, № 1. – С. 81.
5. Состояние дыхательной цепи митохондрий печени крыс с экспериментальным токсическим гепатитом / А.П. Ширяева, Е.В. Байдюк, А.В. Аркадьева [и др.] // Цитология. – 2007. – Т.49, № 2. – С. 125-132.
6. Электрофизиологические и морфологические показатели, состояние зрительного анализатора в динамике применения трофина при интоксикации метанолом / В.И. Цимбалюк, А.Т. Носов, Л.Л. Чеботарёва, В.А. Васюта // Укр. нейрохірург. ж. – 2004. – № 3. – С. 97-102.
7. Retinal toxicity in methanol poisoning / J.L. Treichel, T.G. Murray, T.C. Burton [et al.] // Retina. – 2004. – Vol. 24. – P. 309-312.
8. Oxidative stress induced by methotrexate alone and in the presence of methanol in discrete regions of the rodent brain, retina and optic nerve / R. Rajamani, A. Muthuvel, M. Senthilvelan, R. Sheeladevi // Toxicol. Lett. – 2006. – Vol. 12, № 5. – P. 12-15.

УЛЬТРАСТРУКТУРА ГЕПАТОЦИТІВ ЩУРІВ У РАННІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОГО УВЕДЕННЯ МЕТАНОЛУ

Н.І. Молчанюк

Резюме. Електронно-мікроскопічно досліджувалися гепатоцити (ГП) щурів лінії Вістар через 25 і 40 хвилин, одну і три доби після одноразового внутрішньочеревного уведення метанолу з розрахунку 0,75 г/кг маси тіла. Показано, що в ГП у динаміці дослідження розвивається ряд альтеративних змін, проте вони охоплюють лише частину клітин печінки і носять, в основному, реактивний характер. Метанол, у першу чергу, викликає зміни ультраструктури митохондрий, що свідчить про ранні порушення енергетичних процесів у ГП, а також зміни кількості і структурних особливостей гранул глікогену, що вказують на вплив цієї токсичної речовини на вуглеводний обмін у клітинах печінки.

Ключові слова: гепатоцити, метанол, ультраструктура.

THE ULTRASTRUCTURE OF THE RATS' HEPATOCYTES SOON AFTER METHANOL INTRAPERITONEAL INJECTION

N.I. Molchaniuk

Abstract. The Wistar rats' hepatocytes (GP) were studied 25 and 40 minutes, 24 and 72 hours after a single intraperitoneal methanol introduction at 0,75 g for a kilogram of their weight. It was shown, that some alternative changes develop in the GP during the study, but they only involve a part of the liver cells and they are mainly reactive in nature. Methanol, in the first place, causes some changes in the mitochondria ultrastructure, indicating the early disorders of energy processes in the liver, as well as changes in the number and structural features of glycogen granules, indicating the impact of this toxic substance on carbohydrate metabolism in the liver cells.

Key words: hepatocytes, methanol, ultrastructure.

SU Filatov institute of eye diseases and tissue therapy of the
National academy of medical science of Ukraine (Odessa)

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 100-103

Надійшла до редакції 16.09.2013 року

© Н.І. Молчанюк, 2013

УДК 616-089.882+616-089+616.314.17-008.1

З.Р. Ожоган, Н.П. Махлинець, Н.М. Павелко, І.З. Чубій, О.В. Довганич

ВЕСТИБУЛОПЛАСТИКА ЯК НЕОБХІДНИЙ КРОК У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ ІЗ МІЛКИМ ПРИСІНКОМ РОТА

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Обстежено 120 хворих на генералізований пародонтит із мілким присінком рота, хронічний перебіг. Хворим проводилось комплексне терапевтичне та хірургічне лікування. З метою порівняльної характеристики проведених методів лікування здійснювали клінічно-лабораторні методи дослідження, які показали

перевагу запропонованого методу хірургічного лікування хворих на генералізований пародонтит із мілким присінком рота.

Ключові слова: мілкий присінок рота, генералізований пародонтит, вестибулопластика, кверцетин.

© З.Р. Ожоган, Н.П. Махлинець, Н.М. Павелко, І.З. Чубій, О.В. Довганич, 2013

Вступ. Серед усіх стоматологічних захворювань хвороби тканин пародонта, а зокрема, генералізований пародонтит (ГП), посідають одне з провідних місць через поширеність даної патології серед населення та її наслідки (втрата зубів і порушення функції зубо-щелепної системи), стан організму в цілому [1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10]. Багатьма науковими дослідженнями вітчизняних і зарубіжних авторів доведено, що мілкий присінок рота (МПР) є одним з етіологічних чинників у розвитку захворювань пародонта [2, 3]. За даними досліджень різних авторів, поширеність мілкового присінка рота становить 8-62,6 % [12]. В основі патогенезу генералізованого пародонтиту в осіб із мілким присінком рота лежить порушення кровопостачання, наявність сполучнотканинних та м'язових тяжів, рубцевих деформацій у ділянці тканин присінка рота.

Мета дослідження. Вивчити клінічно-лабораторні особливості ГП із МПР, підвищити ефективність хірургічного лікування хворих на ГП із МПР шляхом модифікації тунельної вестибулопластики та уведення до комплексного лікування кверцетину.

Матеріал і методи. Обстежено 120 хворих на ГП I-II ступеня розвитку із МПР та 15 осіб з інтактним пародонтом, які склали групу порівняння. Вік хворих був від 35 до 44 років. Залежно від методики вестибулопластики та медикаментозного впливу на тканини присінка рота хворі на ГП із МПР були розподілені на дві групи, кожна з яких складалася з двох підгруп.

Першу групу склали 60 хворих на ГП із МПР, яким у комплексному лікуванні ГП проводили вестибулопластику за методом О. І. Грудянова, О. І. Єрохіна (2006). 1А групу склали 30 хворих на ГП із МПР, яким у післяопераційному періоді призначали ранозагоювальний препарат солкосерил. 1Б групу склали 30 хворих на ГП із МПР, яким у післяопераційному періоді призначали кверцетин.

Другу групу склали 60 хворих на ГП із МПР, яким у комплексному лікуванні ГП проводили запропоновану нами модифікацію тунельної вестибулопластики [4]. 2А групу склали 30 хворих на ГП із МПР, яким у післяопераційному періоді призначали ранозагоювальний препарат солкосерил. 2Б групу склали 30 хворих на ГП із МПР, яким у післяопераційному періоді призначали кверцетин.

Суть модифікації тунельної вестибулопластики полягала у виконанні вертикального розрізу уздовж вуздечки губи довжиною 20-25 мм та по одному горизонтальному – у ділянці премолярів з обох боків, паралельних до перехідної складки довжиною 20 мм, формуванні підслизового тунелю, фіксуванні слизових клаптів через слизову оболонку до окістя на відстані 10-15 мм від альвеолярного краю, ушиванні вертикального розрізу. У ділянку горизонтальних розрізів вводиться мукозний трансплантат, забраний із піднебіння, просуваючи його в глибину ясен на 2-3 мм та фіксуючи швами. До схеми комплексного ліку-

вання операційних ран вводиться кверцетин у вигляді аплікації гелем, який наноситься на індивідуальну шину-капу, один раз на добу, п'ять діб. Хворим на ГП II ступеня розвитку із МПР через 3-6 місяців після вестибулопластики проводили відкритий кюретаж.

Клінічне обстеження проводили згідно зі стандартною методикою огляду стоматологічного хворого. Особливої уваги надавали огляду присінка рота: наявності сполучнотканинних тяжів та рубцевих змін. Визначення ГПР проводили згідно з розробленим нами способом за допомогою спеціального пристрою для вимірювання ГПР [5]. Оцінювали наявність ішемії в ділянці вільних та прикріплених ясен та рецесії ясен за класифікацією Р. D. Miller, визначали глибину пародонтальних кишень та ступінь рухомості зубів. Встановлення діагнозу ГП із МПР здійснювали за класифікацією захворювань тканин пародонта за М. Ф. Данилевським (2008).

Із метою визначення гігієнічного статусу ротової порожнини використовували гігієнічний індекс за Грін-Вермільйоном (ГГВ) та Федоровим-Володкіною (ГФВ). Для оцінки стану тканин пародонта визначали пародонтальний індекс (ПІ) та папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (РМА), індекс кровоточивості ясен визначали за Н. R. Muhlemann, S. Son у модифікації I. Cowell (ІК).

З метою визначення цитопатології клітинних популяцій у цитограмах відбитків зі слизової оболонки використовували метод цитоморфометричної оцінки стану пародонта за методикою А.С. Григорьян та ін. з визначенням запально-дистрофічного індексу (ЗДІ) та індексу деструкції (ІД). Для оцінювання фізіологічного стану слизової оболонки присінка рота до операції, на 14-ту, 21-шу добу після вестибулопластики, проводили цитологічне дослідження слизової оболонки присінка рота в ділянці ікол та премолярів, оперованої щелепи та твердого піднебіння, вивчаючи індекси диференціації клітин епітелію (ІДК) за методикою Г. В. Банченко. Із метою дослідження стану кровопостачання в тканинах ПР проводили реографію ділянки присінка рота. Кількісне оцінювання реограм проводили за показниками: тонуусу судин (ПТС), периферичного опору (ППО), венозного відтоку (ПВВ), індексом обтяженого кровотоку (ІОК), реографічним індексом (РІ). Для визначення стану кісткової тканини та ступеня розвитку генералізованого пародонтиту використовували рентгенологічне дослідження (ортопантомографія), а за допомогою ультразвукової ехоостеометрії вивчали щільність кісткової тканини щелеп. Клінічно-лабораторне обстеження хворих проводили перед лікуванням і через 3, 6, 12 місяців після комплексного лікування.

Статистичні обчислення отриманих результатів проводили за допомогою стандартного пакета програм «Microsoft Excel - 2007» і «Statistica - 6.0», а вірогідність результатів (р) визначали на підставі t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

Нами проведено вивчення особливостей клінічного перебігу ГП I-II ступенів розвитку в пацієнтів із МПР. Для всіх пацієнтів характерними були виражені зміни в тканинах пародонта, які наростали зі збільшенням ступеня розвитку ГП. Зокрема, у всіх хворих на ГП із МПР ГПР була менше 5 мм, у 78,3 % осіб наявні сполучнотканинні тяжі в ділянці ікол та премолярів, у 71,7 % пацієнтів виявили симптоматичний гінгівіт. У 83,6 % хворих на ГП II ступеня розвитку із МПР діагностовано травматичну оклюзію в ділянці фронтальної групи зубів, а в 74,2 % хворих на ГП I-II ступенів розвитку - скупченість фронтальних зубів нижньої щелепи. За результатами індексів гігієни ротової порожнини виявлено достовірну різницю між аналогічними показниками у хворих на ГП I та II ступенів розвитку із МПР ($p < 0,05$), а також вони достовірно відрізнялися від таких – групи порівняння ($p < 0,05$). Із збільшенням ступеня розвитку ГП спостерігали динаміку до погіршення показників індексної оцінки стану тканин пародонта, а саме ПІ, РМА, що вказує на збільшення інтенсивності та розповсюженості запально-дистрофічного процесу в тканинах пародонта ($p < 0,05$). Індекс кровоточивості за Muhlemann H. у хворих на ГП I-II ступенів розвитку із МПР достовірно відрізнявся від показників у групі порівняння ($p < 0,05$), проте достовірної різниці між показниками у хворих на ГП I та II ступенів розвитку не виявлено ($p > 0,05$). При цитологічних дослідженнях не виявлено достовірної різниці в отриманих результатах ІДК у хворих на ГП із МПР I та II ступенів розвитку в ділянці ПР ($p > 0,05$), однак результати достовірно відрізнялися від показників групи порівняння ($p < 0,05$). Показники ІД та ЗДІ у хворих на ГП із МПР достовірно відрізнялися від таких у здорових осіб ($p < 0,05$) і наростали зі збільшенням ступеня розвитку ГП із МПР, однак вони не відрізнялися між собою у хворих на ГП I та II ступенів розвитку із МПР ($p > 0,05$). Отримані результати цитологічного дослідження за кількісними та якісними характеристиками підтверджують наявність хронічного запалення із вираженими деструктивними змінами та явищами гіперкератозу у тканинах пародонта у хворих на ГП із МПР. У пацієнтів із МПР результати ПТС, ППО, ПВВ та ІОК достовірно відрізнялися від аналогічних показників групи порівняння ($p < 0,05$), проте достовірної різниці між реографічними показниками у хворих на ГП із МПР I та II ступенів розвитку не діагностовано ($p > 0,05$). Отримані показники реограм вказують на дефіцит кровообігу, застійні явища в кровоносному руслі та утруднений венозний відтік, що, у свою чергу, призводило до зниження обмінних процесів у тканинах ПР і порушення трофіки в тканинах пародонта. Отримані нами результати ультразвукової ехоостеометрії вказували на зниження щільності кісткової тканини нижньої щелепи в осіб із МПР. Час проходження ультразвукових хвиль через кісткову тканину щелеп збіль-

шувався зі ступенем розвитку ГП із МПР і достовірно відрізнявся ($p < 0,05$) від показників, отриманих у групі порівняння – $(13,22 \pm 1,43)$ мкс.

Після вивчення клінічних особливостей перебігу ГП в осіб із МПР нами розроблено методику комплексного лікування. Результати наших досліджень за клінічно-лабораторними показниками показали достовірну різницю між використанням вестибулопластик із первинною та вторинною епітелізацією рани на користь запропонованих хірургічних втручань із використанням вільних мукозних трансплантатів, забраних із піднебіння. Отримано позитивні результати проведених вестибулопластик із первинною епітелізацією у 56 випадках. За результатами клінічного обстеження максимальна кількість загоєнь первинним натягом (вертикальний розріз у ділянці вуздечки губи) в осіб 1А групи припадала на $(10,9 \pm 1,1)$ добу, а вторинним натягом – на $(23,1 \pm 0,6)$ добу. У пацієнтів 1Б групи вертикальний розріз у ділянці вуздечки губи загоївся на $(8,1 \pm 0,8)$ добу, а в ділянці ікол та премолярів – на $(21,2 \pm 0,7)$ добу ($p < 0,05$), що достовірно відрізняється від показників у 1А групі осіб. У пацієнтів II групи загоєння операційних ран проходило первинним натягом. У 28 осіб (93,4 %) 2А групи спостерігали приживлення мукозних трансплантатів на $(15,8 \pm 1,06)$ добу, а загоєння операційної рани в ділянці твердого піднебіння – на $(10,5 \pm 1,34)$ добу. У всіх прооперованих осіб 2Б групи спостерігали приживлення мукозних трансплантатів на $(12,9 \pm 1,03)$ добу, загоєння операційної рани в ділянці твердого піднебіння – на $(7,1 \pm 1,09)$ добу, що достовірно відрізнялося від результатів в осіб 2А групи ($p < 0,05$). Отримані результати вказують на скорочення термінів загоєння операційної рани в осіб, яким у післяопераційному періоді призначали кверцетин.

У ході порівняльного аналізу змін ГПР після вестибулопластики в пацієнтів 1А групи простежуємо достовірне зниження ГПР через 3, 6 і 12 місяців, у пацієнтів 1Б групи – через 6 та 12 місяців ($p < 0,05$). У пацієнтів 2А та 2Б груп через три та шість місяців після лікування простежували недостовірне зниження ГПР ($p > 0,05$). Нами виявлена достовірна різниця між результатами ГПР у 2А та 2Б групах осіб, що свідчить про переваги використання кверцетину у післяопераційному періоді. Віддалені результати проведеного дослідження вказують на те, що через 12 місяців рецидив захворювання (зниження ГПР менше 5 мм) діагностовано у восьми осіб 1А групи, у чотирьох осіб 1Б групи, у трьох осіб 2А та в одного пацієнта 2Б групи.

В осіб із МПР I-ї групи виявлено позитивну динаміку більшості досліджуваних показників стану пародонта (ПІ, РМА, ІК) протягом шести місяців після комплексного лікування. Через шість місяців діагностовано динаміку до погіршення показників ПІ, РМА, ІК, проте вони були достовірно кращими від аналогічних – до вестибулопластики ($p < 0,05$). Вестибулопластика за-

пропонована нами, доповнена солкосерилом у післяопераційному періоді, за результатами індексного оцінювання стану тканин пародонта та гігієни ротової порожнини протягом шести місяців після лікування забезпечувала позитивну динаміку вищезазначених показників. Через 12 місяців показники індексної оцінки гігієни ротової порожнини та стану тканин пародонта в пацієнтів 2А групи поступово погіршувалися, проте достовірної різниці між періодами проведеного дослідження не виявлено. Нами діагностовано достовірно кращі результати ПІ, РМА та ІК в осіб 2Б групи порівняно з показниками осіб 2А, динаміку до нормалізації даних показників протягом 12 місяців після комплексного лікування, що вказує на перевагу розробленої схеми ведення післяопераційного періоду.

У ході порівняльної характеристики результатів цитоморфометричного дослідження у 1А та 1Б групах осіб спостерігали достовірну різницю між результатами ІД через шість місяців ($p < 0,05$). При порівнянні отриманих показників між 1А та 1Б групами спостерігали достовірну різницю ІДК на 14-ту та 21-шу добу ($p < 0,05$). У пацієнтів 2А групи протягом 12 місяців після лікування спостерігали динаміку до нормалізації цитоморфометричних показників, проте вони значно перевищували відповідні показники в осіб з інтактним пародонтом ($p < 0,05$). Порівняльна характеристика результатів цитологічного дослідження в осіб 1А та 2А груп вказує на достовірну різницю ІДК ($p < 0,05$). Проведені дослідження свідчать про переваги оперативного втручання на тканинах ПР, після якого операційна рана загоюється первинним натягом. У пацієнтів 2Б групи через 12 місяців після лікування спостерігали динаміку до нормалізації цитоморфометричних показників, які через 12 місяців недостовірно відрізнялися від показників у групі порівняння ($p > 0,05$). Порівняння показників ІДК свідчить про переваги способу ведення післяопераційного періоду із застосуванням кверцетину, використаного у цій групі осіб. Вивчення регіонарного кровообігу в тканинах ПР за допомогою реографії у пацієнтів 1Б групи дозволило встановити покращання місцевого кровообігу в оперованій ділянці протягом 12 місяців, проте показники реограм значно відрізнялися від показників у групі порівняння ($p < 0,05$). У пацієнтів 1А та 1Б груп не спостерігали достовірної різниці реографічних показників ($p > 0,05$). Через шість місяців після лікування у пацієнтів 2А та 2Б групи простежували достовірну різницю ПТС, ПБВ, ІОК, РІ ($p < 0,05$). Необхідно відзначити, що в осіб 2Б групи простежували нормалізацію кровопостачання в тканинах ПР за кількісними та якісними показниками не тільки в ранні, але й у віддалені терміни після лікування, що вказує на стійке поліпшення регіонарного кровообігу в тканинах пародонта.

У пацієнтів 1-ї групи діагностовано зменшення часу проходження ультразвукових хвиль через кісткову структуру щелеп, що свідчило про

позитивні процеси мінералізації кістки, однак результати достовірно відрізнялися від показників у групі порівняння ($p < 0,05$). У пацієнтів 2А групи результати були достовірно кращими від таких показників у пацієнтів 1А групи ($p < 0,05$). Порівняльна характеристика ехоостеометричного дослідження показала недостовірну різницю результатів у 2А та 2Б групах хворих ($p > 0,05$). При цьому, отримані результати вказують, що покращання мікроциркуляції в тканинах ПР сприяє стабілізації обмінних процесів у кістковій тканині щелеп, особливо у хворих 2-ї групи.

На основі проведених морфологічних досліджень нами доведено переваги використання кверцетину в післяопераційному періоді. Зокрема встановлено, що при застосуванні кверцетину будова слизової оболонки ясен в нормувалася, ознак десквамації не виявлено, у сосочках збільшилася кількість новоутворених мікрогемосудин і колагенових волокон, у власній пластинці вирізнялися колагенобласти II типу з різко розширеними цистернами гранулярної ендоплазматичної сітки, які активно синтезують колаген, ознак запальної інфільтрації не виявлено.

Висновок

При проведенні дослідження нами вивчено особливості клініки у хворих на генералізований пародонтит із мілким присінком рота та за допомогою клінічних, лабораторних методів доведено переваги запропонованої схеми комплексного лікування осіб із мілким присінком рота, яка включає проведення вестибулопластики і застосування кверцетину в післяопераційному періоді.

Перспективи подальших досліджень. Буде вивчено віддалені результати запропонованого методу комплексного лікування генералізованого пародонтиту із мілким присінком рота та морфофункціональні зміни слизової оболонки присінка рота під впливом розробленої схеми лікування.

Література

1. Генералізований пародонтит / [Заболотний Т. Д., Борисенко А. В., Марков А. В., Шилівський І.В.]. – Львів: ГалДент, 2011. – 239 с.
2. Мельничук Г.М. Гінгівіт, пародонтит, пародонтоз : особливості лікування: [навчальний посібник] / Г.М. Мельничук, М.М. Рожко, Л.В. Завербна. – Івано-Франківськ, 2011. – 328 с.
3. Павленко О.В. Морфологічні основи вибору кістковопластичних матеріалів у пародонтології / О.В. Павленко, Е.О. Дмитрієва // Морфологія. – 2011. – № 1. – С. 2-12.
4. Пат. №51586 Україна, МПК А61В1/24. Спосіб визначення глибини присінка рота / Пюрик В.П., Ожоган З.Р., Махлинець Н.П., Пюрик Я.В. – заявл. 25.01.2010; опубл. 26.07.2010, Бюл. №14.
5. Пат. №51642 Україна, МПК А61В1/24; А61С17/00. Спосіб модифікації тунельної вестибулопластики / Пюрик В.П., Ожоган З.Р., Герелюк В.І., Махлинець Н.П. – заявл. 25.01.2010; опубл. 26.07.2010, Бюл. №14.
6. Bordin S. Role of fibroblast populations in peri-implantitis / S. Bodin, T. Flemmig, S. Verardi. – 2009. – Vol. 24 (2). – P. 197-204.
7. Desta T. Altered fibroblast proliferation and apoptosis in diabetic gingival wounds / T. Desta, J. Li, T. Chino // J. Dent. Res. – 2010. – Vol. 89 (6). – P. 609-614.

8. Expression profile and synthesis of different collagen types I, II, III, and V of human gingival fibroblasts, osteoblasts, and SaOS-2 cells after bisphosphonate treatment / M.J. Simon, P. Niehoff, B. Kimmig [et al.] // Clin. Oral Investig. – 2010. – Vol. 14 (1). – P. 51-58.
9. Immunohistochemical and transmission electron microscopy study regarding myofibroblasts in fibroinflammatory epulic and giant cell peripheral granuloma / A. Filioreanu, E. Popescu, C. Cotrutu [et al.] // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2009. – Vol. 50 (3). – P. 363-368.
10. Mussing E. Gingival fibroblast established on microstructured model surfaces: their influence on epithelial morphogenesis and other tissue-specific cell functions in a co-cultured epithelium: an in-vitro model / E. Mussing, P. Tomakidi, T. Steinberg // J. Orofac. Orthop. – 2009. – Vol. 70 (5). – P. 351-362.
11. Laurina Z. Growth factors /cytokines/ defensins and apoptosis in periodontal pathologies / Z. Laurina, M. Pilmane, R. Care // Stomatologija. – 2009. – Vol. 11 (2). – P. 48-54.
12. Oyarzun A. Involment of MT1-MMP and TIMP-2 in human periodontal disease / A. Oyarzun, R. Arancibia // Oral Dis. – 2010. – Vol. 16 (4). – P. 388-395.

ВЕСТИБУЛОПЛАСТИКА КАК НЕОБХОДИМЫЙ ШАГ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ И МЕЛКИМ ПРЕДДВЕРИЕМ РТА

З.Р. Ожоган, Н.П. Махлинец, Н.М. Павелко, И.З. Чубий, О.В. Довганич

Резюме. Обследовано 120 больных с генерализованным пародонтитом и мелким преддверием рта, хроническое течение. Больным проводилось комплексное терапевтическое и хирургическое лечение. С целью сравнительной характеристики проводимых методов лечения проводили клинико-лабораторные методы исследования, которые показали преимущество предложенного метода хирургического лечения больных с генерализованным пародонтитом и мелким преддверием рта.

Ключевые слова: мелкое преддверие рта, генерализованный пародонтит, вестибулопластика, кверцетин.

VESTIBULOPLASTY AS A NECESSARY STEP IN A COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS AND A SHALLOW VESTIBULE OF THE MOUTH

Z.R. Ozhohan, N.P. Mahlynets, N.M. Pavelko, I.Z. Chubiy, O.V. Dovganich

Abstract. The study involved 120 patients suffering from generalized periodontitis with a shallow vestibule of the mouth, chronicity. The patients underwent a comprehensive medical and surgical treatment. To compare the characteristics of the treatment, clinical and laboratory research was carried out and an advantage of the proposed method of surgical treatment of patients with generalized periodontitis and a shallow vestibule of the mouth was obvious.

Key words: shallow vestibule of the mouth, generalized periodontitis, vestibuloplasty, quercetin.

SHEE «National Medical University» (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 103-107

Надійшла до редакції 28.08.2013 року

© З.Р. Ожоган, Н.П. Махлинец, Н.М. Павелко, И.З. Чубий, О.В. Довганич, 2013

УДК 616.314.18-002.4+612.017.1+616-008.853

Н.М. Павелко

СКРИНІНГОВА ОЦІНКА ІМУННОГО СТАТУСУ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛИЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ ЗА ДОПОМОГОЮ ІНДЕКСІВ ЛЕЙКОГРАМИ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. У статті розглянуто результати дослідження 50 хворих на генералізований пародонтит. Запропоновано для оцінки імунного статусу пацієнтів аналіз індексів лейкограми. За допомогою даного методу виявлено синдром дисоціації: невідповідність змін в

імунному статусі хворих на генералізований пародонтит проявам запальної реакції.

Ключові слова: імунний статус, індекси лейкограми, генералізований пародонтит.

Вступ. Необхідність системного підходу до діагностики генералізованого пародонтиту (ГП) зумовлена як поширеністю патології серед усіх стоматологічних захворювань, так і недостатньою ефективністю традиційних методів лікування. На сьогоднішній день загально визнаною є

концепція ГП як дистрофічно-запального процесу з двома провідними механізмами запуску: персистенція мікробної агресії (включно умовно-патогенні штами) та дисбаланс у системах імунного захисту. Водночас питання об'єктивної оцінки імунного статусу пацієнтів на ГП ще допоки

не вирішені [7]. У сучасній лабораторній імунології сформовані три рівні діагностичного пошуку: скринінгові дослідження (I рівень), розширена імунограма (II рівень), оцінка ефекторної ланки імунітету (III рівень) [2]. Вже за даними загального аналізу крові (гемограми) можливо отримати важливу скринінгову інформацію про стан природженої резистентності (фагоцитувальні клітини: нейтрофіли, моноцити) та клітинну ланку імунітету (лімфоцити), для чого необхідно визначення кількості лейкоцитарних популяцій як у відсотковому, так і в абсолютному значеннях [5, 4].

Мета дослідження. Скринінгова оцінка імунного статусу хворих на генералізований пародонтит за допомогою індексів лейкограми

Матеріал і методи. Дослідження проводилося у 50 хворих на генералізований пародонтит I-II ступеня розвитку. Серед них було: 21 чоловік та 29 жінок віком від 20 до 42 років. З метою вивчення змін в імунологічному статусі, залежно від активності дистрофічно-запального процесу, були сформовані дві групи: 1-ша – із хронічним перебігом (25 осіб); 2-га – із загостреним перебігом (25 осіб). Критеріями розподілу хворих у групи спостереження була верифікація діагнозу згідно з класифікацією М.Ф. Данилевського [1]. Групу контролю склали 15 практично здорових осіб («інтактний пародонт»). Групи були однаковими за віком і статтю.

Всім обстеженим проводили вимірювання глибини і топографії пародонтальних кишень (ПК). Стан тканин пародонта оцінювали за результатами пародонтальних індексів: кровоточивості (РВІ) – інтенсивність кровоточивості ясенної борозни при зондуванні вважається чутливим показником визначення активності запального процесу, папілярно-маргінально-альвеолярного (РМА). Для оцінки ступеня патологічного процесу тканин пародонта використовували індекс Рамфьорда (РДІ).

Усім хворим на ГП робили загальний аналіз крові з визначенням кількості лейкоцитів, відносного (лейкограма) та абсолютного вмісту популяцій лейкоцитів та таких індексів [8]:

1. ІН/ЛМ – індекс співвідношення нейтрофілів до мононуклеарних клітин (суми лімфоцитів

та моноцитів) – відображає інтенсивність запальної реакції. Нейтрофіли – найчисельніша популяція лейкоцитів, які першими надходять до вогнищ інфікування. За нашими спостереженнями збільшення індексу вище 2 є ознакою ранньої фази адекватної імунної відповіді при бактеріальних патогенах. Зниження індексу спостерігається при переході імунної відповіді в лімфоцитарну фазу, порушеннях проти інфекційного захисту.

2. ІН/Л – індекс співвідношення клітин неспецифічного та специфічного захисту. Показник регіональної норми – 2,5.

3. ІН/М – індекс співвідношення фагоцитувальних клітин природженої резистентності, у нормі досягає 11-12 (власні дані). Підвищення індексу спостерігали в ранню фазу імунної відповіді. У разі внутрішньоклітинних збудників (віруси, деякі бактерії) протягом імунної відповіді можливо зниження індексу за рахунок моноцитозу. Нормалізація показника – критерій видужання.

4. ІЛ/М – індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів відображає взаємодію клітин специфічного та неспецифічного захисту. Референтні значення – 4-6. Зниження показника припадає на період розгорнутої клінічної картини, підвищення характерно для другої фази імунної відповіді, яка розгортається після процесингу антигену та антиген-презентації інформації.

Статистичне опрацювання отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері IBM PC на основі прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel із використанням t-критерію Стьюдента та пакета "STATISTICA-6.0. Результати вважалися вірогідними в тому випадку, коли коефіцієнт достовірності був менший або рівний 0,05, що є загальноприйнятним у медико-біологічних дослідженнях.

Результати дослідження та їх обговорення. За даними проведеного клінічно-інструментального дослідження, у хворих на генералізований пародонтит мало місце збільшення глибини пародонтальних кишень: при ГП I-II ст. хронічний перебіг до $3,16 \pm 0,14$ мм, при ГП I-II ст. загостреного перебігу до $3,27 \pm 0,21$ (інтактний пародонт $0,5 \pm 0,1$ мм) $p < 0,05$; виражені ознаки запального

Таблиця 1

Показники абсолютної кількості лейкоцитів (та їх популяцій) у хворих на генералізований пародонтит (M±m)

Показник ($10^9/l$)	Регіональна норма (Чорний В.І., 2007)	Інтактний пародонт (n=15)	Хворі на ГП I-II ст. розвитку	
			1-ша група (n=25)	2-га група (n=25)
Лейкоцити	$6,68 \pm 0,19$	$5,59 \pm 0,06$	$5,71 \pm 0,2$	$**6,99 \pm 0,4*$
Нейтрофіли	$4,26 \pm 0,03$	$3,05 \pm 0,03$	$3,15 \pm 0,12$	$**4,21 \pm 0,3*$
Лімфоцити	$1,78 \pm 0,07$	$1,51 \pm 0,03$	$1,98 \pm 0,12*$	$2,17 \pm 0,11*$
Моноцити	$0,41 \pm 0,04$	$0,33 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,05$

Примітка. * – вірогідна різниця відносно показників пацієнтів з інтактним пародонтом ($p < 0,05$); ** – вірогідна різниця відносно показників 2-ї групи відносно показників 1-ї групи ($p < 0,05$)

Таблиця 2

Показники лейкоцитарних індексів у хворих на генералізований пародонтит (M±m)

Індекс лейкограми	Інтактний пародонт (n=15)	Хворі на ГП I-II ст. розвитку	
		1-ша група (n=25)	2-га група (n=25)
ІН/М	10,87±1,41	10,51±0,69	**15,79±2,07
ІЛ/М	4,39±0,13	7,05±0,84*	7,98±0,94*
ІН/ІМ	2,09±0,47	1,5±0,12	1,71±0,13
ІН/І	2,5±0,16	1,76±0,14*	2,01±0,15*

Примітка. * – вірогідна різниця відносно показників пацієнтів з інтактним пародонтом ($p < 0,05$); ** – вірогідна різниця відносно показників 2-ї групи відносно показників 1-ї групи ($p < 0,05$)

процесу ясен, про що свідчить значне зростання показників індексів кровоточивості РВІ $1,61 \pm 0,1$ і $2,62 \pm 0,08$ відповідно (інтактний пародонт $0,1 \pm 0,01$), $p < 0,05$ та РМА $42,44 \pm 1,64$ %, $64,32 \pm 2,59$ відповідно (інтактний пародонт 0 %), $p < 0,05$. Також виявлено підвищення індексу РДІ $4,25 \pm 0,09$ і $4,26 \pm 0,12$ відповідно (інтактний пародонт 0), $p < 0,05$. В обстежених групах хворих встановлено достовірну різницю за показниками РВІ та РМА ($p < 0,05$), достовірної різниці за глибиною ПК та індексу РДІ не виявлено. На основі цих даних можна говорити про однаковий ступінь розвитку захворювання в цих групах, але різну активність патологічного процесу.

При аналізі гемограм встановлено, що показники червоної крові в обстежених хворих на ГП суттєво не змінювалися порівняно з групою контролю незалежно від активності запального процесу. Відносно показників білої крові знаходили відхилення, які певним чином характеризували реакцію організму на розвиток дистрофічно-запальних змін у тканинах пародонта. Однак виявлене збільшення кількості лейкоцитів та нейтрофілів у фазу загострення ГП порівняно з контролем не перевищувало значення нормативів регіональної норми (табл. 1). Водночас підвищення абсолютної кількості лімфоцитів у хворих на ГП було достовірним як у порівнянні з контролем, так і з регіональними нормативами. Відомо, що вміст лімфоцитів – інтегральний показник клітинної ланки імунітету, тому підвищення імункомпетентних клітин при ГП свідчить про активацію специфічних механізмів захисту. Відсутність, за даними лейкограм, суттєвих змін у фазу загострення ГП кількості популяцій фагоцитувальних клітин – нейтрофілів і моноцитів (табл. 1) створює умови для перебігу та прогресування запального процесу в тканинах пародонта.

Першочергове значення при оцінці лейкограми й імунограми мають співвідношення окремих показників, відповідність їх змін клінічній картині захворювання, тому особливе значення при аналізі результатів дослідження надавали інтерпретації парціальних індексів лейкограм хворих на ГП (табл. 2).

Так, при ГП було встановлено зниження індексів співвідношення фракцій лейкоцитарних клітин – нейтрофілів та мононуклеарів

(лімфоцитів, моноцитів): ІН/ІМ, ІН/І, що підтвердило переважання специфічних механізмів імунного захисту. Водночас підвищення індексів співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІН/М), лімфоцитів і моноцитів (ІЛ/М) у фазу загострення ГП свідчило про недостатність моноцитарно-макрофагальної ланки природженої резистентності, що є прогностично несприятливим фактором, оскільки макрофаги здійснюють не тільки фагоцитоз, але і процесинг та антигенпрезентуючу функцію. Відомо, що «неякісна» або недостатня антигенна презентація не надає вірогідної інформації про патоген Т- та В-лімфоцитам, порушує специфічність клітинної та гуморальної імунної відповіді. Тому виявлене збільшення кількості лімфоцитів у хворих на ГП не виключає порушень імунного захисту. Беручи до уваги, що лімфоцитарна фаза імунної відповіді у хворих на ГП, за даними клінічної картини, не супроводжувалася послабленням запальної реакції, ці зміни оцінювали як прояви синдрому дисоціації [2, 3], що свідчать про несприятливий перебіг дистрофічно-запального процесу.

У літературі з'явилися перші дані про наявність зв'язку характеру перебігу ГП із фенотипом антигенної системи HLA I та III класів [6]. При агресивних прогресуючих формах захворювання імунний статус пацієнтів характеризувався грубими змінами клітинної ланки: підвищення загальної кількості В-лімфоцитів, зниженням кількості Т-лімфоцитів із перевагою Т-супресорної субпопуляції, високим рівнем фактора некрозу пухлин (ФНП- α), циркулюючих імунних комплексів. Визначення носіїв локусів HLA-A1, B8, B17, Cw2 при ГП дозволяє прогнозувати прогресуючий перебіг захворювання, проводити ранню профілактику виникнення ускладнень дистрофічно-запального процесу, використовуючи для скринінгу зміни в імунному статусі пацієнтів, індексну оцінку показників лейкограми.

Висновки

1. Скринінгова оцінка імунного статусу хворих на генералізований пародонтит проведена за допомогою загального аналізу крові з розрахунком індексів лейкограми дозволила встановити у фазу загострення переважно лімфоцитарний тип імунної відповіді при недостатності моноцитарно – макрофагальної ланки природженої резистент-

ності, що є прогностично несприятливим фактором.

2. Невідповідність змін імунологічних показників клінічній картині захворювання у хворих на генералізований пародонтит свідчить про порушення в механізмах імунного захисту – наявності синдрому дисоціації.

3. Одержані за допомогою аналізу гемограми показники мають орієнтовний характер і потребують проведення подальших імунологічних досліджень II-III рівнів.

Перспективи подальших досліджень. Відсутність суттєвих зсувів у лейкограмі/імунограмі у хворих на генералізований пародонтит при різних фазах дистрофічно-запального процесу розглядається як несприятлива ознака, що вимагає вивчення функцій окремих ланок імунної системи методами II-III рівнів для визначення характеру імунопатогенетичних порушень та проведення адекватної терапії захворювання.

Література

1. Данилевский Н.Ф. Систематика болезней пародонта / Н.Ф. Данилевский // Вісн. стоматол. – 1994. – № 1. – С. 17-21.
2. Казмирчук В.С. Інтерпретація лейкограми та імунограми згідно з сучасними позиціями / В.С. Казмирчук // Внутр. мед. – 2007. – № 4. – С. 36-44.
3. Казмирчук В.Е. Клиническая иммунология и аллергология / В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук, Д.В. Мальцев. – К.: Феникс, 2009. – 524 с.
4. Караулов А.В. Клиническая иммунология / А.В. Караулов. – М.: МИА, 1999. – 604 с.
5. Лебедев К.А. Иммунограмма в клинической практике / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – М.: Наука, 1990. – 224 с.
6. Машенко И.С. Иммунологические аспекты генерализованного пародонтита / И.С. Машенко, И.И. Соколова // Современ. стоматол. – 2003. – № 4 (24). – С. 44-46.
7. Машенко И.С. Обмен цитокинов у больных генерализованным пародонтитом / И.С. Машенко // Современ. стоматол. – 2004. – № 1. – С. 73-75.
8. Черний В.И. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики / В.И. Черний // Внутр. мед. – 2007. – № 2. – С. 12-21.

СКРИНИНГОВАЯ ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ С ПОМОЩЬЮ ИНДЕКСОВ ЛЕЙКОГРАММЫ

Н.М. Павелко

Резюме. В статье рассмотрены результаты исследования 50 больных генерализованным пародонтитом. Предложено для оценки иммунного статуса пациентов анализ индексов лейкограммы. С помощью данного метода выявлен синдром диссоциации: несоответствие изменений в иммунном статусе больных генерализованным пародонтитом проявлениям воспалительной реакции.

Ключевые слова: иммунный статус, индексы лейкограммы, генерализованный пародонтит.

SCREENING ASSESS OF THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS BY MEANS OF LEUKOGRAM INDICES

N.M. Pavelko

Abstract. The article presents the results of a study of 50 patients with generalized periodontitis. An analysis of leukogram indices was proposed in order to assess the immune status. The method helped to reveal a dissociation syndrome: discrepancy of changes in the immune system of the patients with generalized periodontitis and manifestations of inflammatory reaction.

Key words: immune status, leukogram indices, generalized periodontitis.

SHEE «National Medical University» (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – доц. О.В. Митченко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 107-110

Надійшла до редакції 28.08.2013 року

УДК 616.37-001

*Д.В. Петрук, О.О. Підмурняк****КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІТРАВМИ ІЗ ПОШКОДЖЕННЯМ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ**Міська лікарня №1, м. Кам'янець-Подільський,
*Обласна клінічна лікарня, м. Хмельницький

Резюме. У статті наведені результати вивчення клінічних особливостей політравми із пошкодженням підшлункової залози. Встановлено, що найчастіше вони виникають за обставин дорожньо-транспортних пригод із травмуванням органів червоної порожнини. Цей різ-

новид травм супроводжується високим рівнем летальності (більше 20 %), пов'язаним із масивними крововтратами та розвитком панкреонекрозу.

Ключові слова: політравма, травма підшлункової залози, панкреонекроз.

Вступ. Діагностика травм підшлункової залози (ПЗ) та їх хірургічне лікування є одним із найбільш складних розділів абдомінальної хірургії. При тому, що залоза анатомічно добре захищена і травмування її є відносно рідкісним, при оперативних втручаннях на ній є загроза розвитку панкреонекрозу та значний ризик смерті [1]. Післяопераційна летальність надзвичайно висока і коливається від 22 до 80 % [2, 3].

При поєднаній травмі труднощі своєчасної діагностики пошкоджень ПЗ визначаються тяжкістю загального стану потерпілого, поширеністю ушкоджень, вживанням наркотиків, алкогольним сп'янінням, що істотно впливають на терміни та якість діагностики, на тривалість доопераційного періоду [4, 5, 6]. Клінічна картина пошкодження залози є неспецифічною, відсутні чіткі критерії травми ПЗ. Підвищення рівня ферментів (амілази та ліпази) відбувається лише через 6-12 год, крім того, воно може бути зумовлене іншими причинами і не дозволяє визначити тяжкість пошкодження залози, а, відповідно, вибір тактики та обсягу необхідних лікувальних дій [3, 7].

Неускладнений перебіг травми ПЗ при політравмі відмічено у 10-12% випадків [4, 8]. Основним ускладненням є посттравматичний панкреатит, який зрештою має усі ознаки і стадії розвитку панкреатиту як такого. Частіше панкреатит виникає у хворих з прямою травмою підшлункової залози, рідше – після спленектомії та інших операцій з приводу травми. Частота розвитку ускладнень у хворих, за відсутністю прямих проявів травмування підшлункової залози, за різними даними, становить від 2,4 до 10 % [4, 5, 9, 10].

Мета дослідження. Вивчити структуру політравам із пошкодженням підшлункової залози, проаналізувати їх клінічні особливості.

Матеріал і методи. У роботі вивчалися дані, отримані в 34 пацієнтів (7 жінок, 27 чоловіків) віком від 18 до 78 років (середній вік – 37,4±2,7 року), госпіталізованих із приводу політравми з пошкодженням підшлункової залози різного ступеня у відділення політравми Кам'янець-Подільської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги та хірургічне відділення Хмельницької обласної клінічної лікарні. Проаналізовано обставини отримання та особливості травми, клінічний

стан пацієнтів, показники лабораторних та інструментальних даних, уточнений топічний діагноз. Обстеження проводили за спеціально розробленою схемою, яка включала аналіз скарг хворих, анамнезу захворювання та життя, клінічної картини на різних етапах перебування пацієнта в стаціонарі, особливостей перебігу захворювання. Звертали увагу на першо- та другорядні етіологічні моменти, наявність факторів ризику в анамнезі, вплив зовнішніх факторів тощо. Для визначення ступеня пошкодження залози застосовувалася міжнародна шкала оцінки тяжкості її травми з п'яти пунктів (AAST) [11], а для оцінки загальної тяжкості травми – шкала APACHE II. Отримані результати оброблялися статистично (обрахунок та порівняння середніх, показників кореляції) з використанням програми Statistica 6,0 (StatSoft).

Результати дослідження та їх обговорення. Усіх пацієнтів госпіталізовано в проміжку від декількох десятків хвилин до чотирьох діб після отриманої травми, у середньому, 2,5±1,4 дня. Причому 70,3 % постраждалих госпіталізовані впродовж першої доби після отримання травми, хворі були доставлені до лікарні швидкої медичної допомоги від 30 хвилин до 5 годин, у середньому цей термін склав 1,2±0,21 години.

За обставинами отримання травми серед розглянутих випадків переважали дорожньо-транспортні пригоди (водій або пішохід) – 52,8 % (рис.1). У 8,8 % випадків траплялися падіння з висоти, у 14,7 % – побиття, травми після колоторізованих ран були в 11,8 % випадків, вогнепальні поранення – у 5,9 % випадків.

Загальний стан при госпіталізації був тяжким у 52,9 % постраждалих, а у 17,6 % – критичним. Тільки три пацієнти при зверненні мали задовільний стан. За шкалою Глазго в стані коми при госпіталізації був тільки пацієнт з показником шести балів, у сопорозному стані (8-10 балів) перебувало дев'ять постраждалих (26,5 %), у той же час при ясній свідомості знаходились 11 чоловік (32,4 %). 3 алкогольним сп'янінням госпіталізовано 14 пацієнтів (41,2 %): при вимірюванні загальноприйнятими методами рівень алкоголю у них у крові склав у середньому 1,12±0,19 ‰. Більш ніж у половини пацієнтів (58,8 %) не було зафіксовано підвищення рівня алкоголю в крові.

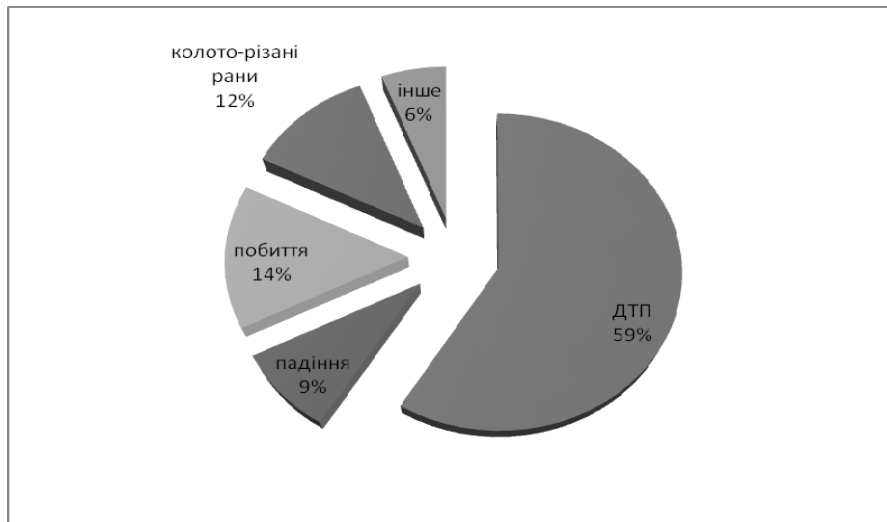


Рис. 1. Діаграма розподілу обстежених пацієнтів відповідно до обставин отримання травми

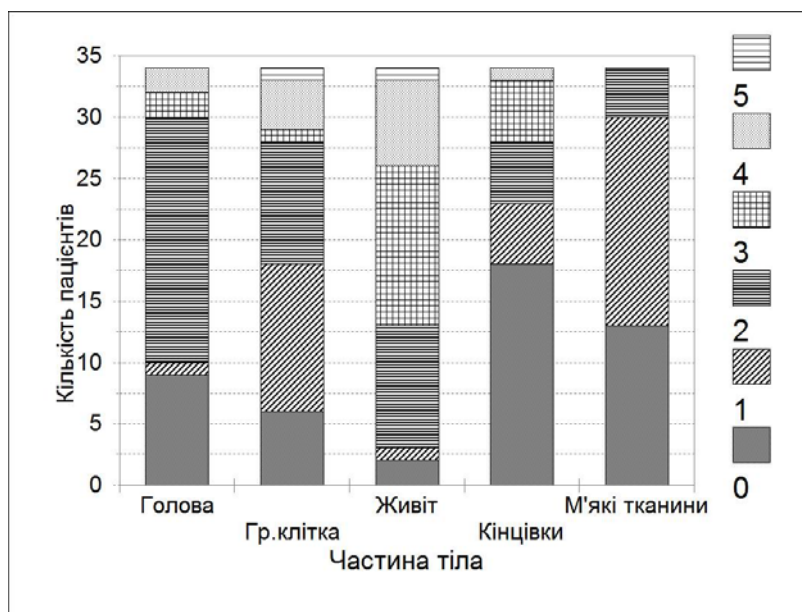


Рис. 2. Порівняння ступеня травматичного пошкодження різних частин тіла (0 – немає, 1, 2, 3, 4, 5-й ступінь пошкодження)

Політравма характеризувалася поєднанням травми підшлункової залози із пошкодженнями різних частин тіла госпіталізованого. Звичайно, найчастіше (у 94,1 % випадків) страждали інші органи живота. Травматичне пошкодження печінки було діагностовано у 35,3 % обстежених пацієнтів, селезінки – у 32,4 %, товстої кишки – у 20,6 %, шлунка – у 17,6 %, тонкої кишки – у 8,8 % (у тому числі пошкодження дванадцятипалої кишки – у 2,9 % випадків). Травма грудної клітки була діагностована у 82,3 % пацієнтів, голови – у 73,5 % випадків, м'яких тканин – у 61,8 %, травма обличчя – у 52,9%, травми кінцівок – у 47,0 % обстежених. У 14,7 % госпіталізованих був травмований хребет, пошкодження тазових органів визначали в 17,6 %, нирок – у 8,8%, в одного пацієнта постраждав сечовий міхур. Ступінь пошкоджень різних частин тіла був неоднаковим, найбільш тяжкі припадали на органи черевної порожнини (рис. 2). Ураження підшлункової залози найчастіше було пов'язане (за винятком двох пацієнтів) саме з травмою живота.

За класифікацією AAST визначено, що більшість пацієнтів мали 1-й та 2-й ступінь (відповідно 41,2 % та 29,4 %) (рис. 3). Найбільш тяжка травма підшлункової залози 5-го ступеня була тільки в одного пацієнта. Тяжкість панкреатичної травми корелювала зі ступенем пошкодження тонкої кишки ($r=0,35, p<0,05$), наявністю заочеревинної гематоми ($r=0,48, p<0,05$) і мала зворотну кореляцію з ураженням лівої нирки ($r=-0,38, p<0,05$). Заочеревинна гематома навколо тканин підшлункової залози була зафіксована у 94,1 % випадків. При цьому її характеристики були наступними: локальна обмежена – у 35,3 % випадків, локальна із розповсюдженням на брижу поперечноободової кишки – у трьох пацієнтів (8,8 % випадків), поширена із розповсюдженням на брижу поперечноободової кишки – у 10 пацієнтів (29,4 %), поширена зліва – п'ять пацієнтів (14,7 %), справа та тотальна – по одному хворому.

Заочеревинна гематома іншого походження виявилася в 9 пацієнтів (26,5 % випадків). При цьому її локалізація описувалась як паранефраль-

на зліва у трьох пацієнтів (8,8 %), тазова – у чотирьох пацієнтів (11,76 %), у брижі тонкої кишки та тотальна по одному випадку.

Найбільша крововтрата (близько 3 л крові) була констатована у чотирьох постраждалих, двоє з них померли в першу добу після травми. У 26,5 % крововтрата була незначною, у середньому в обстежених хворих вона склала біля 650 мл.

Середній ліжко-день по групі обстежених хворих склав $27,2 \pm 4,5$ днів, максимальна кількість днів перебування пацієнтів у стаціонарі складала 80 днів, мінімально – один день (чотири випадки, що закінчилися смертю впродовж першої доби перебування в клініці). Переважну більшість стаціонарних хворих було виписано із покращанням – 79,4 % (27 пацієнтів). Отримана травма в семи пацієнтів (20,6 %) призвела до смерті: у чотирьох – внаслідок крововтрати, у трьох – як наслідок панкреонекрозу. Цей показник збігається з даними, отриманих зарубіжними хірургами [2, 3].

Таким чином, політравма з ураженням підшлункової залози супроводжується високим рівнем летальності і потребує швидкого встановлення діагнозу з метою вибору лікувальної тактики.

Висновки

1. Пошкодження підшлункової залози при політравмі практично завжди пов'язано із травмами органів черевної порожнини і переважно поєднується з ураженням печінки та селезінки.

2. Наявність заочеревинної гематоми, встановленої при УЗД дослідженнях, один із найчастіших симптомів панкреатичного пошкодження, тяжкість якого вона має суттєву позитивну кореляцію ($r=0,48$, $p<0,05$).

3. Для постраждалих із політравмою критичною є перша доба, а найбільш загрозливою прогностичною клінічною рисою є масивна крововтрата та розвиток панкреонекрозу.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати вимагають подальшого по-

глибленого вивчення проблем ранньої діагностики пошкодження підшлункової залози.

Література

1. Сучасні погляди на пошкодження підшлункової залози (хірургічні аспекти) / В.В. Бойко, І.А. Криворучко, В.П. Польовий [та ін.] // Укр. ж. хірургії. – 2008. – № 1. – С. 87-93.
2. Is entirely conservative management a correct strategy for hemodynamically stable patient with a grade IV blunt pancreatic injury? / P. Mercantini, E. Virgilio, T. Bocchetti [et al.] // World J. Surg. – 2011. – Vol. 35 (4). – P. 933-934.
3. Prognosis and treatment of pancreaticoduodenal traumatic injuries: which factors are predictors of outcome? / N. Antonacci, S.Di Saverio, V. Ciaroni [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2011. – Vol. 18 (2). – P. 195-201.
4. Holmes J.F. Rate of intra-abdominal injury after a normal abdominal computed tomographic scan in adults with blunt trauma / J.F. Holmes, J.P. McGahan, D.H. Wisner // Am. J. Emerg Med. – 2012. – Vol. 30 (4). – P. 574-579.
5. Management of blunt and penetrating biliary tract trauma / B.N. Thomson, B. Nardino, K. Gumm [et al.] // J. Trauma Acute Care Surg. – 2012. – Vol. 72 (6). – P. 1620-1625.
6. Associated injuries, management, and outcomes of blunt abdominal aortic injury / C.de Mestral, A.D.Dueck, D. Gomez [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2012. – Vol. 56 (3). – P. 656-660.
7. Non operative management of abdominal trauma – a 10 years review / M. Raza, Y. Abbas, V. Devi [et al.] // World J. Emerg. Surg. – 2013. – Vol. 8 (1). – P. 14.
8. Management of left pancreatic trauma / B. Malgras, R. Douard, N. Siauve [et al.] // Am. Surg. – 2011. – Vol. 77 (1). – P. 1-9.
9. Особенности хирургической тактики "damage control" при тяжелой травме живота / Е.А. Войновский, П.И. Колтович, С.А. Курдо [и др.] // Хирургия. – 2007. – № 11. – С. 34-37.
10. Pancreatic injury in a blunt abdominal trauma treated by a conservative approach with Tachosila® / A. Toro, A. Cavallaro, M. Mannino [et al.] // Minerva Chir. – 2012. – Vol. 67 (5). – P. 461-463.
11. AAST grade III pancreatic injury following blunt abdominal trauma / G.L. Laing, S.D. Jeetoo, G. Oosthuizen [et al.] // S. Afr. J. Surg. – 2012. – Vol. 50 (3). – P. 95.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЛИТРАВМЫ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.В. Петрук, А.А. Пидмурняк

Резюме. В статье приведены результаты изучения клинических особенностей политравмы с повреждением поджелудочной железы. Установлено, что чаще всего они возникают при обстоятельствах дорожно-транспортных происшествий с травмированием органов брюшной полости. Эта разновидность травм сопровождается высоким уровнем летальности (более 20 %), связанным с массивными кровопотерями и развитием панкреонекроза.

Ключевые слова: политравма, травма поджелудочной железы, панкреонекроз.

CLINICAL PEQUILIARITIES OF POLYTRAUMAS WITH AN INJURY OF THE PANCREAS

D.V. Petruk, A.A. Pidmurnyak

Abstract. The paper has presented the results of a study of the clinical features of polytrauma with pancreatic damage. It has been established that these traumas occur most frequently under the circumstances of road traffic accidents with injur-

ing the abdominal cavity organs. This variety of traumas is accompanied with a high level of the case fatality rate (more than 20 %), related to massive blood losses and the development of pancreonecrosis.

Key words: polytrauma, pancreatic trauma, pancreonecrosis.

Municipal Hospital № 1 (Kamianets-Podilskyi)
Regional Clinical Hospital (Khmelnyskyi)

Рецензент – проф. В.П. Польовий

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 111-114

Надійшла до редакції 11.06.2013 року

© Д.В. Петрук, О.О. Підмуряк, 2013

УДК 616.61-036.12-056

*О.М. Радченко, З.В. Деркач**

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК НА ТЛІ ОЖИРІННЯ ТА НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
*Військово-медичний клінічний центр Західного регіону

Резюме. Обстежено 150 осіб із хронічною хворобою нирок різної етіології. Досліджено особливості перебігу хвороби за умов різної маси тіла пацієнтів. Хронічна хвороба нирок на тлі надмірної маси тіла мала більш несприятливі характеристики порівняно з

перебігом хвороби в пацієнтів із нормальною масою та ожирінням.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, ожиріння, холестерин.

Вступ. Постійний ріст числа осіб з ожирінням і надмірною масою тіла є однією з ключових епідеміологічних тенденцій сьогодення. До переліку хвороб, синтрофічно пов'язаних з ожирінням, останнім часом включена і хронічна хвороба нирок (ХХН) [7]. Епідеміологічні дослідження, проведені в різних країнах, засвідчують зв'язок ожиріння з розвитком ХХН. Так, у проведеному в США обстеженні Physician's Health Study (11 104 хворих) ризик зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв/1,73м² у здорових людей виявився вищим за умов надлишкової маси тіла та ожиріння. Збільшення ІМТ більш, ніж на 10% також було пов'язано з розвитком ХХН [3]. Надлишкова маса тіла і ожиріння асоціювалися з підвищеною альбумінурією та зниженою ШКФ у 8168 чоловіків, за даними дослідження, проведеного в Японії [4]. Більше того, встановлено, що збільшення маси тіла пов'язано з підвищеним ризиком розвитку ХХН у здорових чоловіків, навіть якщо ІМТ залишається в нормальному діапазоні [10]. На сьогоднішній день не викликає сумніву, що поєднання хронічної хвороби нирок (ХХН) з ожирінням характеризується несприятливим прогнозом та частим виникненням серцево-судинних ускладнень [2]. У цьому контексті важливе значення має дослідження спільних факторів ризику, що впливають на перебіг коморбідної патології, зокрема, порушень ліпідного обміну. Тривалий час дисліпідемія у хворих на ХХН розглядалася лише як фактор прискореного прогресування атеросклеротичного ураження, що призводить до розвитку ІХС та

ушкодження периферійних артерій. Відповідно до сучасних уявлень, процес ушкодження мезангіальних клітин ниркових клубочків в умовах дисліпідемії аналогічний механізму формування атеросклеротичної бляшки в судинах. Аналогічно при гломерулосклерозі ліпідні включення виявляються як у мезангіальних клітинах і парамезангіальних ділянках, так і в моноцитах/макрофагах, що інфільтрують мезангію [5]. Тому наявність ожиріння у хворих на ХХН сприяє як погіршенню показників ліпідного спектра крові, так і прогресуванню судинних уражень, передусім, мікроциркуляторного русла нирок [8]. Виявлення особливостей перебігу хвороб нирок на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння потребує подальших досліджень.

Мета дослідження. Виявити особливості перебігу хронічної хвороби нирок за умов надлишкової маси тіла осіб та ожиріння.

Матеріал і методи. Проведено повне клінічне обстеження 150 пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), які перебували на стаціонарному лікуванні в нефрологічному відділенні Військово-медичного клінічного центру Західного регіону. Серед них було 113 чоловіків і 37 жінок віком від 17 до 86 років (середній вік 48,5±1,5 року). Тривалість ХХН становила від одного до 30 років (у середньому 10,7±1,5 року). Тривалість стаціонарного лікування коливалась від трьох до 64 діб, у середньому – 12,8±0,5 доби. Причиною ХХН найчастіше були хронічний пієлонефрит (37,3 %), хронічний гломерулонефрит (24,0 %) та діабетична нефропатія (22 %). Верифікація діаг-

нозу ХХН та обсяг обстежень проведені за К/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2012), наказом МОЗ України №65/462 від 30.09.2003, протоколами надання медичної допомоги особам із хронічною нирковою недостатністю [1]. Пацієнтам проведено вимірювання індексу маси тіла за формулою: $IMT = \text{маса тіла в кг} / (\text{зріст у м})^2$, за значенням якого їх віднесено до відповідних груп: група 1 (з нормальною масою тіла, $IMT < 25 \text{ кг/м}^2$), група 2 (з надмірною масою тіла, IMT у межах $25-29,9 \text{ кг/м}^2$) і група 3 (з ожирінням, $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$) [11]. Загальний клінічний аналіз крові проводився автоматичним гематологічним аналізатором ABX MICROS 60, MS 9-5 (Франція). Критеріями анемії вважали: для чоловіків $Hb < 130 \text{ г/л}$, для жінок $Hb < 120 \text{ г/л}$. Анемію вважали легкою при зниженні Hb до 90 г/л , $89-70 \text{ г/л}$ – середньої тяжкості, концентрацію $Hb < 70 \text{ г/л}$ розцінювали як тяжку анемію. Загальний аналіз сечі проводився за стандартними методиками. Визначення біохімічних показників проводили біохімічним аналізатором HUMASTAR 300 (Німеччина). Рівень холестерину крові (XC) $\geq 6,2 \text{ ммоль/л}$ вважали високим, $5,2-6,1 \text{ ммоль/л}$ – високим нормальним, $4,7-5,1 \text{ ммоль/л}$ – оптимальним. Рівень XC $3,7-4,6 \text{ ммоль/л}$ розцінювали як низький; $2,6-3,6 \text{ ммоль/л}$ – як дуже низький; менше $2,6 \text{ ммоль/л}$ – як вкрай низький [9]. Концентрацію тригліцеридів ($ТГ$) $< 1,7 \text{ ммоль/л}$ розцінювали як нормальну, $1,7-2,2 \text{ ммоль/л}$ – як помірно збільшену, $2,3-5,6 \text{ ммоль/л}$ – високу, $\geq 5,7 \text{ ммоль/л}$ – дуже високу [6]. Статистичну обробку проводили за допомогою пакета "Statistica for Windows 6.1" (Statsoft, USA). Середні значення показників представлені з їх стандартними похибками ($M \pm m$). Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним $0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Виявилось, що лише в $40,7\%$ обстежених пацієнтів ХХН проходила на тлі нормальної маси тіла. У $39,3\%$ пацієнтів виявлено надлишкову масу тіла, у $20,0\%$ – ожиріння, а саме: I ст. – у $12,0\%$ обстежених, II ст. – у $5,3\%$, III ст. – у $2,7\%$. У визначених групах чоловіки становили $43,4\%$, $40,7\%$ і $15,9\%$ відповідно. Серед чоловіків осіб

із нормальною масою тіла було істотно більше, ніж з ожирінням ($p=0,04$). Групи відрізнялися лише за часткою осіб молодого віку, яка була максимальною в групі з нормальною масою тіла. Пацієнтів молодого віку в групах 2 і 3 було істотно ($p=0,001$ та $p=0,026$) менше. Серед пацієнтів із нормальною та надмірною масою тіла хронічний піелонефрит найчастіше був етіологічним чинником ХХН, а серед хворих з ожирінням – цукровий діабет. Серед хворих на хронічний гломерулонефрит осіб із нормальною масою тіла було істотно ($p=0,02$) більше, ніж з надмірною. Осіб із надмірною масою тіла серед хворих на цукровий діабет було істотно ($p=0,05$) більше, ніж з нормальною масою та істотно ($p=0,05$) більше, ніж з ожирінням.

Виявилось, що функція нирок залежала від маси тіла, причому найгірші параметри визначались у пацієнтів із надлишковою масою тіла (табл.), в яких значення креатиніну крові було істотно вищим, ніж у пацієнтів із нормальною масою ($p=0,004$) та ожирінням ($p=0,02$). Аналогічно змінювався вміст сечовини, який був істотно вищим ($p=0,001$), ніж при нормальній масі. У той же час швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) була мінімальною (істотно порівняно з групами 1 ($p=0,003$) та 3 ($p=0,001$)). Сечовий синдром у цих пацієнтів проявлявся значно вищим вмістом лейкоцитів у сечовому осаді (порівняно з ожирінням $p=0,03$).

За рівнем XC групи з різною масою тіла не відрізнялися, хоча високий рівень XC істотно частіше траплявся в осіб із нормальною ($48,5\%$), ніж із надмірною масою ($23,7\%$, $p=0,04$) тіла. Більш виражена різниця стосувалась вмісту тригліцеридів у крові. Так, в осіб з ожирінням рівень $ТГ$ крові був максимальним серед усіх груп ($2,23 \pm 0,35 \text{ ммоль/л}$), істотно вищим ніж у хворих з надмірною ($1,50 \pm 0,11 \text{ ммоль/л}$, $p=0,03$) та нормальною ($1,49 \pm 0,13 \text{ ммоль/л}$, $p=0,05$) масами тіла. У пацієнтів із нормальною масою тіла істотно частіше ($p=0,04$) траплявся нормальний рівень $ТГ$, ніж в осіб з ожирінням ($63,6\%$ та $53,3\%$, $p=0,04$).

Групи хворих на ХХН з різною масою тіла відрізнялися також за наявністю та вираженістю

Таблиця

Показники функції нирок залежно від маси тіла

Показник, одиниці	Група 1	Група 2	Група 3
Креатинін, мкмоль/л	$180,0 \pm 25,3^1$	$273,9 \pm 32,7^{1,2}$	$155,3 \pm 20,5^2$
Сечовина, ммоль/л	$9,8 \pm 1,1^1$	$15,4 \pm 1,7^1$	$10,9 \pm 1,4$
Клубочкова фільтрація, мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$	$69,8 \pm 4,7^1$	$55,8 \pm 4,9^{1,2}$	$85,1 \pm 7,8^2$
Протеїнурія, г/л	$0,7 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,5$
pH сечі	$5,9 \pm 0,1$	$5,8 \pm 0,1$	$5,8 \pm 0,1$
Питома вага сечі	$1018,3 \pm 0,9$	$1017,0 \pm 0,8$	$1018,9 \pm 1,5$
Еритроцитурія, клітин у полі зору	$10,1 \pm 2,8$	$16,6 \pm 4,1$	$8,5 \pm 2,3$
Лейкоцитурія, клітин у полі зору	$14,1 \pm 3,2$	$27,4 \pm 5,1^2$	$8,7 \pm 1,9^2$

Примітка. Розбіжність істотна ($p < 0,05$) між групами: ¹ - 1 і 2; ² - 2 і 3

анемічного синдрому, який був максимально вираженим за умов надмірної маси. Відсутність анемії істотно частіше траплялась в осіб з нормальною масою тіла (72,1 %; $p=0,008$) та істотно частіше у хворих з ожирінням (76,7 %, $p=0,01$), ніж з надмірною масою тіла (47,5 %). Це відносилося до анемії як легкого, так і середнього ступенів тяжкості.

Виявлені нами дані є ще одним свідченням описаного в літературі так званого «парадоксу ожиріння», що вимагає подальших наукових досліджень.

Висновок

Встановлено, що хронічна хвороба нирок на тлі надмірної маси тіла мала найбільш несприятливі характеристики порівняно з перебігом хвороби в пацієнтів із нормальною масою та ожирінням: вищі стадії хвороби, істотно вищі значення креатиніну та сечовини, нижчу швидкість клубочкової фільтрації, більший вміст лейкоцитів у сечовому осаді, частіший та тяжчий анемічний синдром.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є вивчення змін ліпідного спектра крові на різних стадіях ХХН, дослідження ефективності методів його корекції та прогнозування перебігу хвороби з урахуванням отриманих даних.

Література

1. Наказ АМН України та МОЗ України «Про поліпшення якості та організації системи медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю» від 30 вересня 2003 року № 65/462.
2. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease / M. Postorino, C. Marino, G. Tripepi [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53, № 15. – P. 1265-1272.
3. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men / R.P. Gelber, T. Kurth, A.T. Kausz [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2005. – Vol. 46, № 5. – P. 871-880.
4. Association between changes in obesity parameters and incidence of chronic kidney disease in Japanese individuals / Y. Ishizaka, N. Ishizaka, M. Tani [et al.] // Kidney Blood Press. Res. – 2009. – Vol. 32, № 2. – P. 141-149.
5. Early histological changes in the kidney of people with morbid obesity / D.S. Goumenos, B. Kavar, M.El Nahas [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24, № 12. – P. 3732-3738.
6. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 285, № 19. – P. 2486-2497.
7. Hunley T. E. Scope and mechanisms of obesity-related renal diseases / T.E. Hunley, L.J. Ma, V. Kon // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. 227-234.
8. Obesity and renal hemodynamics / R.J. Bosma, J.A. Krikken, J.J. Homan van der Heide [et al.] // Contrib. Nephrol. – 2006. – Vol. 151. – P. 184-202.
9. Plasma cholesterol concentration and mortality: the Whitehall study / D.G. Smith, M.J. Shipley, M.G. Marmot [et al.] // JAMA. – 1992. – Vol. 267, № 1. – P. 70-76.
10. Ryu S. Changes in body weight predict CKD in healthy men / S. Ryu, Y.Chang, H. Y. Woo // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19, № 9. – P. 1798-1805.
11. WHO Expert Committee on Physical Status. The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee / World Health Organization. – Geneva, 1995. – 452 p.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ ОЖИРЕНИИ И ИЗБЫТОЧНОМ ВЕСЕ

Е.М. Радченко, З.В. Деркач

Резюме. Обследовано 150 больных с хронической болезнью почек (ХБП) различной этиологии. Изучено особенности течения заболевания при условии различной массы тела пациентов. ХБП на фоне повышенной массы тела имела более неблагоприятные характеристики в сравнении с течением заболевания у пациентов с нормальным весом и ожирением.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ожирение, холестерин.

FEATURES OF THE COURSE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE COMBINED WITH OBESITY AND OVERWEIGHT

*O.M. Radchenko, Z.V. Derkach**

Abstract. 150 patients with chronic kidney disease (CKD) of different etiologies have been examined. The characteristics of the disease in patients with different body weight have been studied. CKD, combined with an overweight was characterized more unfavourably than that in patients with normal weight and with no obesity.

Key words: chronic kidney disease, obesity, cholesterol.

Danylo Halitsky National Medical University (Lviv)
*Military Clinical Medical Center of Western region

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 114-116

Надійшла до редакції 20.09.2013 року

УДК 16.12-008.331+[611-018.26:577.17

*О.М. Радченко, З.М. Кіт, Л.М. Радченко***АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ЛЕПТИН**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. Патогенетична роль лептину за умов артеріальної гіпертензії чітко не встановлена, вона зумовлена лептин-залежним механізмом гіперсимпатикотонії та його роллю в розвитку інсулінорезистентності. Обстеження 136 хворих на гіпертонічну хворобу виявило значні коливання рівня лептину, що потребує подальших досліджень. За кореляційним аналізом, вміст лептину та лептинорезистентність пов'язані з парамет-

рами ліпідів. Лептинорезистентність встановлена в 72,7 % хворих на гіпертонію, що пов'язано з індексом маси тіла, артеріальним тиском, частіше трапляється в жінок.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, лептин, лептинорезистентність.

Вступ. Останнім часом суттєво переглянута роль жирової тканини, яка вважається ендокринним та паракринним органом, що продукує низку гормонально активних речовин – адипокінів (adipose derived hormones), що зумовлюють порушення вуглеводного та ліпідного обміну, регулюють запалення та імунний гомеостаз [1, 7, 8]. Найбільш відомим з них є лептин [8]. У літературі є дані про роль та значення лептину за умов артеріальної гіпертензії (АГ) [4, 9, 6, 10], проте вони ще не є остаточними. Так, визначення лептину в 123 хворих на АГ показало, що зі зростанням його рівня спостерігається не тільки прогресивне зростання індексу маси тіла та окружності талії, але й систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ), інсуліну та індексу інсулінорезистентності НОМА [5]. Деякі дослідники вважають лептин одним із засобів регуляції АТ. Доказом цього є те, що рецептори до лептину виявлені в клітинах мозкової речовини надниркових залоз, що може свідчити про регуляцію лептином синтезу вазопресорів катехоламінів. У той же час, високий рівень катехоламінів знижує виділення лептину шляхом активації бета-адренергічних рецепторів. Іншим механізмом підвищення АТ під дією лептину є активація симпатичної нервової системи під його впливом, що призводить не тільки до збільшення теплоутворення і використання енергії [12], але й до підвищення АТ. Підтверджує це факт істотної кореляції лептину з рівнем адренореактивності організму ($r=0,8$) за умов підвищеної маси тіла, що супроводжується зміною осмотичної резистентності еритроцитів під впливом бета-блокаторів [4]. Підвищення рівня лептину спостерігалось при поєднанні АГ та тахікардії [3], що також можна пояснити активацією симпатичної нервової системи. Рівень лептину зменшувався з лікуванням АГ, що, однак, залежало від статі пацієнта: у чоловіків рівень лептину істотно знижувався, тоді як у жінок зниження концентрації лептину було менш вираженим. Тобто, у хворих на АГ встановлений лептин-залежний механізм гіперсимпатикотонії, який за умов ожиріння змінюється та втрачає лінійну залежність, що пояснюють розвитком інсулінорезистентності (ІР) та посиленням секреції ангіотензину.

Запропонований патогенез АГ при метаболічному синдромі (МС) за участю лептину. В основі його лежать ІР та компенсаторна гіперінсулінемія, а подальші впливи реалізуються через лептин, який корелює з індексом маси тіла, регулює відчуття голоду, пов'язаний з активацією симпатичної нервової системи, розвитком дисфункції ендотелію, вазоконстрикцією, збільшенням загального периферійного судинного опору та серцевого викиду зі зростанням реабсорбції натрію та гіперволемією [11].

Проте в клініці часто спостерігаються великі коливання кількості лептину, що утруднює інтерпретацію отриманих даних. Так, у хворих на АГ за умов нормальної маси тіла рівень лептину склав $16,9 \pm 15,3$ нг/мл, за умов надлишкової маси – $15,1 \pm 12,5$ нг/мл, тоді як за умов ожиріння – $56,4 \pm 41,2$ нг/мл [4], причому привертають увагу значні коливання отриманих рівнів. За іншими даними, тертілі рівнів лептину хворих на АГ склали відповідно $5,42 \pm 0,21$ нг/мл, $9,69 \pm 0,25$ нг/мл та $17,71 \pm 1,33$ нг/мл [5].

Ці дискусійні питання та невизначені рівні лептину за умов АГ зумовлюють доцільність подальших досліджень.

Мета дослідження. Вивчити кількість лептину у хворих на АГ із нормальною та надлишковою масою тіла й ожирінням.

Матеріал і методи. Визначення лептину проводили імуоферментним методом («DRG Лептин ELISA», Німеччина) у 33 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) з надлишковою масою тіла чи ожирінням, які лікувалися стаціонарно з приводу неконтрольованого та кризового перебігу АГ (11 чоловіків та 22 жінки, віком $55[48;66]$ років, з індексом маси тіла (ІМТ) $32,08[30,20;33,81]$ кг/м², які хворіли на ГХ $10[5;20]$ років) (група 1) та в 103 пацієнтів, що перебували на амбулаторно-поліклінічному лікуванні – група 2 (37 чоловіків, 66 жінок, середній вік 59 років, тривалість ГХ у середньому 10,8 року, ІМТ $32,7 \pm 0,6$ кг/м²), яка за масою тіла була поділена на 2А – 40 пацієнтів з ІМТ < 25 та 2Б – 63 особи з ІМТ ≥ 25 . Групи за статевим складом, ІМТ, віком та тривалістю АГ не відрізнялись. Контролем слугували особи без АГ з ІМТ < 25 (К1, n=24) та з ІМТ ≥ 25 (К2, n=20). Результати обчислювали ме-

тодами параметричної (за умов гаусівського розподілу) та непараметричної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення.

У хворих групи 1 медіана рівня лептину становила 17,82 [8,96;32,79] нг/мл, істотно вище, ніж в осіб групи K1 (5,48 [2,48;18,93] нг/мл, $p=0,04$) та аналогічно як у групі K2 (20,92 [11,14;39,47] нг/мл, $p=0,26$). У групі 1 не було пацієнтів з нормальною масою тіла. У пацієнтів із надлишковою масою тіла групи 1 рівень лептину становив 20,49 [9,94;26,25] нг/мл, за умов ожиріння – 27,04 [12,35;39,61] нг/мл (між ними $p>0,05$). У чоловіків вміст лептину склав 9,49[7,28;17,82] нг/мл, у жінок кількість його була більшою у 2,4 раза – 23,23[9,94;39,52] нг/мл, ($p=0,05$), що пояснюється більшою масою підшкірного жиру, де

він переважно синтезується, та стимуляцією його синтезу естрогенами [2].

Цікаво, що в пацієнтів, що лікувались амбулаторно, вміст лептину виявився вищим. Медіана його рівня в пацієнтів групи 2А становила 50,2 нг/мл, середнє значення – 49,50±3,38 нг/мл, що істотно перевищувало рівень обох контрольних груп. За умов $IMT \geq 25$ (2Б) вміст лептину виявився найбільшим (223,9±17,01 нг/мл). За кореляційним аналізом Пірсона, лептин крові прямо корелював з ІМТ ($r=0,66$, $p<0,001$), масою тіла ($r=0,29$, $p<0,05$), окружністю стегон ($r=0,38$, $p<0,05$), загальним холестерином (ХС) крові ($r=0,37$, $p<0,05$), ліпопротеїдами низької щільності (ХС-ЛПНЩ) ($r=0,33$, $p<0,05$) та обернено з часточками високої щільності (ХС-ЛПВЩ) ($r=-0,37$, $p<0,02$) (рис. 1).

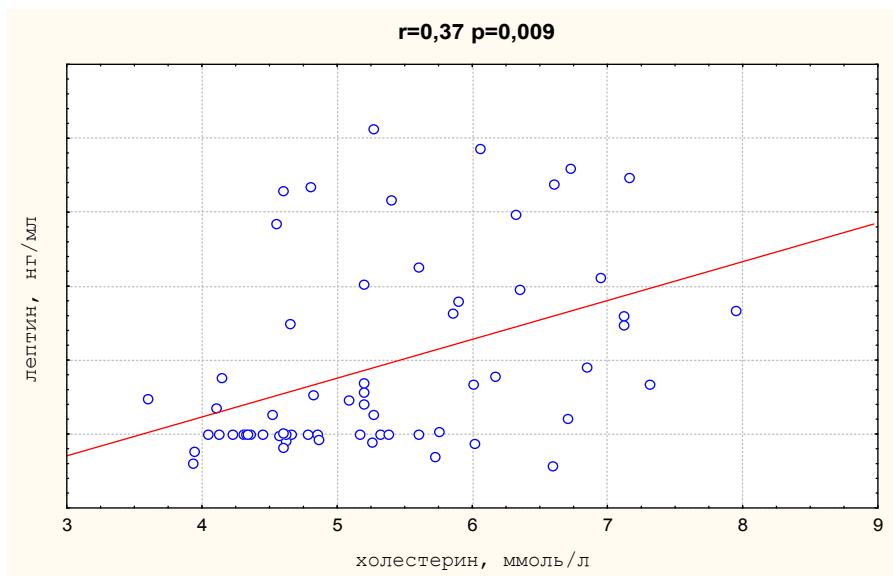


Рис. 1. Залежність рівня лептину від концентрації холестерину

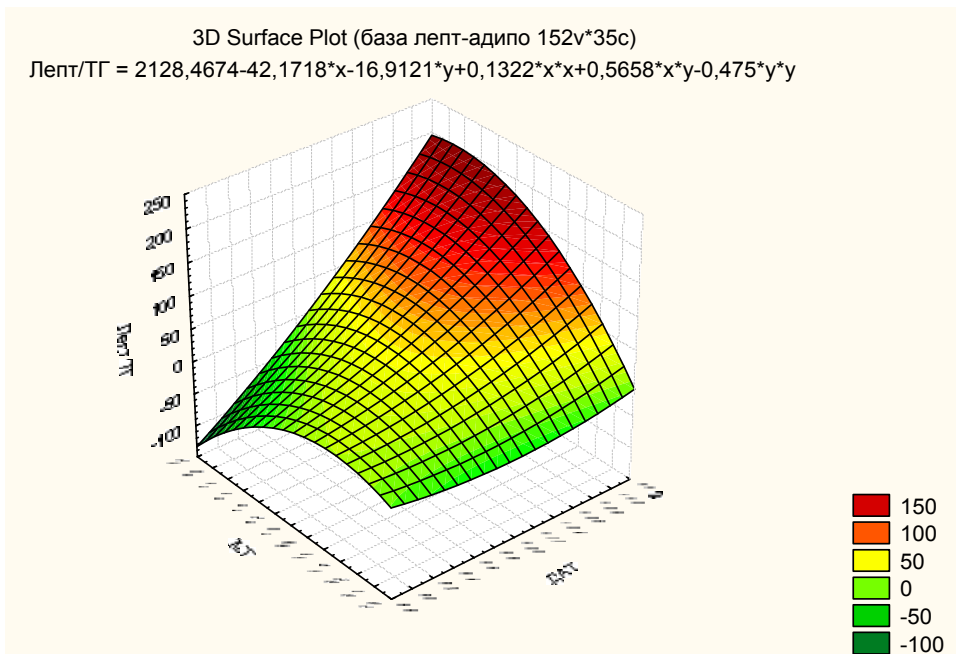


Рис. 2. Багатофакторний регресійний зв'язок лептинорезистентності (лептин/ТГ), індексу маси тіла та діастолічного артеріального тиску

Збільшення кількості лептину за умов надлишкової маси тіла чи ожиріння пояснюють лептинорезистентністю, яка діагностується за умов збільшення відношення лептин/ТГ > 2,7 [13]. Співвідношення лептин/ТГ в обстежених осіб склало 9,68 (1,10; 12,90) од., зокрема, у пацієнтів з надлишковою масою тіла – 9,25 (3,49; 15,02) од., з ожирінням – 9,84 (3,60; 12,90) од. ($p > 0,05$); у чоловіків – 2,35 (1,08; 5,80) од., у жінок – 12,58 (3,49; 15,02) од. ($p > 0,05$). Загалом, лептинорезистентність спостерігалась у 72,7 ± 13,4 % пацієнтів. Якщо серед пацієнтів із надлишковою масою тіла половина була лептинорезистентною (50,0 ± 28,9 %), то за умов ожиріння резистентними виявились усі ($p = 0,06$). Частіше лептинорезистентність виявлялась у жінок (85,7 ± 10,0 %), ніж у чоловіків (50,0 ± 20,45 %; $p > 0,05$). Лептинорезистентність зростала пропорційно рівню діастолічного АТ та вмісту ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛДНЩ) ($\tau = 0,59$, $p = 0,03$ та $\tau = 0,50$, $p = 0,006$), що асоціюється із сповільненням перетворення ЛПДНЩ у ЛПНЩ (за ЛПДНЩ/ХС $\tau = -0,70$, $p = 0,008$ та ЛПДНЩ/ЛПНЩ $\tau = -0,61$, $p = 0,02$) та зменшенням діаметра поргальної вени ($\tau = -0,57$, $p = 0,049$). Просторова залежність лептинорезистентності, ІМТ та діастолічного АТ, за даними багатofакторного регресійного аналізу, представлена на рис. 2, де також наведена формула розрахунку лептинорезистентності та показано, що сила сукупного зв'язку суттєво зростає за умов високих значень усіх названих параметрів.

Висновки

1. Патогенетична роль лептину за умов артеріальної гіпертензії зумовлена лептин-залежним механізмом гіперсимпатикотонії та його роллю у розвитку інсулінорезистентності.

2. За кореляційним аналізом, вміст лептину та лептинорезистентність тісно пов'язані з ліпідними параметрами, що може зумовлювати виявлену різницю у його рівнях.

3. Лептинорезистентність встановлена у 72,7 % хворих на гіпертонічну хворобу, пов'язана з індексом маси тіла, артеріальним тиском, частіше трапляється за умов ожиріння та в жінок.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені значні коливання рівня лептину у хворих на гіпертонічну хворобу зумовлюють потребу в

подальших дослідженнях. З точки зору можливої корекції перспективним є вивчення впливу медикаментів на синтез лептину.

Література

1. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ашеулова [и др.] // Внутр. мед. – 2009. – № 3. – С. 18-26.
2. Аметов А.С. Влияние лептина на регуляцию массы тела / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, А.Л. Целиковская // Consilium medicum. – 2001. – Т. 2, № 3. – С. 309-316.
3. Бубнова М.Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции / М.Г. Бубнова // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 5. – С. 409-415.
4. Бунова С.С. Динамика измененной нейрогуморальной профили и формирования метаболических нарушений у больных артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы тела / С.С. Бунова // Вест. Санкт-Петербургского университета. – 2009. – Вып. 1. – С. 11-18.
5. Горцій О.В. Рівень інсуліну в пацієнтів з АГ залежно від рівня лептину / О.В. Горцій, Н.М. Железнякова, І.І. Зелена // Укр. кардіол. ж. – 2011. – Дод. 1. – С. 33.
6. Коваль С.М. Патогенетична роль лептину, гормону жирової тканини у пацієнтів з АГ / С.М. Коваль, І.О. Снігурська, Д.С. Коваль // Укр. кардіол. ж. – 2007. – № 5. – С. 118-119.
7. Ковальова Ю.О. Взаємозв'язок активності запальних реакцій і лептину у хворих на ішемічну хворобу серця з ожирінням / Ю.О. Ковальова // Експерим. і клін. мед. – 2010. – № 3. – С. 93-97.
8. Лептин та його роль у внутрішній патології / О.М. Радченко, О.Р. Слаба, Н.С. Бек [и др.] // Мед. гідрол. та реабілітація. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 101-109.
9. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении / С.В. Недогада, И.Н. Барыкина, Т.А. Чаляби [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8. – С. 88-98.
10. Питецька Н.І. Гендерні особливості активності лептину у хворих на артеріальну гіпертензію / Н.І. Питецька, О.М. Ковальова // Клін. та експерим. патол. – 2011. – № 2 – С. 82-85.
11. Ташук В.К. Кардіоваскулярний ризик, метаболічний синдром, цукровий діабет, кардіальні клінічні події / В.К. Ташук // Здоров'я України. – 2006. – № 1-2. – С. 12-13.
12. Elmquist J.K. Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioral effects of leptin / J.K. Elmquist // Physiol. Behav. – 2001. – Vol. 74. – P. 703-708.
13. Fasshauer M. Regulation of adipocytokines and insulin resistance / M. Fasshauer, R. Paschke // Diabetologia. – 2003. – Vol. 46. – P. 1594-1603.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ЛЕПТИН

Е.М. Радченко, З.М. Кут, Л.М. Радченко

Резюме. Патогенетическая роль лептина в условиях артериальной гипертензии четко не установлена, она обусловлена лептин-зависимым механизмом гиперсимпатикотонии и его ролью в развитии инсулинорезистентности. Обследование 136 больных гипертонической болезнью выявило значительные колебания уровня лептина, что требует дальнейших исследований. По данным корреляционного анализа, содержание лептина и лептинорезистентность связаны с параметрами липидов. Лептинорезистентность установлена у 72,7 % больных с гипертензией, связана с индексом массы тела, артериальным давлением, чаще встречается у женщин.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лептин, лептинорезистентность.

ARTERIAL HYPERTENSION AND LEPTIN

O.M. Radchenko, Z.M. Kit, L.M. Radchenko

Abstract. Pathogenic role of leptin under condition of arterial hypertension is not clearly established. It is conditioned by a leptin-dependent mechanism of hypersympaticotonia and its role in insulin-resistance development. An examination of 136 patients with hypertension revealed significant fluctuation of leptin rate; which requires a further investigation. According to correlation analysis, leptin rate and leptin-resistance are connected with lipid parameters. Leptin-resistance was determined in 72,7 % of hypertensive patients. It was connected with body mass index, arterial pressure and is more common among women.

Key words: arterial hypertension, leptin, leptin-resista

National Medical University named after Danylo Halytsky (Lviv)

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 117-120

Надійшла до редакції 25.09.2013 року

© О.М. Радченко, З.М. Кіт, Л.М. Радченко, 2013

УДК 616.12-008.46-036.12:616.61-002.2:616.155.194:616.017.1

Н.Г. Риндіна

**ОСОБЛИВОСТІ ЕРИТРОПОЕЗУ, ІМУНОЗАПАЛЕННЯ І ГЕОМЕТРІЇ
ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ З АНЕМІЄЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ
СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ АБО
ВІДСУТНОСТІ СУПУТНОЇ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**

Харківський національний медичний університет

Резюме. Обстежено 210 анемічних хворих на хронічну серцеву недостатність з анемією за наявності або відсутності хронічної хвороби нирок. В осіб обох груп виявлено функціональний залізодефіцит. Наявність анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність та хронічну хворобу нирок асоціювалась із падінням еритропоетичної активності. У пацієнтів даної категорії концентрична і ексцентрична гіпертрофія траплялась майже з однаковою частотою. Формування анемії в осіб

з ізольованою хронічною серцевою недостатністю пов'язано з еритропоетинрезистентністю і неефективним еритропоезом внаслідок залізодефіциту. Серед них переважали особи з концентричною гіпертрофією.

Ключові слова: анемія, хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, ремоделювання, еритропоез.

Вступ. Анемія спостерігається в одній третині хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) [7]. Згідно з результатами досліджень розповсюдженість ниркової дисфункції достатньо висока у хворих на ХСН, тяжкість хронічної хвороби нирок (ХХН) корелює з тяжкістю ХСН [6]. Анемія, асоційована з ХХН, є незалежним фактором ризику смерті впродовж одного року серед пацієнтів із ХСН. ХХН та анемія збільшують ризик смерті та число госпіталізацій у хворих на ХСН. Анемія у хворих на ХХН має великий вплив на прогресування гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), яка здатна підвищувати летальність у чотири рази [9]. Механізми розвитку анемічного синдрому (АС) на тлі кардіоренальної патології досить багатогранні. Певна роль відводиться порушенням синтезу еритропоетину (ЕПО), наявності високої імунізапальної активності, що спричиняє зміни в роботі центрального регулятора метаболізму заліза (Fe) – гепсидину [5, 8]. Дискутабельним залишається характер

зв'язків між параметрами еритропоезу і геометрією ЛШ у пацієнтів даної когорти.

Мета дослідження. Проаналізувати наявність та характер зв'язків між показниками еритропоезу (на підставі визначення Hb, ферокінетичних параметрів – коефіцієнта насичення трансферину (КНТ), трансферину (Тф), феритину, розчинного рецептора трансферину (ppТф) як маркера активності еритропоезу, а також ЕПО), функціональним станом нирок (за даними швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та альбуміну сечі), маркерами імунізапалення (інтерлейкін(ІЛ)-6, ІЛ-10) і морфофункціональними параметрами міокарда (індекс маси міокарда (ІММЛШ), відносна товщина стінок (ВТСЛШ), фракція викиду (ФВ)) у пацієнтів з АС на тлі ХСН залежно від наявності або відсутності супутньої ХХН.

Матеріал і методи. Обстежено 210 хворих на ХСН II-IV ФК внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні Харківської міської клі-

© Н.Г. Риндіна, 2013

нічної лікарні №27 (середній вік – 71,42±8,66 року). До 1-ї групи увійшли 100 анемічних хворих на ХСН із діагностованою ХХН, до 2-ї – 88 осіб з анемією на тлі ХСН без ознак ХХН. Групу зіставлення склали 22 хворих на ХСН без АС та ХХН. Із дослідження виключено хворих на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда, захворювання, які могли б стати причиною анемії: патологією шлунково-кишкового тракту, онкологічними захворюваннями, кровотечами. ФК ХСН встановлювали згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА). Наявність та стадії ХХН визначали за класифікацією, запропонованою експертами Національного ниркового фонду США (NKF) K/DOQ і у 2005 році затверджену II З'їздом нефрологів України. Діагноз анемії встановлювали згідно з критеріями Медичного комітету стандартів гематології (ICST, 1989). Причини ХХН були такі: хронічний пієлонефрит – у 60 осіб, діабетична нефропатія – у 40 пацієнтів. Всім пацієнтам виконано клінічний та біохімічний аналізи крові. ШКФ розраховували за формулою Cockcroft-Gault. Імуноферментним методом визначали концентрацію ІЛ-6, ІЛ-10 (набори «ИНТЕРЛЕЙКИН-6–ИФА-БЕСТ», «ИНТЕРЛЕЙКИН-10–ИФА-БЕСТ», «Вектор-Бест», Росія), ррТф («Растворимый рецептор трансферрина – ИФА - БЕСТ», «Вектор-Бест», Росія), гепсидину («Peptide Enzyme Immunoassay (EIA) Protocols» (Peninsula Laboratories, LLC, США), ЕПО («Peptide Enzyme Immunoassay (EIA-3646)», DRG, США), феритин («Ferritin ELISA», DAI, США), Тф («TRANSFERRIN», DIALAB, Австрія), альбуміну сечі («Альбумін-ИФА», ТОВ «Гранум», Україна). Наявність альбуміну сечі в діапазоні 20 – 200 мг/л вважали критерієм мікроальбумінурії (МАУ). У всіх пацієнтів 1-ї групи діагностовано МАУ, в осіб 2-ї групи і групи зіставлення – нормаальбумінурію. КНТ, визначений як співвідношення рівня сироваткового Fe до рівня загальної залізов'язувальної здатності сироватки, менше 20% розцінювали як критерій залізодефіциту [10]. ЕхоКГ проводили за допомогою апарата УЗД «Радмір» Т1228А (Україна). ІМЛШ визначали як співвідношення маси міокарда (ІМЛШ) до росту пацієнта. ВТС - як співвідношення суми товщини задньої стінки і товщини міжшлуночкової перегородки до кінцево-діастолічного розміру. Використана класифікація типів геометрії ЛШ за А. Ganau. Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням пакетів програм BIOPSTAT версія 4.03 і STATISTICA версія 6.1. Дані представлено у вигляді середніх величин і похибки середнього. Різниці між групами вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

У 1-й групі переважали пацієнти з концентричною гіпертрофією (КГЛШ) (70,8 %), ексцентричною гіпертрофією (ЕГЛШ) мали 24,2 % пацієнтів, концентричне ремоделювання (КРЛШ – 5,1 %). Цю

стосується пацієнтів 2-ї групи, КГЛШ виявлена у 56,2 % осіб, привертає увагу зростання відсотка осіб з ЕГЛШ (40,4 %), 3,4 % – мали КРЛШ. Отже наявність АС у пацієнтів обох груп характеризується наявністю ГЛШ. В осіб 1-ї та 2-ї груп спостерігається зниження ФВ при порівнянні з групою зіставлення (ФВ у 1-й групі – 52,24±1,12 %, у групі зіставлення – 59,4±1,42 %, $p=0,01$; ФВ у 2-й групі – 53,96±1,01 %, у групі зіставлення – 59,4±1,42 %, $p=0,02$). Зниження ФВ може бути пов'язано з формуванням ексцентричного типу ремоделювання, який сприяє дилатації порожнини ЛШ і набуттям гемодинамічно невивідної форми, що супроводжується змінами систолічної функції серця. Аналіз показників ферокінезу виявив ознаки феродефіциту в переважній більшості осіб 1-ї і 2-ї груп (97,2 і 98,8 % відповідно), що детально описано нами в попередній роботі [3].

З метою вивчення зв'язків між досліджуваними показниками використано кореляційний аналіз. Характер зв'язків у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп має деякі відмінності. В осіб 1-ї групи виявлено прямі зв'язки між ШКФ і Hb ($r=0,31$), ШКФ і Тф ($r=0,39$), ШКФ і ррТф ($r=0,58$), ШКФ і ІЛ-10 ($r=0,48$), ШКФ і ЕПО ($r=0,70$) та негативні зв'язки між ШКФ і ІЛ-6 ($r=-0,31$), ШКФ і гепсидином ($r=-0,45$). Виявлено позитивний зв'язок між рівнем ЕПО і ррТф ($r=0,54$). Тобто зростання ниркової дисфункції супроводжується високою активністю прозапального ІЛ-6, зниженням протизапального ІЛ-10, зростанням рівня центрального регулятора метаболізму Fe гепсидину, порушенням діяльності транспортного фонду Fe, зниженням синтезу ЕПО і, як наслідок падіння еритропоетичної активності червоного кісткового мозку (за даними ррТф), формуванням анемії. Наявність зворотного зв'язку між гепсидином і ІЛ-6 ($r=-0,54$) свідчить про цитокініндуковану активність гепсидину, у результаті чого відбувається функціональний дефіцит Fe ($r=-0,29$ між КНТ і гепсидином) із блокуванням Fe у депо ($r=0,36$ між феритином і гепсидином $r=0,36$) і розвиток анемії ($r=-0,28$ між гепсидином і Hb). Крім того, прозапальний ІЛ-6 може мати неопосередкований вплив на формування відносного залізодефіциту, про що стверджує негативний зв'язок між ІЛ-6 і КНТ ($r=-0,27$). Наявність дисбалансу в системі цитокінів із надмірно зростаючою активністю прозапального ІЛ-6 та виснаженням протизапального ІЛ-10 ($r=-0,59$ між ІЛ-6 та ІЛ-10), сприяє збою в роботі транспортного фонду Fe ($r=-0,86$ між Тф і ІЛ-6, $r=0,47$ Тф і ІЛ-10). Також маркери імунозапалення мають вплив на активність еритропоезу ($r=-0,83$ між ІЛ-10 і ррТф, $r=0,52$ між ІЛ-6 і ррТф), зростання МАУ ($r=0,32$ між МАУ та ІЛ-6, $r=-0,47$ між МАУ та ІЛ-10). В осіб 1-ї групи спостерігається парадоксальна реакція на зниження рівня Hb у вигляді зниження еритропоетичної активності ($r=0,21$ між ррТф і Hb), а також зниження ЕПО ($r=0,25$ між ЕПО і Hb), що свідчить про втрату адекватної компенсаторної реакції, спрямованої на нормалізацію

показника Hb, яка спостерігається у здорових осіб. Отримані зв'язки між МАУ і ррТф ($r=-0,21$), МАУ і Тф ($r=-0,23$), МАУ і ЕПО ($r=-0,27$) можуть свідчити про втрату вищезазначених параметрів у складі пулу білків за наявності МАУ. Такі результати узгоджуються з даними інших дослідників [11]. Виявлено прямі зв'язки між рівнем Hb і ВТСЛШ ($r=0,35$), Hb і ФВ ЛШ ($r=0,28$) і негативний зв'язок між рівнем Hb і ІММЛШ ($r=-0,34$), що, мабуть, зумовлено розвитком ЕГЛШ із дилатацією порожнини ЛШ. Аналіз зв'язків підтверджує наше припущення, що зниження ФВ зумовлено розвитком гемодинамічно невідгідного типу ремоделювання – ЕГЛШ. Адже майже в половині осіб 1-ї групи виявлено саме цей тип геометрії ЛШ, що вказує на негативний вплив існування АС у пацієнтів із кардіоренальною патологією на морфофункціональні параметри міокарда. Отримані результати не суперечать даним інших авторів [1].

У пацієнтів 2-ї групи найбільшу кількість зв'язків мав ФК ХСН. Виявлено прямі зв'язки між сумарним ФК і ІЛ-6 ($r=0,34$), сумарним ФК і ІЛ-10 ($r=0,39$), сумарним ФК і рівнем гепсидину ($r=0,32$), сумарним ФК і ррТф ($r=0,36$), сумарним ФК і феритином ($r=0,25$) та зворотні зв'язки між сумарним ФК і показником Hb ($r=-0,35$), сумарним ФК і ШКФ ($r=-0,23$), сумарним ФК і КНТ ($r=-0,57$). Тобто, наростання проявів серцевої декомпенсації супроводжується високою активністю як прозапального ІЛ-6, так і протизапального ІЛ-10, що свідчить про спробу збалансованої співпраці протилежних цитокінових ланок з метою нівелювання надмірної протизапальної активності ($r=0,86$ між ІЛ-6 та ІЛ-10). Збільшення ФК ХСН асоціюється із зниженням ниркової функції, формуванням анемії внаслідок відносного залізодефіциту ($r=-0,57$ між сумарним ФК і КНТ) як результат опосередкованої цитокінами високої активності гепсидину ($r=0,88$ між гепсидином і ІЛ-6, $r=0,87$ між гепсидином і ІЛ-10) за умов достатнього резервованого фонду Fe ($r=0,41$ між гепсидином і феритином) і недостатньої кількості функціонуючого Fe ($r=-0,29$ між гепсидином і КНТ). Отримані результати узгоджуються з даними світової медичної літератури. Ефекти гепсидину, пов'язані з діяльністю функціонуючого фонду Fe, у хворих на ХСН описано в роботі Д.А. Напалкова [2]. ІЛ-6 самостійно має відношення до порушень обміну Fe ($r=-0,28$ між ІЛ-6 та КНТ). Виявлений прямий зв'язок між сумарним ФК і ррТф, з одного боку, свідчить про активацію еритропоезу, з іншого боку, наявність відносного дефіциту Fe внаслідок блоку феритину в макрофагах ($r=0,25$ між сумарним ФК і феритином) вказує на неефективний залізодефіцитний еритропоез. Такі результати підтверджуються наявністю прямого зв'язку між ЕПО і сумарним ФК ($r=0,38$), ЕПО і ррТф ($r=0,80$) і негативними зв'язками між ЕПО і ШКФ ($r=-0,23$), ЕПО і КНТ ($r=-0,31$), ЕПО і Тф ($r=-0,69$). Тобто, незважаючи на зростання ЕПО, у пацієнтів 2-ї групи хоча і відбувається зростання еритропоетичної активно-

сті, проте спостерігається низьке надходження функціонуючого Fe також внаслідок порушення діяльності транспортного фонду Fe. Зростання концентрації ЕПО паралельно ФК ХСН і нирковій дисфункції за умов відсутнього зв'язку між низьким рівнем Hb і ЕПО може розглядатись як прояв еритропоетинрезистентності, певну роль в якій відіграють маркери імунзапалення ($r=0,76$ між ЕПО і ІЛ-6, $r=0,84$ ЕПО і ІЛ-10, $r=0,83$ ЕПО і гепсидином). Зворотний зв'язок між ІММЛШ і Hb ($r=-0,55$), між ВТСЛШ і Hb ($r=-0,35$) вказує на процеси, пов'язані з КГЛШ, виявленої в більшості осіб 2-ї групи. Отримані результати не суперечать даним С.О. Шейко [4]. Розвиток саме КГЛШ у досліджуваної групи осіб може бути пов'язаний із прямими ефектами ЕПО на міокардіоцити, про що свідчить отриманий прямий зв'язок між ЕПО і ІММЛШ ($r=0,32$). Проведене дослідження показало наявність різниць в осіб з АС на тлі ХСН з ХХН та без неї стосовно як морфофункціональних змін міокарда ЛШ, так і патогенетичних ланок розвитку АС.

Висновки

1. Розвиток анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність за наявності хронічної хвороби нирок характеризується падінням еритропоетичної активності внаслідок низького рівня еритропоетину і функціонального дефіциту заліза, що пов'язано з впливом прозапальної цитокінової ланки на активність гепсидину, результатом чого є порушення діяльності транспортного фонду заліза, блоку депонованого заліза. Наявність мікроальбумінурії може розглядатися чинником розвитку анемічного синдрому в досліджуваній категорії хворих внаслідок втрати еритропоетину, трансферину, розчинного рецептора трансферину в складі пулу білків.

2. Наявність анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність без хронічної хвороби нирок характеризується неефективним еритропоезом внаслідок функціонального дефіциту заліза з достатнім рівнем депонованого заліза, порушенням транспорту заліза і недостатньою кількістю функціонуючого заліза, що пов'язано з надмірною активністю цитокініндукованого гепсидину та еритропоетинрезистентністю.

3. В анемічних хворих на хронічну серцеву недостатність без хронічної хвороби нирок переважали пацієнти з концентричною гіпертрофією лівого шлуночка (70,8 %), ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночка мали 24,2 % осіб, концентричне ремоделювання лівого шлуночка – 5,1 %. Майже половина осіб з анемією на тлі хронічної серцевої недостатності і супутньою хронічною хворобою нирок мали ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночка (40,4 %), концентричну гіпертрофію лівого шлуночка виявлено у 56,2 %, концентричне ремоделювання лівого шлуночка – у 3,4 % осіб.

Перспективи подальших досліджень. Оцінка змін морфофункціонального стану міокарда під впливом стандартної терапії в осіб з анемією

на тлі хронічної серцевої недостатності за наявності або відсутності хронічної хвороби нирок.

Література

1. Лесовой В.Н. Эволюция гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с диабетической нефропатией на перитонеальном диализе / В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, М.Я. Дубовик // Клін. та експерим. мед. – 2013. – № 2 (100). – С. 171-174.
2. Особенности обмена железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Д.А. Напалков, А.С. Панферов, Е.Н. Головенко [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2009. – № 6. – С. 65-68.
3. Характер дефицита железа с анемией различной степени тяжести, развившейся на фоне хронической сердечной недостаточности / А.Н. Беловол, П.Г. Кравчун, Н.Г. Рындина [и др.] // Запорож. мед. ж.. – 2013. – № 2 (77). – С. 5-7.
4. Шейко С.О. Особенности систолической функции левого желудочка у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью та проявами анемічного синдрому / С.О. Шейко // Мед. перспективи. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 4-8.
5. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches / D.J. van Veldhuisen, S.D. Anker, P. Ponikowski [et al.] // Cardiology. – 2011. – Vol. 8, № 9. – P. 485-493.
6. Cardio-renal anemia syndrome / G. Efstratiadis, D. Konstantinou, I. Chytas [et al.] // Hippokratia. – 2008. – № 12. – P. 11-16.
7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker [et al.] // Eur. J. of Heart Failure. – 2012. – № 14. – P. 803-869.
8. Iron Repletion in Heart Failure Patients / D. Silverberg, A. Iaina, D. Wexler [et al.] // Hypertension. – 2011. – № 57. – P. 381-382.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease // Kidney inter. – 2012. – № 2. – P. 279-335.
10. Lipsic E. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective / E. Lipsic, P. van der Meer // Eur. J. of Heart Failure. – 2010. – № 12. – P. 104-105.
11. von Haehling S. Cardio-renal anemia syndrome / S. von Haehling, S. D. Anker // Contrib. Nephrol. – 2011. – № 171. – P. 266-273.

ОСОБЕННОСТИ ЭРИТРОПОЭЗА, ИММУНОВОСПАЛЕНИЯ И ГЕОМЕТРИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С АНЕМИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Н.Г. Рындина

Резюме. Обследовано 210 анемичных больных с анемией на фоне хронической сердечной недостаточности при наличии или отсутствии хронической болезни почек. У больных обеих групп выявлен функциональный железододефицит. Наличие анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек ассоциировалось с падением эритропоэтической активности. У больных данной категории концентрическая и эксцентрическая гипертрофия встречались почти с одинаковой частотой. Формирование анемии у больных с изолированной хронической сердечной недостаточностью связано с эритропоэтинрезистентностью и неэффективным эритропоэзом. Среди них преобладали лица с концентрической гипертрофией.

Ключевые слова: анемия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, ремоделирование, эритропоэз.

FEATURES OF ERYTHROPOIESIS, IMMUNE INFLAMMATION AND GEOMETRY OF LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH ANEMIA AGAINST A BACKGROUND OF CHRONIC HEART FAILURE DEPENDING ON PRESENCE OR ABSENCE OF CONCOMITANT CHRONIC KIDNEY DISEASE

N.H. Ryndina

Abstract. The study involved 210 anemic patients with chronic heart failure and chronic kidney disease or without the latter. Functional iron deficiency was found in patients of both groups. The presence of anemia in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease was associated with falling erythropoietic activity. Patients in this category had concentric and eccentric hypertrophy with almost equal frequency. Formation of anemia in patients with isolated chronic heart failure was associated with erythropoietin resistance and ineffective erythropoiesis. Concentric hypertrophy was dominant among the patients of this cohort.

Key words: anemia, chronic heart failure, chronic kidney disease, remodeling, erythropoiesis.

National Medical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 120-123

Надійшла до редакції 28.08.2013 року

УДК 616.37-003.4-053.2-07+616-056.7

Н.В. Роговик^{1,3}, Н.В. Віштак², Г.В. Макух², Л.Й. Бобер³

РОЗПОДІЛ АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА mEPHX У ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ ГОМОЗИГОТ ЗА МУТАЦІЄЮ F508DEL

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького² Інститут спадкової патології АМН України, м. Львів³ Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів

Резюме. У пацієнтів, хворих на муковісцидоз гомозигот за «мажорною» мутацією, виявлено певні частоти реєстрації алелів гена mEPHX. Їх проаналізовано у загальній групі пацієнтів із легким та тяжким варіантами перебігу хвороби та в осіб із синдромом холестазу. «Си-

льних» асоціацій між алелями гена mEPHX серед пацієнтів і тяжкістю перебігу хвороби не виявлено, що потребує подальших робіт із більшою кількістю пацієнтів.

Ключові слова: ген mEPHX, муковісцидоз, мутація F508del, генетичний поліморфізм.

Вступ. Муковісцидоз (МВ) – одне з найбільш поширених (1:3000) моногенних захворювань із поліорганною маніфестацією. Клінічні прояви МВ різноманітні й визначаються такими факторами: мутацією гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ), генами-модифікаторами та сукупністю чинників навколишнього середовища [1].

Відомо вже понад 1900 мутацій гена ТРБМ [2]. Протягом останніх десятиліть вчені намагаються знайти взаємозв'язок між генотипом та фенотипом у хворих на МВ. Однією зі спроб була класифікація мутацій гена ТРБМ залежно від тяжкості клінічних проявів на «тяжкі», «легкі» та «варіюючі». Мутація F508del гена ТРБМ вважається «тяжкою», оскільки її наявність асоціюється з тяжким перебігом МВ. Ця мутація є найбільш поширеною (мажорною) серед хворих на МВ. Проте спостерігається значний клінічний поліморфізм у хворих на МВ з однаковими мутаціями гена ТРБМ, зокрема і в сибсів. Отже, це підтверджує думки щодо впливу інших модифікуючих факторів на фенотип МВ як генетичних, так і епігенетичних [3, 4].

Фенотипові прояви МВ є надзвичайно важливими для пацієнта, зокрема стан бронхолегеневої системи та нутритивний статус, оскільки вони визначають тривалість та якість життя, терапевтичну тактику, оцінку ризику захворюваності та прогнозування характеру перебігу патології [5].

Ураження респіраторного тракту, у вигляді безперервно рецидивного хронічного запального процесу, спостерігається майже у всіх пацієнтів з МВ. При цьому чільне місце належить «оксидативному стресу», який виникає внаслідок дисбалансу оксидантів і антиоксидантів, що сприяє прогресуванню легеневої патології [6].

МВ як мультиорганна патологія потребує комплексного підходу та застосування значної кількості медикаментів, які впливають на різноманітні патогенетичні ланки хвороби.

Особливо актуальними при цьому є вивчення метаболізму токсичних чинників і шляхів їх біотрансформації в осіб із хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ), зокрема і зумовленого МВ. Процеси біотрансформації поля-

гають у знешкодженні чужорідних сполук і сприяють створенню балансу між організмом та навколишнім середовищем. В окисненні токсичних чинників беруть участь як ензими цитохрому, так і ферменти нецитохромного окиснення. Серед останніх чільне місце посідає мікросомальна епоксидгідролаза (mEPHX), яка забезпечує детоксикацію епоксид-похідних поліароматичних вуглеводнів шляхом каталізу їх до менш реактивних і більш водорозчинних дигідродіолів із подальшою їхньою екскрецією з організму [7].

Ген mEPHX локалізується на хромосомі 1 (1q42.13) і складається з дев'яти екзонів розділених вісьмома нітронами. Для нього відомі декілька однонуклеотидних поліморфізмів, із яких найбільш значущими є два: T337C та A415G, оскільки вони призводять до зміни активності ферменту mEPHX. Це, у свою чергу, дозволило класифікувати фенотипи, зумовлені цим ферментом, на «повільний» генотип S/S та «швидкий» генотип N/N [8].

У геномі «повільного» алеля T337C (Tyr113His) відбувається транзиція Т на С у положенні 337 у третьому екзоні, що призводить до заміни в ферменті тирозинового залишку на гістидиновий у положенні 113 і зумовлює зниження активності ферменту на 50 % у гомозигот і на 25 % у гетерозигот. У результаті знижується ефективність інактивації токсичних метаболітів, що призводить до розвитку «оксидативного стресу» і посиленої продукції великої кількості вільних радикалів. Клінічно це проявляється збільшенням ризику розвитку респіраторної патології.

Алель G локусу A415G (His139Arg) має назву «швидкого», оскільки дана мутація зумовлює збільшення активності ферменту на 25 %. Це відбувається при заміщенні аденіну на гуанін у положенні 139 (4 екзон) гена mEPHX.

Незмінна активність і стабільність ферменту mEPHX є сильними факторами стійкості до розвитку ХОЗЛ.

Ген mEPHX експресується в різноманітних клітинах, зокрема в гепатоцитах, епітеліальних клітинах та бронхах. Патогенетична участь фенотипів вищеписаних однонуклеотидних поліморфізмів у розвитку легеневої патології впливає на

антиоксидантний захист легенів в умовах «оксидативного стресу» при ХОЗЛ, зменшення реактивності чужорідних сполук, детоксикації екзогенних хімічних сполук [9].

Мета дослідження. Вивчити розподіл алельних варіантів гена mEPHX як модифікуючого фактору захворювання у хворих на МВ гомозигот за мутацією F508del.

Матеріал і методи. Матеріалом для дослідження слугувала ДНК, виділена з лейкоцитів периферичної крові пацієнтів. Виділення та очистку ДНК із лейкоцитів периферичної крові здійснювали набором «GenePak DNAPCR test» (ООО «Лаборатория ИзоГен», м.Москва, РФ). На подальших етапах дослідження проводили ампліфікацію послідовностей ДНК in vitro, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

ПЛР здійснювали в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик» («ДНК-технология», РФ), застосовуючи олігонуклеотидні праймери («Fermentas», м.Вільнюс, Литва), набір реагентів для ампліфікації «GenePak® PCR Core» (ООО «Лаборатория ИзоГен», м.Москва, РФ). Ампліфіковані продукти піддавали рестрикції, використовуючи ендонуклеази рестрикції Eco32I (T337C) та RsaI (A415G) (MBI Fermentas) [10].

Специфічність продуктів ПЛР та аналіз рестрикційних фрагментів проводили шляхом електрофорезу у 2-3 % агарозному гелі. Отримані сигнали порівнювали з маркерами довжин і на основі цього детектували розміри отриманих фрагментів.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведено молекулярно-генетичний аналіз частоти генотипів за поліморфними локусами T337C та A415G гена mEPHX у 35 пацієнтів, хворих на МВ гомозигот за мутацією F508del, та в 157 осіб групи контролю.

У результаті проведених молекулярно-генетичних досліджень та подальших статистичних розрахунків встановлено розподіл генотипів за поліморфними локусами гена mEPHX серед пацієнтів, хворих на МВ, порівняно з групою контролю та розподіл даних генотипів залежно від клінічного перебігу МВ (ступінь тяжкості визначався за шкалою Швахмана-Кульчицького).

Аналіз розподілу генотипів за поліморфним локусом T337C гена mEPHX показав, що частота реєстрації генотипу 337CC у групі пацієнтів з МВ є нижчою (8,6 %), ніж у пацієнтів контрольної групи (15 %) (табл. 1).

Особи, які є гомозиготами за алелем 337T (51,4 %, OR=1,35) гена mEPHX серед пацієнтів, хворих на МВ з «мажорною» мутацією, трапляються значно частіше, ніж з алелем 337C (8,6 %, OR=0,52). Одержані дані корелюють із результатами досліджень, отриманих російськими вченими, які встановили, що наявність 337CC генотипу гена mEPHX характеризується несприятливим прогнозом щодо тяжкості бронхолегеневих проблем у пацієнтів із ХОЗЛ та МВ [11].

Результати, отримані дослідниками з Великобританії, вивчаючи поліморфізм алелів гена mEPHX серед 1017 пацієнтів з ХОЗЛ, виявили, що не існує асоціацій між алелями гена mEPHX і розвитком хронічної патології легенів чи тяжкості її перебігу [12].

У пацієнтів із легшим перебігом МВ частота генотипу 337TC є нижчою (50 %), ніж у пацієнтів із тяжким перебігом МВ (31,6 %) (табл. 2). Статистично вірогідних відмінностей у частотах генотипів не встановлено ні в групі пацієнтів з МВ, ні у групах пацієнтів із МВ із різними варіантами перебігу МВ ($p=2,04$ та $p=0,7$ відповідно).

Генотип 415GG гена mEPHX виявлено частіше в пацієнтів із МВ (20 %), ніж у контрольній групі (8 %). Результати дослідження показали, що частота реєстрації даного генотипу є статистично вірогідною в пацієнтів із МВ (OR=2,77, CI 95 %:1,01-7,56, $p^*<0,05$) порівняно з контрольною групою (табл. 3).

У пацієнтів із легшим перебігом МВ генотип 415AA трапляється частіше (75 %), ніж у пацієнтів із тяжким перебігом МВ (52,6 %), а генотип 415GG реєструється у два рази рідше в пацієнтів із легшим перебігом МВ, ніж у пацієнтів із тяжким перебігом МВ (26,3 %) (табл. 4). Відмінності частот генотипів поліморфних локусів 415AA і 415GG серед досліджуваних груп пацієнтів не були статистично вірогідними ($p=1,86$ та $p=1,04$ відповідно).

Таблиця 1

Результати генотипування дітей з муковісцидозом за поліморфним локусом T337C (Tyr 113 His) гена mEPHX (Eco32I)

Генотип	Загальна дослідна група (n=35)		Контрольна група (n=157)		χ^2 ($p>0,05$)	OR, 95% CI
	n	%	n	%		
337TT	18	51,4	69	44	0,65	1,35 (0,648-2,81)
337TC	14	40	64	41	0,01	0,969 (0,459-2,046)
337CC	3	8,6	24	15	2,04	0,52 (0,147-1,833)
Алель T	50	71,4	202	64	1,28	
Алель C	20	28,6	112	36	1,28	

Таблиця 2

**Порівняння даних генотипування дітей з муковісцидозом за поліморфним локусом
Т337С (Тур 113 His) гена mEPHX (Eco32I)**

Генотип	Дослідна група I (n=16)		Дослідна група II (n=19)		χ^2 (p>0,05)	OR, 95% CI
	n	%	n	%		
337TT	7	43,75	11	57,9	0,70	0,57 (0,148-2,169)
337TC	8	50	6	31,6	1,23	2,167 (0,547-8,587)
337CC	1	6,25	2	10,5	0,20	0,57 (0,047-6,896)
Алель Т	22	68,75	28	73,7	0,21	
Алель С	10	31,25	10	26,3	0,21	

Примітка. Дослідна група I – з легшим клінічним перебігом (3-5-й ступінь), дослідна група II – з тяжчим клінічним перебігом (1-2-й ступінь)

Таблиця 3

**Результати генотипування дітей з муковісцидозом за поліморфним локусом
А415G (His 139 Arg) гена mEPHX (RsaI)**

Генотип	Дослідна група (n=35)		Контрольна група (n=157)		χ^2	OR, 95% CI
	n	%	n	%		
415AA	22	62,9	99	63	0 (p>0,05)	0,99 (0,46-2,12)
415AG	6	17,1	45	29	1,95 (p>0,05)	0,51 (0,20-1,32)
415GG	7	20	13	8	4,21 (p*<0,05)	2,77 (1,01-7,56)
Алель А	50	71,4	243	77	1,12 (p>0,05)	
Алель G	20	28,6	71	23	1,12 (p>0,05)	

Примітка. p*< 0,05 – статистично вірогідна відмінність

Таблиця 4

**Порівняльна таблиця даних генотипування дітей з муковісцидозом за поліморфним локусом
А415G (His 139 Arg) гена mEPHX (RsaI)**

Генотип	Дослідна група I (n=16)		Дослідна група II (n=19)		χ^2 (p>0,05)	OR, 95% CI
	n	%	n	%		
415AA	12	75	10	52,6	1,86	2,7 (0,363-11,467)
415AG	2	12,5	4	21,1	0,45	0,54 (0,085-3,397)
415GG	2	12,5	5	26,3	1,04	0,4 (0,066-2,419)
Алель А	26	81,25	24	63,2	2,79	
Алель G	6	18,75	14	36,8	2,79	

Примітка. Дослідна група I – з легшим клінічним перебігом (3-5-й ступінь), дослідна група II – із тяжчим клінічним перебігом (1-2-й ступінь)

Проаналізовано частоту розподілу алелів Т і С та А і G поліморфних локусів Т337С та А415G відповідно, гена mEPHX у семи пацієнтів, хворих на МВ з «мажорною» мутацією та проявами холестатичного гепатиту. Встановлено, що ресстра-

ція алеля Т за поліморфним локусом Т337С і алеля А за локусом А415G у даній досліджуваній групі спостерігається частіше (85,7 % і 78,5 % відповідно) порівняно з розподілом алеля С за

локусом T337C (14,3 %) і G за локусом A415G (21,5 %).

Дані результати зумовлюють до подальшого проведення генотипування більшої кількості хворих на МВ з ураженням печінки з метою вивчення ролі вищеописаних одонуклеотидних поліморфізмів у розвитку холестаза.

Частоти генотипів mEPHX 415AA і 415GG у пацієнтів із легшим перебігом МВ є вищими, ніж у пацієнтів з тяжким перебігом МВ, проте дані відмінності не досягнули вірогідних значень. Можливо, такі тенденції поширення вищеописаних генотипів зберігатимуться в подальших дослідженнях, які необхідно провести серед більшої кількості хворих на МВ.

Висновки

1. Серед осіб, хворих на муковісцидоз з «мажорною» мутацією, спостерігається дещо підвищена частота генотипу 337TT гена mEPHX порівняно з контролем. Статистично вірогідних відмінностей не виявлено, що, можливо, зумовлено малою вибіркою даних.

2. Генотип 415GG гена mEPHX статистично вірогідно вищий у хворих на муковісцидоз порівняно з контрольною групою, а його роль у розвитку ураження респіраторного тракту при муковісцидозі планується додатково вивчати, зокрема і на ферментативному рівні.

3. Вірогідних асоціацій між алелями гена mEPHX і тяжкістю перебігу захворювання у хворих на муковісцидоз гомозигот з мутацією F508del не виявлено, що потребує подальшого вивчення з використанням більшої кількості даних про пацієнтів, хворих на муковісцидоз і з іншими мутаціями.

Література

1. Антипкін Ю.Г. Современная клиническая характеристика течения муковисцидоза у детей в Украине / Ю.Г. Антипкін, Л.П. Михайлец // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 3 (28). – С. 215-217.

2. Cystic Fibrosis Mutation Database: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cfr>
3. Муковісцидоз: метод. рекомендації / [Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская, В. Д. Шерман та ін.]. – М.: Медико-генетический научный центр РАМН, 2011. – С. 10-12.
4. Макух Г.В. Аналіз мутацій гена CFTR (ТРБМ) у хворих високого ризику муковісцидозу із Західного регіону України: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 03.00.15 «Інститут клітин. біології та генет. інженерії» / Г.В. Макух. – К., 2001. – 16 с.
5. Бобер Л.Й. Стан підшлункової залози у хворих на муковісцидоз залежно від асоціації фенотип-генотип: дис. ... канд. наук : 14.01.10 / Бобер Людмила Йосипівна. – Львів, 2008. – 149 с.
6. Effect of an antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis / S.D. Sagel, M.K. Sontag, M.M. Anthony [et al.] // J. of cystic fibrosis. – 2011. – № 10 (1). – P. 31-36.
7. Информационная система по медицински-значимым полиморфизмам генома человека – онлайн база данных [Электронный ресурс]: [сайт] / ФГУ "НИИ Физико-химической медицины" ФМБА России. – Режим доступа: <http://www.genepassport.ru/Main>. – название с экрана.
8. Віштак Н.В. Алельний поліморфізм гена mEPHX як маркер схильності до формування екологічно детермінованих станів у дітей / Н.В. Віштак, О.З. Гнатейко // Довкілля та здоров'я. – 2011. – № 2. – С.15-19.
9. Polymorphisms in the microsomal epoxide hydrolase gene: role in lung cancer susceptibility and prognosis / Z. Erkisi, I. Yaylim-Eraltan, A. Turna [et al.] // Tumori. – 2010. – № 96. – P. 756-763.
10. Genetic polymorphism of epoxide hydrolase and glutathione S-transferase in COPD / S-L. Cheng, C-J. Yu, C-J. Chen [et al.] // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23. – P. 818-824.
11. Korytina G.F. Role of polymorphic variants of cytochrome P450 genes (CYP1A1, CYP2E1) and microsomal epoxide hydrolase (mEPHX) in pathogenesis of cystic fibrosis and chronic respiratory tract diseases / G.F. Korytina, D.G. Ianbaeva, T.V. Viktorova // Mol. Biol. (Mosk). – 2003. – № 37 (5). – P. 784-792.
12. Genetic variants of microsomal epoxide hydrolase and glutamate-cysteine ligase in COPD / S. Chappell, L. Daly, K. Morgan [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – № 32 (4). – P. 931-937.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА mEPHX У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ ГОМОЗИГОТ ПО F508DEL

Н.В. Роговик, Н.В. Виштак, Г.В. Макух, Л.И. Бобер

Резюме. У пациентов с муковисцидозом гомозигот по «мажорной» мутации выявлены определенные частоты регистрации аллелей гена mEPHX. Они проанализированы в общей группе больных, среди пациентов с легким и тяжелым вариантами течения болезни и у больных с синдромом холестаза. «Сильных» ассоциаций между аллелями гена mEPHX среди пациентов и тяжестью течения болезни не обнаружено, что требует дальнейших работ с большим количеством пациентов.

Ключевые слова: ген mEPHX, муковисцидоз, мутация F508del, генетический полиморфизм.

DISTRIBUTION OF ALLELIC VARIANTS OF mEPHX GENE AMONG PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS OF F508DEL HOMOZYGOTES

N.V. Rohovyk^{1,3}, N.V. Vishtak², H.V. Makukh², L.J. Bober³

Abstract. Patients with cystic fibrosis of homozygotes for the "major" mutations had specific allele frequencies in mEPHX gene. They have been analysed in the general group of patients, among those with mild and severe forms of the

disease and in patients with cholestasis syndrome. We have not found "strong" association between alleles of the gene mEPHX among patients and the severity of the disease which requires further research with a larger number of patients.

Key words: mEPHX gene, cystic fibrosis, mutation F508del, genetic polymorphism.

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv)

² Institute of Hereditary Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Lviv)

³ Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre (Lviv)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 124-128

Надійшла до редакції 28.08.2013 року

© Н.В. Роговик, Н.В. Віштак, Г.В. Макух, Л.Й. Бобер, 2013

616.248-008.61-08-053.5

С.І. Сажин

ЕФЕКТИВНІСТЬ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ АТОПІЧНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ ЗА ЗМІНАМИ СПРИЙНЯТЛИВОСТІ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ДО НЕПРЯМИХ ПРОВОКАЦІЙНИХ ЧИННИКІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У роботі проаналізована динаміка гіперсприйнятливості дихальних шляхів на тлі базисного лікування в дітей шкільного віку, хворих на atopічну та неатопічну бронхіальну астму. Встановлено, що для зниження надмірної чутливості бронхів пацієнтам із atopічним фенотипом захворювання до схеми профілактичної терапії варто включати анти-IgE-антитіла. Па-

цієнтам, хворим на неатопічну бронхіальну астму, базисну терапію варто посилювати призначенням пролонгованих теофілінів.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, лікування, гіперсприйнятливості бронхів.

Вступ. Бронхіальна астма (БА) розглядається як комплексне імунологічне та запальне захворювання, що характеризується хронічним запаленням бронхів, гіперреактивністю та ремоделюванням дихальних шляхів [8].

Гетерогенність клінічних і додаткових симптомів БА зумовлює її поділ на окремі фенотипи [11]. Однією з перших спроб поділу бронхіальної астми на альтернативні форми, за клінічно-імунологічними показниками, вважають виокремлення зовнішнього (атопічного) та внутрішнього (неатопічного) фенотипів захворювання [4]. Наявність позитивних шкірних прик-тестів, надмірна концентрація специфічних IgE в сироватці крові, еозинофілія периферичної крові та/або індукованого мокротиння, як правило, у поєднанні з алергічним ринітом і/або екземою притаманні atopічній формі БА [9]. Ознаками неатопічного фенотипу вважають повторні бронхообструкції, які маніфестували на другому-третьому роках життя та були спровоковані інфекційними захворюваннями респіраторного тракту [6]. На відміну від дорослих, у яких неатопічна астма порівняно з atopічною є більш тяжкою, у дітей неатопічний фенотип характеризується легшим перебігом [5]. На сьогоднішній день продовжується пошук ключових патогенетичних ланок запалення при внутрішньому варіанті захворювання. Відповідно й біомаркери для визначення даного фенотипу (збільшення концентрації Th1-типу, IL-18, IL-15

у крові, антитіл до білків епітелію дихальних шляхів) не є валідними [12].

Враховуючи, що пацієнти з різними фенотипами захворювання потребують індивідуалізованих схем профілактичного лікування, на сьогодні тривають дискусії щодо доцільності внесення до стандартів терапії бронхіальної астми окремих груп препаратів. Проте практично відсутні роботи, які присвячені вивченню динаміки гіперсприйнятливості дихальних шляхів за альтернативних імунологічних фенотипів БА.

Мета роботи. Оцінити ефективність стандартних схем базисної терапії в дітей із atopічним та неатопічним фенотипом захворювання за змінами реактивності дихальних шляхів для покращання індивідуалізованого підходу до профілактичного лікування.

Матеріал і методи. На базі пульмоалергологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні (м. Чернівці) обстежено 64 дитини, хворих на бронхіальну астму. Критеріями входження в дослідження вважали: вік дитини від 6 до 17 років, діагностована персистувальна БА, тривалість хвороби не менше трьох місяців, наявність інформаційної згоди батьків та дітей. Критеріями невходження слугували: вік до 6 та старше 18 років; інтермітуюча БА, активне куріння більше десяти цигарок на день, використання препаратів, які могли б вплинути на результати досліджень, дітисироти, наявність уроджених вад розвитку бронхів

та легень, а також інших захворювань, що супроводжуються синдромом бронхообструкції.

Групоформувальною ознакою вважали наявність у дітей ознак atopії. Сформовано дві групи спостереження. До першої (I) групи увійшло 38 пацієнтів із обтяженим на алергічну патологію сімейним анамнезом та позитивними алерготестами з небактерійними алергенами, другу (II) клінічну групу сформували 26 школярів без ознак atopії.

Загальноклінічна характеристика пацієнтів клінічних груп наведена в таблиці 1.

Незначне переважання хлопчиків серед дітей із atopічним фенотипом на відміну від неатопічної БА підтверджує дані літератури про додатковий ризик чоловічої статі як чинника наявності atopії [7]. Не спостерігали вірогідних відмінностей у структурі тяжкості захворювання. В обох

$$\text{ІБС} = \frac{\text{ОФВ}_1 \text{ вихідний} - \text{ОФВ}_1 \text{ після фізичного навантаження}}{\text{ОФВ}_1 \text{ вихідний}} \times 100\%$$

$$\text{ІБД} = \frac{\text{ОФВ}_1 \text{ після інгаляції сальбутамолу} - \text{ОФВ}_1 \text{ вихідний}}{\text{ОФВ}_1 \text{ вихідний}} \times 100\%$$

$$\text{ПЛБ} = \text{ІБС} + \text{ІБД}$$

групах спостереження переважали пацієнти із середньотяжкою (58,0±8,0 % та 42,3±9,7 % у I та II клінічних групах відповідно, $P_{\phi} > 0,05$) і тяжкою персистувальною БА (36,8±7,8 % та 46,1±9,8 % у I та II клінічних групах відповідно, $P_{\phi} > 0,05$).

Відсутність вірогідних відмінностей за статтю, віком, тривалістю захворювання, місцем проживання свідчила про коректно сформовані клінічні групи порівняння.

Спірометричне дослідження включало динамічне вивчення вихідних показників функції зовнішнього дихання, неспецифічної гіперсприйнятливості дихальних шляхів до непрямих (дозоване фізичне навантаження) бронхопровокаційних агентів. Абсолютні показники порівнювали з номограмою, запропонованою Knudson, яка включає наступні параметри: стать, вік, масу тіла, зріст [1].

Для спірографічних обстежень використовували портативний калібрований спірограф Micro-lab фірми Micro Medical (Англія, серій-

ний № 445501). Визначали реакцію бронхів при проведенні проби з дозованим фізичним навантаженням (біг протягом 5 хвилин), для відносної стандартизації якої використовували відповідний протокол [10], із наступною інгаляцією сальбутамолу. Вираховували показники: „індекс бронхоспазму” (ІБС), „індекс бронходилатації” (ІБД) та інтегральний „показник лабільності бронхів” (ПЛБ) згідно з формулами [2]:

Одержані результати дослідження аналізувалися за допомогою комп'ютерних пакетів «STATISTICA 6.0» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Для оцінки ефективності лікування визначали зниження абсолютного (ЗАР) та відносного ризиків (ЗВР), мінімальної кількості пацієнтів (МКП), яких необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату [3].

Результати дослідження та їх обговорення. Ефективність базисної терапії БА в пацієнтів груп порівняння вивчали за показниками гіперсприйнятливості дихальних шляхів до непрямих (дозоване фізичне навантаження) бронхопровокаційних чинників.

Середні рівні спірометричних показників у дітей I клінічної групи наведені на рисинку 1.

Отже, у пацієнтів із atopічним фенотипом БА індекси гіперсприйнятливості бронхів мали тенденцію до зростання. Враховуючи, що в повному обсягу дотримувалися запропонованого плану профілактичного лікування тільки 18 (43,7 %) пацієнтів, додатково визначали ІБС, ІБД та ПЛБ у школярів, які отримували базисне лікування, та дітей, які не застосовували протизапальних препаратів протягом останніх трьох місяців (табл. 2).

Наведені дані демонструють, що порушення комплексу в проведенні базисного профілактичного лікування в дітей, хворих на atopічну БА, вірогідно збільшує гіперсприйнятливості дихальних шляхів до непрямих бронхопровокаційних чинників. Відсутність позитивних зрушень у показниках, які визначають чутливість бронхів, серед дітей I клінічної групи, що дотримувалися режиму протизапальної терапії, ймовірно, пояснюються відносно коротким періодом їх використання.

Використання ІГКС як монотерапії, або в комбінації з пролонгованими β_2 -адрено-

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика груп порівняння (M±m)

Клінічні групи	Кількість дітей	Хлопчики	Міські мешканці	Тривалість хвороби	Середній вік
		%		роки	
Перша група	38	73,7±7,1	39,5±7,9	5,6±0,6	11,7±0,5
Друга група	26	53,8±9,8	23,1±8,3	5,4±0,7	12,0±0,7
$P_{t,\phi}$		>0,05			

Таблиця 2

Зміни показників гіперсприйнятливості дихальних шляхів у пацієнтів I клінічної групи

Підгрупа	Кількість (абс.)	Візит	ІБС	ІБД	ПЛБ
			%		
Пацієнти, які отримували базисну терапію	16	I	10,7±2,6	11,3±2,9	22,0±4,7
		II	12,2±3,5	13,0±4,6	25,3±5,8
P			>0,05		
Пацієнти, які виконували план лікування не в повному обсягу	22	I	12,4±2,4	12,5±2,8	24,9±3,5
		II	20,7±2,6	14,3±3,4	35,0±5,3
P			<0,05	>0,05	<0,05

Таблиця 3

Зміни показників гіперсприйнятливості дихальних шляхів у пацієнтів II клінічної групи

Підгрупа	Кількість (абс.)	Візит	ІБС	ІБД	ПЛБ
			%		
Пацієнти, які отримували базисну терапію	9	I	10,0±2,7	6,2±3,0	16,3±3,9
		II	12,6±2,9	17,0±8,1	29,6±8,9
P			>0,05		
Пацієнти, які не виконували плану лікування	17	I	10,7±2,3	8,4±2,6	19,2±4,0
		II	13,1±3,9	13,5±5,0	26,6±6,0
P			>0,05		

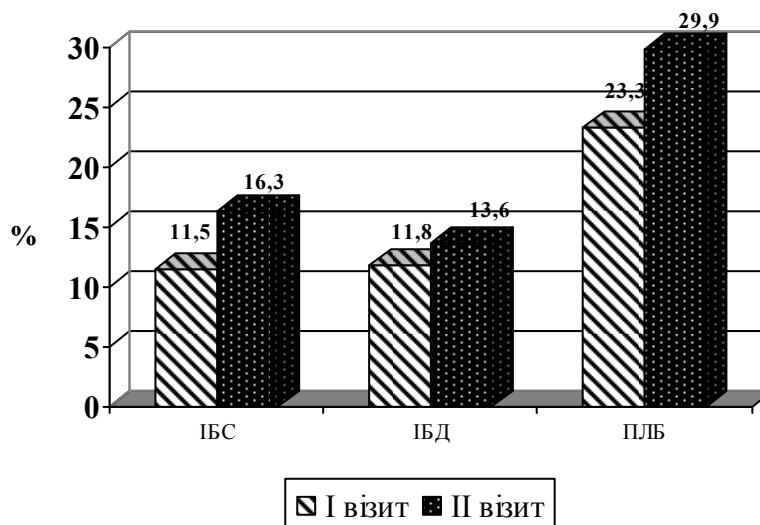


Рис. 1. Динаміка індексів гіперсприйнятливості бронхів до непрямих провокаційних чинників у дітей із atopічною бронхіальною астмою

міметиками, у пацієнтів із atopічним фенотипом БА дозволило знизити абсолютний ризик наявності ІБС вище 15 % на 5,1 %, відносний ризик у 14,1 (95 % ДІ 7,9-22,5) рази при мінімальній кількості пацієнтів, яких необхідно пролікувати для досягнення одного позитивного випадку – 7,1 (95 % ДІ 2,9-14,1). ЗАР наявності ПЛБ вище 25 % у дітей, які отримували базисне лікування, становив 9,1 %, ЗВР – 8,9 (95 % ДІ 8,9-24,0), МКП – 6,5 (95 % ДІ 2,4-13,4).

Аналогічно першій клінічній групі, у школярів, хворих на неatopічну форму БА, спостеріга-

лося зростання гіперчутливості бронхів при повторному обстеженні (рис. 2).

Враховуючи, що повністю дотримувалася запропонованого плану профілактичного лікування тільки третина обстежених (9 (34,6%) пацієнтів, додатково визначали ІБС, ІБД та ПЛБ у школярів II клінічної групи, які отримували базисне лікування, та дітей, які нерегулярно застосовували протизапальні препарати протягом останніх трьох місяців (табл. 3).

Наведені результати дозволяють припускати, що використання ІГКС як базисних препара-

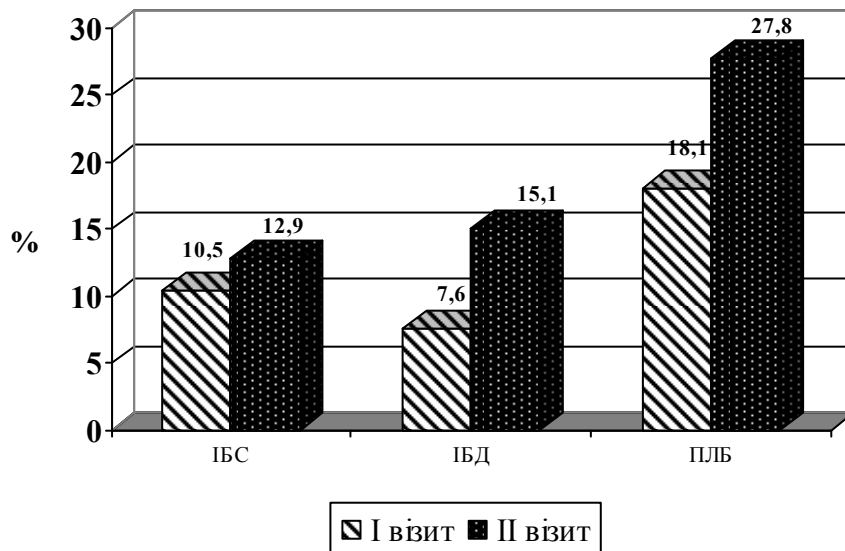


Рис. 2. Динаміка індексів гіперсприйнятливості бронхів до непрямих провокаційних чинників у дітей з неатопічною бронхіальною астмою

Примітка. * – $P < 0,05$ між першим та другим візитами

тів у дітей із неатопічним фенотипом БА невіротно, проте сприяло зростанню гіперсприйнятливості бронхів відносно пацієнтів, які відмовилися від профілактичного лікування. У той же час прийом ІГКС знижував абсолютний ризик наявності ІБС вище 15,0 % на 7,2 % при ЗВР 24,4 (95 % ДІ 16,3-34,1) та МКП – 4,1 (95 % ДІ 1,1-10,1).

Варто зазначити, що зміни гіперсприйнятливості дихальних шляхів у динаміці тримісячного спостереження в групах порівняння простежувалися у зростанні ІБС, ІБД та ПЛБ. Проте якщо в дітей із атопічним фенотипом БА переважно погіршення результатів пояснювалося низькою схильністю до базисної терапії, то в ІІ клінічній групі підвищення чутливості бронхів спостерігалось незалежно від комплаєнсу в лікуванні, що непрямо свідчило про його низьку ефективність. Відсутність контролю при призначенні стандартних схем лікування в дітей із атопічним фенотипом персистувальної бронхіальної астми, що проявляється зростанням гіперсприйнятливості бронхів, потребує, ймовірно, додаткового призначення анти-IgE терапії. Натомість, дітям, хворим на тяжку бронхіальну астму без проявів атопії, схеми лікування варто посилювати призначенням пролонгованих теофілінів, а також розглянути питання про доцільність повторних курсів макролідних антибактеріальних засобів.

Висновки

1. Використання інгаляційних глюкокортикостероїдів у пацієнтів з атопічним фенотипом захворювання дозволяє знизити абсолютний ризик наявності індексу бронхоспазму вище 15 % на 5,1 % при зниженні відносного ризику на 14,1 % та мінімальній кількості пацієнтів, яких необхідно пролікувати – 7,1. Зниження абсолютного ризику наявності показника лабільності бро-

нів вище 25 % становило 9,1 %, зниження відносного ризику – 8,9 при мінімальній кількості пацієнтів, яких необхідно пролікувати – 6,5.

2. Прийом інгаляційних глюкокортикостероїдів у дітей із неатопічною формою бронхіальної астми дозволяє знизити абсолютний ризик наявності індексу бронхоспазму вище 15,0 % на 7,2 % при зниженні відносного ризику – 24,4 та мінімальній кількості пацієнтів, яких необхідно пролікувати – 4,1.

Перспективи подальших досліджень. Оцінити динаміку імунітету крові в дітей з атопічним та неатопічним фенотипом бронхіальної астми на тлі стандартних схем базисної терапії.

Література

1. Сахно Ю.Ф. Исследование вентиляционной функции легких: учебно-методическое пособие / Ю.Ф. Сахно, Д.В. Дроздов, С.С. Ярцев. – М.: РУДН, 2005. – 84 с.
2. Сидельников В.М. Практическая аллергология детского возраста / В.М. Сидельников, Л.А. Безруков, В.Г. Мигаль. – К.: Здоров'я, 1985. – С. 22–23.
3. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; пер. с англ. С.Е. Башинского [3-е изд.]. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 352 с.
4. Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of Tcell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage / C. Walker, E. Bode, L. Boer [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992. – Vol. 146. – P. 109-115.
5. Clinical, functional, and epidemiological differences between atopic and nonatopic asthmatic children from a tertiary care hospital in a developing country / J.A. Castro-Rodriguez, A.M. Ramirez, P. Toche [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2007. – Vol. 98. – P. 239-244.
6. Fan Y.-C. Clinical types of childhood asthma and nonatopic asthma / Y.-C. Fan // World J. Pediatrics. – 2006. – Vol. 2, № 2. – P. 85-90.
7. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based

- cohort / B. Leynaert, J. Sunyer, R. Garcia-Esteban [et al.] // *Thorax*. – 2012. – Vol. 67. – P. 625-631.
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2012) [Електронний ресурс] // Global Initiative for Asthma, 2012. – Режим доступу: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2012_Feb13.pdf
 9. Kukhtinova N.V. Atopic and Nonatopic Asthma in Children: Two Different Diseases? / N.V. Kukhtinova, E.G. Kondyurina, M.J. Lentze // *Int. J. Biomedicine*. – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 214-221.
 10. Silverman M. Standardization of exercise tests in asthmatic children / M. Silverman, S.D. Anderson // *Arch. Dis. Child*. – 1972. – Vol. 47. – P. 882-889.
 11. The Heterogeneity of Asthma Phenotypes in Children and Young Adults [Електронний ресурс] / B. Hesselmar, A.-C. Enelund, B. Eriksson [et al.] // *J. Allergy*. – 2012. – Режим доступу – <http://www.hindawi.com/journals/ja/2012/163089>.
 12. Untangling asthma phenotypes and endotypes / I. Agache, C. Akdis, M. Jutel, J.C. Virchow // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67. – P. 835-846.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ПО ИЗМЕНЕНИЯМ ВОСПРИИМЧИВОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ К НЕПРЯМЫМ ПРОВОКАЦИОННЫМ ФАКТОРАМ

С.И. Сажин

Резюме. В работе проанализирована динамика гипервосприимчивости дыхательных путей на фоне базисного лечения у детей школьного возраста, больных на atopическую и неатопическую бронхиальную астму. Установлено, что для снижения чрезмерной чувствительности бронхов пациентам с atopическим фенотипом болезни в схемы профилактической терапии стоит включать анти-IgE-антитела. Пациентам, больным на неатопическую бронхиальную астму, базисную терапию стоит усиливать назначением пролонгированных теофилинов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, лечение, гипервосприимчивость бронхов.

THE EFFICACY OF THE BASIC THERAPY OF ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN BASED ON THE CHANGES OF AIRWAY RESPONSIVENESS TO INDIRECT PROVOCATIVE FACTORS

S.I. Sazhin

Abstract. The dynamics of the airway hyperresponsiveness against a background of a basic treatment in school-age children suffering from atopic and nonatopic bronchial asthma has been analyzed in the paper. It has been established that in order to decrease hyperresponsiveness of the bronchi it is worth including anti-IgE antibodies into the regimen of preventive therapy of patients with the atopic phenotype of the disease. Patients afflicted with nonatopic bronchial asthma it is worth enhancing basic therapy by prescribing prolonged theophyllines.

Key words: bronchial asthma, children, treatment, airway hyperresponsiveness.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 128-132

Надійшла до редакції 29.07.2013 року

© С.И. Сажин, 2013

УДК 618.177+616.995.132.8)-07:616.153.94.-07

В.О. Склярова, Л.П. Білецька, Н.Б. Панасюк

СТАН СИСТЕМИ NO-СИНТАЗА/АРГІНАЗА ПЛАЗМИ КРОВІ ТА ЛІМФОЦИТІВ У ЖІНОК ІЗ НЕПЛІДДЯМ ТА АСКАРИДОЗОМ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. Досліджено стан системи NO-синтаза/аргіназа та оксидативних процесів у плазмі крові та лізаті лімфоцитів у здорових жінок, жінок із первинним непліддям без аскаридозу й жінок із первинним непліддям та аскаридозом. Отримані дані свідчать про зростання в лізаті лімфоцитів жінок із первинним непліддям активності eNOS. Виражених змін NO-синтаз та

аргінази в лізаті лімфоцитів та оксидативних процесів у плазмі крові та лізаті лімфоцитів у жінок із первинним непліддям та аскаридозом не виявлено.

Ключові слова: аскаридоз, NO-синтаза, аргіназа, оксидативні процеси, лімфоцити.

Вступ. Останнім часом зростає кількість випадків виявлення аскаридозу в органах сечо-

статевої системи в дорослих жінок під час гінекологічного огляду та під час вагітності, що може

© В.О. Склярова, Л.П. Білецька, Н.Б. Панасюк, 2013

призводити до розвитку запальних процесів та різних ускладнень [10]. Під час гінекологічного огляду гельмінтози виявляють у 30 % жінок із запальними захворюваннями нижніх відділів сечостатевої системи (цервіцити, вагініти та вульвіти різної етіології) [2] та у 2-12 % жінок під час вагітності [5, 11]. Наявність аскаридозу може також бути одним із факторів розвитку непліддя.

Персистенція яєць аскарид у нижніх відділах жіночої репродуктивної системи може викликати різні місцеві порушення, а також впливати на активність процесів ліпопероксидації та систему NO-синтаза/аргіназа лімфоцитів. Лімфоцити крові підтримують імунологічний статус організму, що зумовлено їх фагоцитарною активністю, синтезом про- та антизапальних цитокінів і виділенням NO [8].

Надходження в плазму крові різних біологічно активних речовин (медіаторів, гормонів, цитокінів, ліпополісахаридів тощо) та метаболітів змінює функціонування іонних каналів, мембранних ферментів та рецепторного апарату і, відповідно, може впливати на процеси ліпопероксидації та рівень активності NO-синтази та аргінази лімфоцитів.

За участю системи NO-синтаза/аргіназа з амінокислоти L-аргініну в клітинах відбувається синтез чисельних біологічно активних речовин (нітрогену оксиду, агмантину, креатину, поліамінів, проліну), які відіграють роль у багатьох метаболічних процесах.

Мета дослідження. Визначити стан системи NO-синтаза/аргіназа та оксидативних процесів у плазмі крові та лізаті лімфоцитів у здорових жінок, жінок із первинним непліддям без аскаридозу та жінок із первинним непліддям із аскаридозом.

Матеріал і методи. На базі Львівського міського центру планування сім'ї, згідно з прийнятими етичними нормами, були обстежені: 20 умовно-здорових гінекологічно та соматично жінок (перша група); 18 жінок із первинним непліддям без аскаридозу (друга група); 14 жінок із первинним непліддям та наявністю аскаридозу (третья група). Обстежені групи жінок були однорідними за віком, гінекологічним, акушерським та соматичним анамнезом. Обстежені жінки не приймали гормональних та стероїдних препаратів, не курили та не зловживали алкоголем.

Кров для досліджень забирали із серединної вени ліктя методом венепункції натщесерце в об'ємі 5 мл у період з 9⁰⁰ до 10⁰⁰ год у пробірку. У плазмі крові та лізаті лімфоцитів досліджували активність NO-синтаз за методом Сумбаєва та співавт. [3], активність аргінази – за методом Geyer J.W., Dabich D. R [12], вміст нітрит-аніона (NO₂) визначали за методом Гріна, використовуючи реактив Гріса [7], вміст ТБК-активних продуктів [4], активність супероксиддисмутази (СОД)[6]. У плазмі крові визначали концентрацію L-аргініну за методом Алейнікової та співавт. [1]. З крові лімфоцити виділяли за методикою [9].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням прикладної програми ANOVA Statistica, використовуючи t-критерій Стьюдента. Статистично вірогідними вважали розбіжності при P<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Система NO-синтаза/аргіназа в лімфоцитах здорових жінок характеризувалася домінуванням активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS), тоді як активність індуцибельної NO-синтази (iNOS) була на низькому рівні. Активність аргінази була значно вищою, ніж загальна активність NO-синтази (табл. 1). Порівнюючи співвідношення вмісту амінокислоти L-аргініну, ТБК-активних продуктів та нітрит-аніона в плазмі крові та лізаті лімфоцитів слід відзначити, що в плазмі крові їх концентрація була значно вищою порівняно з їх вмістом у лізаті лімфоцитів (табл. 2).

Так, концентрація L-аргініну – прекурсора для NO-синтаз та аргінази в плазмі крові здорових жінок була на 69 % (p<0,01) вищою, ніж у лізаті лімфоцитів. Наявність градієнта між концентрацією амінокислоти L-аргініну в плазмі та лізаті лімфоцитів свідчить про необхідність її надходження та використання для метаболічних процесів у лімфоцитах. Надходження L-аргініну з плазми крові в цитоплазму лімфоцитів відбувається за участю мембранного катіонного транспортера (CAT-2), що дає можливість підтримувати цитоплазматичну концентрацію цієї амінокислоти на відповідному рівні.

Також у жінок контрольної групи визначено градієнт концентрації продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК) та активності СОД між плазмою крові та лізатом лімфоцитів: вміст ТБК – активних продуктів – на 34 % (p<0,05), а активність СОД – на 38 % (p<0,05) були вищими у плазмі крові, що відображає певний рівень оксидативних процесів у лімфоцитах за фізіологічних умов.

У жінок із первинним непліддям у лізаті лімфоцитів зростала активність eNOS на 58 % (p<0,05) порівняно з показниками здорових обстежених. Активність iNOS та аргінази достовірно не змінювалася. Відзначена тенденція до підвищення активності СОД у лізаті лімфоцитів та зростання вмісту ТБК-активних продуктів у плазмі крові. Це може бути зумовлено тим, що в жінок непліддя часто супроводжується різними хронічними захворюваннями сечостатевої системи, яке викликає незначне зростання процесів ліпопероксидації та активності eNOS.

У жінок із непліддям та аскаридозом активність NO-синтаз та аргінази в лізаті лімфоцитів достовірно не відрізнялася від відповідних показників групи жінок із непліддям та відсутністю аскаридозу. Також не виявлено суттєвих змін у вмісті ТБК-активних продуктів, нітрит-аніона та активності СОД у плазмі крові та лізаті лімфоцитів порівняно з жінками другої групи. Привертає увагу тенденція до зниження вмісту L-аргініну в плазмі крові.

Таблиця 1

Активність NO-синтази та аргінази в лізаті лімфоцитів у жінок із первинним непліддям з і без аскаридозу (M±m)

Група	NOS нмоль/хв·мл	iNOS нмоль/хв·мл	eNOS нмоль/хв·мл	Аргіназа мкмоль/хв·мг білка
Контроль	0,76±0,17	0,08±0,01	0,67±0,18	0,28±0,05
Жінки з первинним непліддям без аскаридозу	1,15±0,27*	0,07±0,02	1,06±0,25	0,25±0,08
Жінки з первинним непліддям з аскаридозом	1,2±0,09*	0,07±0,017	1,13±0,08*	0,23±0,05

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з групою контролю (p<0,05)

Таблиця 2

Вміст ТБК-активних продуктів, нітрит-аніона, L-аргініну та активність СОД у плазмі крові та лізаті лімфоцитів жінок із первинним непліддям з і без аскаридозу (M±m)

Групи обстежених	Досліджуваний матеріал	Продукти ТБК мкмоль/г·л	СОД мкмоль НСТ/ хв·мг білка	L-аргінін мкг/мл	Нітрит-аніон мкмоль/л
Жінки контрольної групи	Плазма крові	90,5±8,3	26,4±6,4	79,8±15,8	23,2±1,9
	Лімфоцити	59,7±6,8*	16,4±5,1*	25,1±6*	16,6±2,2*
Жінки з первинним непліддям без аскаридозу	Плазма крові	98,2±7,5	27,7±7,2	75,9±20,5	21,6±2,5
	Лімфоцити	62,4±7,2	21,8±8,3	24,7±7,8	17,2±1,8
Жінки з первинним непліддям з аскаридозом	Плазма крові	97,8±7,7	27,3±7,9	69,5±8,5	21,8±0,75
	Лімфоцити	65,8±4,7	20,9±3,5	24,5±3,8	17,6±0,8

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з показниками плазми крові (p<0,05)

У наших дослідженнях виражених змін NO-синтази та аргінази в лізаті лімфоцитів та вмісту ТБК активних продуктів, нітрит-аніона та активності СОД у плазмі крові та лізаті лімфоцитів у жінок з аскаридозом не виявлено, лише відзначена тенденція до зниження вмісту L-аргініну в плазмі крові.

Висновки

1. У здорових жінок у периферичних лімфоцитах домінує активність eNOS; вміст нітрит-аніона, продуктів ТБК та концентрація L-аргініну в плазмі крові були значно вищими, ніж у лізаті лімфоцитів.

2. У жінок із первинним непліддям у лізаті лімфоцитів зростала активність eNOS на 58 %, відзначена тенденція до підвищення активності СОД у лізаті лімфоцитів та зростання вмісту ТБК-активних продуктів у плазмі крові.

3. У жінок із первинним непліддям та аскаридозом не відзначено виражених змін активності системи NO-синтаза/аргіназа в лізаті лімфоцитів та процесів ліпопероксидації у плазмі крові порівняно з пацієнтками з первинним непліддям без наявності аскаридозу.

Перспективи подальших досліджень. Потребують подальшого дослідження у жінок із

непліддям зміни імунологічного та гормонального статусу за умов виявлення аскаридозу.

Література

- Алейникова Т.Л. Руководство к практическим занятиям по биохимии / Т.Л. Алейникова, Г.В. Рубцова, Н.А. Павлова. – М.: Медицина, 2000. – 128 с.
- Басова Т.А. Паразитозы у женщин с цервицитом, проживающих на территории города Саратова / Т.А. Басова, Г.П. Гладилин, И.Е. Рогожина // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С. 11-14.
- Сумбаев В.В. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс / В.В. Сумбаев, И.М. Ясинская // Совр. пробл. токсикол. – 2000. – № 3. – С. 3-7.
- Тимурбулатов М.А. Метод повышения свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / М.А. Тимурбулатов, Е.И. Селезнев // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 209-211.
- Федорченко Г.А. Гельминтозы в практике акушера-гинеколога / Г.А. Федорченко // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 5/6. – С. 30-34.
- Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрэнгер // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 9-13.
- Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids / L.C. Green, D.A. Wagner, J. Glogowski [et al.] // Anal. Biochem. – 1982. – Vol. 126, № 1. – P. 131-138.

8. Bogdan C. Regulation of lymphocytes by nitric oxide / C. Bogdan // *Methods Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 677. – P. 375-393.
9. Boyum A.A. A one-stage procedure for isolation of granulocytes and lymphocytes from human blood / A.A. Boyum // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1968. – Vol. 21, Suppl. 97. – P. 51-76.
10. Dennie J. Distressing perineal and vaginal pain in prepubescent girls: an aetiology / J. Dennie, S.R. Grover // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2013. – Vol. 49. – № 2. – P. 138-140.
11. Dotters-Katz S. Parasitic infections in pregnancy / S. Dotters-Katz, J. Kuller, R.P. Heine // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2011. – Vol. 66, № 8. – P. 515-525.
12. Geyer J.W. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates / J.W. Geyer, D. Dabich // *Anal. Biochem.* – 1971. – Vol. 39, № 2. – P. 412-417.

СИСТЕМА NO-СИНТАЗА/АРГИНАЗА ПЛАЗМИ КРОВИ И ЛИМФОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И АСКАРИДОЗОМ

В.О. Склярова, Л.П. Билецкая, Н.Б. Панасюк

Резюме. Показаны изменения состояния системы NO-синтаза/аргиназа и оксидативных процессов в плазме крови и лизате лимфоцитов у здоровых женщин, женщин с первичным бесплодием без аскаридоза и женщин с первичным бесплодием с аскаридозом. Полученные данные свидетельствуют о повышении в лизате лимфоцитов женщин с первичным бесплодием активности eNOS. Выраженных изменений активности NO-синтазы и аргиназы в лизате лимфоцитов и оксидативных процессов в плазме крови и лизате лимфоцитов у женщин с первичным бесплодием с аскаридозом не выявлено.

Ключевые слова: аскаридоз, NO-синтаза, аргиназа, оксидативные процессы, лимфоциты.

THE STATUS OF NO-SYNTHASE/ARGINASE SYSTEM OF BLOOD PLASMA AND LYMPHOCYTES IN WOMEN WITH INFERTILITY AND ASCARIASIS

V.O. Sklyarova, L.P. Biletska, N.B. Panasyuk

Abstract. The status of the system NO-synthase/arginase and oxidative processes in blood plasma and lymphocytes lysate in healthy women, women with primary infertility without ascariasis and women with primary infertility and ascariasis was investigated. Obtained data show the increase of eNOS activity in lymphocytes lysate of women with primary infertility. We revealed no significant changes of NO-synthase and arginase activity in lymphocytes lysate and oxidative processes in blood plasma and lymphocytes lysate in women with primary infertility and ascariasis.

Key words: ascariasis, NO-synthase, arginase, oxidative processes, lymphocytes.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv)

Рецензент – проф. О.М. Юзько

доц. Н.П. Григор'єва

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 132-135

Надійшла до редакції 17.09.2013 року

© В.О. Склярова, Л.П. Билецька, Н.Б. Панасюк, 2013

УДК 616.155+616.155.3-008.853+616.12-005.4

Н.Р. Сохор

ЧИННИКИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ВМІСТ АКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ ТА АПОПТОЗ ЛЕЙКОЦИТІВ КРОВІ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

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

Резюме. Вивчено вміст лейкоцитів крові у стадії апоптозу, некрозу та з підвищеним вмістом активних форм кисню в гострому періоді ішемічного інсульту (II) методом проточної цитофлуориметрії. На вміст ANV^T, PI⁺ - та АФК⁺- лейкоцитів крові в гострому періоді мозкового інфаркту впливають патогенетичний тип інсульту,

вік хворих, тяжкість інсульту, розмір вогнища, наявність набряку та геморагічної трансформації інфаркту.

Ключові слова: гострий період ішемічного інсульту, апоптоз, некроз, активні форми кисню.

Вступ. Оксидантний стрес може відігравати вирішальну роль в ішемічному каскаді через апоптотичну чи некротичну загибель нейронів при ішемічному інсульті (II) [12]. Найпоширенішими окисниками є активні форми кисню (АФК) та продук-

ти перекисного окиснення ліпідів. У фізіологічних умовах АФК, які включають супероксид-аніон (·O₂-), перекис водню (H₂O₂) і гідроксильні радикали (·OH), генеруються на низькому рівні і відіграють важливу роль у передачі сигналів і метабо-

© Н.Р. Сохор, 2013

лічних шляхах [10]. Внутрішньоклітинні джерела АФК включають ксантинооксидази, мітохондріальні ланцюги перенесення електронів, арахідонову кислоту, і NADPH-оксидази [7]. При надзвичайно високих рівнях окисного стресу відбувається некроз клітини, зумовлений вичерпанням АТФ. Важливо відзначити, що вміст АФК контролюється рівнем ендогенних антиоксидантів, таких, як супероксиддисмутаза, глутатіон-пероксидаза, глутатіон і каталаза [14].

Ряд досліджень вказують на важливу роль АФК у пошкодженні тканин та клітинній смерті після церебральної ішемії [3]. У зоні інфаркту проходить надлишкове виділення АФК, інактивація ферментів антиоксидантного захисту, підвищення споживання антиоксидантів, у результаті чого природні захисні механізми не в змозі захистити нейрони від окиснювального пошкодження [10]. АФК викликають пошкодження тканин після інсульту або безпосередньо через участь у руйнуванні клітинних білків, ліпідів і ДНК, або побічно, шляхом порушення нормальної клітинної сигналізації та регуляції генів [13]. Взаємодія АФК з іншими компонентами тканин веде до генерації різних інших радикалів. Особливе значення має взаємодія O_2 з окисом азоту, якому синтезується високотоксична молекула пероксинітриду. Цей окиснювач викликає подальше пошкодження тканини і визначений як важлива молекула-тригер для апоптозу при ІІ [4]. Вважається, що мітохондрії, які є основним джерелом АФК, беруть участь в апоптозі, індукованому ішемією. Дослідження показали, що мітохондріальні АФК виробляються за допомогою різних стимулів, у тому числі гіпоксії, токсичності (глутамат) і Ca^{2+} перевантаження після церебральної ішемії [6]. Генерація АФК є найбільшою після реперфузії [9], яка, зокрема, може викликати надлишковий синтез АФК в мітохондріях [16]. Генеровані мітохондріальні АФК впливають на вивільнення цитохрому С й інших апоптотичних білків з мітохондрій у цитозоль нейронів, що призводить до апоптозу і дефектної експресії генів після ІІ [5, 15]. Таким чином, сучасні дані свідчать про те, що окиснювальний стрес і апоптоз явища тісно пов'язані між собою в патофізіології ІІ.

Мета дослідження. Оцінити вміст лейкоцитів периферичної крові на стадії апоптозу і некрозу та лейкоцитів з підвищеним рівнем внутрішньоклітинних АФК у гострому періоді ІІ залежно від віку пацієнтів, типу ІІ, тяжкості інсульту та змін на комп'ютерній томограмі (КТ).

Матеріал і методи. Обстежено 86 хворих на ІІ з різними підтипами, які перебували на стаціонарному лікуванні в інсультному відділенні Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні віком від 45 до 76 років (у середньому $(59,4 \pm 3,7)$ р.). І вікову групу склали 41 (47,7 %) пацієнт 45-60 р., ІІ – 45 (52,3 %) осіб старше 60 р. Гемодинамічний ішемічний інсульт (ГДІ) діагностовано у 24 (27,9 %) обстежуваних пацієнтів, атеротромботичний (АТІ) – у 19

(22,1 %), кардіоемболічний (КЕІ) – у 23 (26,4 %) та лакунарний (ЛІ) – у 20 (22,2 %) пацієнтів. Діагноз мозкового інфаркту верифікували за допомогою спіральної КТ (Astelon 4, Toshiba). Визначали розмір інсульту, його локалізацію, наявність набряку та геморагічної трансформації (ГТ), зміщення серединних структур. Відповідно до змін на КТ пацієнти були розподілені на три групи: з малими ІІ – до 10 см^3 – 30 (34,9 %), ІІ середніх розмірів – $(10-100) \text{ см}^3$ – 44 (51,2 %) та великими ІІ – $>100 \text{ см}^3$ – 12 (13,9 %) пацієнтів. Тяжкість стану пацієнтів та ступінь неврологічного дефіциту оцінювалися за шкалою NIHSS на 1-шу добу інсульту. Легкий ІІ діагностовано у 25 (29,1 %), середньотяжкий – у 37 (45,2 %), тяжкий – у 16 (18,6 %) та дуже тяжкий – у 8 (9,3 %) пацієнтів.

Кількість лейкоцитів периферичної крові в апоптозі та некрозі визначали за допомогою проточного цитофлуориметра Epics XL (Beckman Coulter, США). Використовували набір ANNEXIN V-FITC-kit (Bender Medsystems, Австрія), який включає анексин AV, кон'югований з флуоресцеїнізотіоціанатом (Annexin AV – FITC), пропідій йодид (PI) і зв'язуючий буфер. Анексин V застосовували для виявлення клітин, які вступили в апоптоз (ANV⁺-клітини). Пропідій йодид (PI) використовували як маркер клітинного некрозу (PI⁺-клітини) [2]. Досліджувану популяцію клітин гейтували в координатах FSC (вісь абсцис) і SSC (вісь ординат), потім аналізували на наявність флуоресценції в координатах на основі Dot Plot (рис.). Дискримінаційний аналіз типу клітинної смерті включав: 2-й квадрант – лейкоцити, позитивні за PI і анексином V-FITC – пізня стадія апоптозу або некрозу; 3-й квадрант – лейкоцити, негативні за PI і анексином V-FITC – життєздатні клітини; 4-й квадрант – лейкоцити, позитивні за анексином V-FITC і негативні за PI – рання стадія апоптозу. Отримані результати представляли у відсотках (співвідношення числа ANV⁺-клітин та PI⁺-клітин до загальної кількості фракції лейкоцитів).

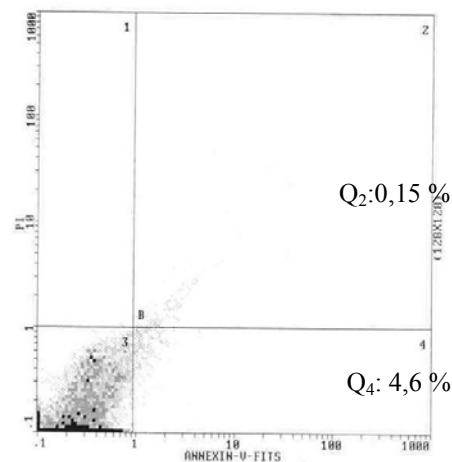


Рис. Розподіл апоптотичних і життєздатних клітин у режимі DotPlot (двопараметрична гістограма). По осі абсцис – інтенсивність флуоресценції анексину V – FITC. По осі ординат – інтенсивність флуоресценції PI. Контроль

Для визначення кількості клітин з підвищеним рівнем АФК використовували дихлорфлуоресцеїну діацетат (ДХФ-ДА) («Sigma Aldrich», USA). Оцінювали параметри зеленої флуоресценції в клітинах, виявлених на FL1-каналі за допомогою проточної цитофлуориметрії Erics XL (Beckman Coulter, США) [1]. Значення досліджуваного параметра виражали у відсотках (кількість лейкоцитів із підвищеним внутрішньоклітинним вмістом АФК (АФК⁺-клітини) до кількості клітин із нормальним вмістом АФК).

Контрольну групу (КГ) склали 34 пацієнти, репрезентативні за віком і статтю по відношенню до осіб з П.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакета статистичного аналізу Statistica 8. Визначали наступні показники: середнє значення (М), стандартна похибка (m). Порівняння вибірок здійснено із застосуванням критерію Стьюдента (t) та коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих на П виявлено достовірно вищі значення усіх визначуваних показників по відношенню до КГ. Так, рівень ANV⁺-клітин склав 25,5±2,01 %, PI⁺- клітин – 1,87±0,12 %, АФК⁺-клітин – 30,57±2,04 %, у КГ ці показники стано-

Таблиця 1

Вміст AN⁺, PI⁺ та АФК⁺-клітин у хворих на ішемічний інсульт різного віку (M±m)

Показник	Вікові групи	
	45-60 р. (n=41)	Старше 60 р. (n=45)
ANV ⁺ -клітини, %	22,8±1,0	27,3±1,2*
PI ⁺ -клітини, %	1,49±0,16	2,12±0,13*
АФК ⁺ -клітини, %	23,71±1,6	36,27±3,4*

Примітка. *- показники достовірні по відношенню до значень пацієнтів 45-60 р.

Таблиця 2

Вміст AN⁺, PI⁺ та АФК⁺-клітин у хворих на ішемічний інсульт з різним розміром ішемічного вогнища (M±m)

Показник	Розмір ішемічного вогнища		
	до 10 см ³ (n=30)	10-100 см ³ (n=44)	>100 см ³ (n=12)
ANV ⁺ -клітини, %	23,20±1,64	24,78±1,32	30,12±1,46*
PI ⁺ -клітини, %	1,65±0,11	1,94±0,13*	2,07±0,10*
АФК ⁺ -клітини, %	23,71±1,6	24,78±2,24	43,8±3,01*

Примітка. *- показники достовірні по відношенню до значень хворих на П до 10 см³

Таблиця 3

Вміст AN⁺, PI⁺ клітин та активних форм кисню у хворих на ішемічний інсульт залежно від наявності та відсутності набряку (M±m)

Показник	Зміни на КТ	
	Без набряку (n=69)	Наявність набряку (n=17)
ANV ⁺ -клітини, %	25,22±1,29	29,37±1,25*
PI ⁺ -клітини, %	1,88±0,15	1,91±0,25
АФК ⁺ -клітини, %	22,37±2,16	31,15±1,42 *

Примітка. *- показники достовірні по відношенню до пацієнтів без набряку головного мозку

Таблиця 4

Вміст AN⁺, PI⁺ клітин та активних форм кисню у пацієнтів із кардіоеMBOLІЧНИМ інсультом із геморагічною трансформацією ГТ (M±m)

Показник	Без ГТ (n=18)	З ГТ (n=5)
ANV ⁺ -клітини, %	25,31±1,28	30,10±1,09*
PI ⁺ -клітини, %	1,88±0,15	1,48±0,25
АФК ⁺ -клітини, %	32,60±2,27	48,70±1,29*

Примітка. *- показники достовірно відрізняються по відношенню до хворих без ГТ

вили $5,12 \pm 1,31$ %, $0,13 \pm 0,03$ % та $12,1 \pm 2,04$ % відповідно.

Проведений аналіз вмісту клітин у апоптозі та некрозі і з підвищеним рівнем АФК у пацієнтів різного віку (табл. 1).

У пацієнтів обох вікових груп вміст ANV⁺, PI⁺ та АФК⁺-клітин був достовірно ($p < 0,05$) вищим, ніж у КГ. Проте в пацієнтів II групи рівень лейкоцитів, що підлягли апоптозу та некрозу, був достовірно вищим, ніж у пацієнтів I групи. У більшій мірі в старшій віковій групі зростала кількість клітин з некрозом (в 1,42 раза). У пацієнтів старше 60 р. достовірно ($p < 0,05$) по відношенню до пацієнтів 45-60 р. підвищувався вміст АФК у клітинах (в 1,5 раза). Виявлено достовірний кореляційний зв'язок між вмістом АФК⁺- та ANV⁺-клітин ($r = 0,679$, $p = 0,003$) та між АФК⁺- і PI⁺-клітинами ($r = 0,736$, $p = 0,002$) у пацієнтів II вікової групи. Також виявлений прямий кореляційний зв'язок між віком хворих та кількістю лейкоцитів з підвищеним вмістом АФК ($r = 0,615$, $p = 0,003$).

Патогенетичний тип II також впливав на апоптичні процеси в лейкоцитах крові у гострому періоді II. Виявлено наступні значення ANV⁺, PI⁺- та АФК⁺-клітин у хворих на II при різних типах: KEI – $25,08 \pm 1,12$ %, $1,95 \pm 0,16$ % та $39,51 \pm 3,23$ %; АПІ – $29,19 \pm 1,33$ %, $2,08 \pm 0,11$ % та $28,00 \pm 3,08$ %; ГДІ – $26,86 \pm 1,03$ %, $1,71 \pm 0,10$ % та $25,60 \pm 2,95$ %; ЛІ – $19,37 \pm 0,77$ %, $1,66 \pm 0,13$ % та $25,87 \pm 2,66$ % відповідно. Таким чином, найвищий вміст лейкоцитів у стадії апоптозу та некрозі виявлявся у хворих на II з АПІ. Достовірно ($p < 0,05$) нижчий, ніж при всіх інших типах II, вміст ANV⁺ клітин спостерігався при ЛІ; кількість лейкоцитів, забарвлених пропідієм йодидом, за даного типу II, була достовірно нижчою порівняно з АПІ та KEI. Найбільша кількість клітин із підвищеним вмістом АФК діагностована при KEI – достовірно ($p < 0,01$) вища, ніж при інших підтипах II.

Виявлено, що вміст ANV⁺-клітин, PI⁺- та АФК⁺-клітин залежить від ступеня тяжкості II. Так, кількість ANV⁺-клітин при легкому II склала $21,08 \pm 1,61$ % і була достовірно нижчою, ніж при інших ступенях тяжкості інфаркту. При середньотяжкому інсульті кількість лейкоцитів, забарвлених алексином, становила $25,91 \pm 1,15$ %, тяжкому – $26,57 \pm 1,03$ % та дуже тяжкому – $40,01 \pm 0,83$ %. Рівень PI⁺-лейкоцитів, по відношенню до осіб з легким II, був достовірно вищим лише при тяжкому ($p < 0,05$) та дуже тяжкому ($p < 0,01$) інсульті. Вміст PI⁺-клітин при легкому мозковому інфаркті становив $1,59 \pm 0,15$ %, середньотяжкому – $1,82 \pm 0,13$ % тяжкому – $2,16 \pm 0,20$ % та дуже тяжкому – $3,04 \pm 0,17$ %. Так само кількість АФК⁺-клітин достовірно відрізнялася порівняно з пацієнтами з легким II – $24,25 \pm 1,90$ % при тяжкому – $31,16 \pm 2,25$ % та дуже тяжкому інфаркті мозку – $32,23 \pm 1,84$ %.

При вивченні вмісту циркулюючих ANV⁺-лейкоцитів у пацієнтів з різними розмірами мозкового інфаркту були виявленні достовірні ($p < 0,05$) відмінності в значеннях при величині інсульту до 10 см^3 та $> 100 \text{ см}^3$ (табл. 2).

На наш погляд, такі зміни можна пояснити більшими розмірами пенумбри та більш значною активацією каскаду імунозапальних процесів, які завжди відбуваються у великій ділянці церебральної ішемії. Так само достовірно ($p < 0,01$) вищим у хворих на II більше 100 см^3 порівняно з пацієнтами з середніми та малими інфарктами мозку був рівень АФК⁺-клітин, оскільки енергетичний дефіцит та посилене вивільнення оксирадикалів при зниженні кровотоку є пусковими механізмами процесів апоптозу. Вміст PI⁺-лейкоцитів був достовірно ($p < 0,05$) вищим по відношенню до групи осіб із невеликим розміром II (до 10 см^3) у пацієнтів із середніми ($10-100 \text{ см}^3$) та великими ($> 100 \text{ см}^3$) вогнищами інфаркту.

Виявлений прямий кореляційний зв'язок між вмістом ANV⁺-клітин та розміром ішемічного вогнища ($r = 0,421$, $p = 0,047$). Одночасно достовірна кореляційна залежність спостерігалася між розміром II та рівнем АФК, визначеним на 1-й день інсульту ($r = 0,505$, $p = 0,023$).

Відповідно до змін на КТ у 17 (19,8 %) пацієнтів спостерігався набряк навколо ішемії зі стисненням бокового шлуночка на боці вогнища (у п'яти з них зі зменшенням серединних структур у протилежний бік). Встановлено, що в осіб із набряком кількість лейкоцитів у стадії апоптозу достовірно ($p < 0,05$) перевищувала їх вміст у пацієнтів без набряку (табл. 3). Вміст лейкоцитів, позитивний за пропідієм йодидом, достовірно не відрізнявся у пацієнтів обох груп. Рівень АФК⁺-клітин був достовірно ($p < 0,01$) вищим у пацієнтів із набряком навколо вогнища ішемії.

У п'яти пацієнтів із KEI на КТ виявлено ГТ. Встановлено, що в пацієнтів із ГТ порівняно з іншими хворими з KEI, достовірно ($p < 0,05$) збільшувався рівень циркулюючих апоптичних лейкоцитів (табл. 4). Достовірно вищим ($p < 0,01$) був вміст АФК⁺-клітин. Рівень PI⁺-клітин при ГТ був нижчим, хоча недостовірно. Наведені дані свідчать про перевагу апоптичних механізмів загибелі клітин при ГТ над некрозом.

ГТ, як правило, зумовлена реперфузією у вогнище некрозу, з подальшим набряком навколо ураженої ділянки. Дослідженнями на тваринах показано, що неконтрольована реперфузія веде до набухання мітохондрій, яке досягає свого піку через 24 години після реперфузії [11]. Набухання мітохондрій, у свою чергу, пов'язане з відкриттям мітохондріальних пор, через які в клітину переходять іони кальцію і концентрація Ca²⁺ пропорційна ступеню відкриття цих пор [8]. У результаті цього посилюється окисний стрес через підвищення синтезу внутрішньоклітинних (у першу чергу мітохондріальних) АФК, активованих різними сигнальними шляхами. Реперфузія ішемізованої мозкової тканини є критичною для відновлення нормальної функції і веде до її вторинного пошкодження – ішемічно-реперфузійного. При цьому медіатори оксидативного стресу, у тому числі АФК, вивільняються прозапальними клітинами в зоні навколо цього ішемічно-реперфузійного ураження.

Висновки

1. На вміст ANV⁺, PI⁺ та АФК⁺-лейкоцитів крові у гострому періоді ішемічного інсульту впливають патогенетичний тип інсульту, вік пацієнтів, тяжкість інсульту, розмір вогнища, наявність набряку та геморагічної трансформації інфаркту.

2. Достовірно більша кількість апоптичних, некротичних та АФК⁺-лейкоцитів виявляється у пацієнтів старше 60 р. порівняно з пацієнтами 45-60 р., при великій ішемії (>100 см³) по відношенню до хворих з мозковими інфарктами до 10 см³, тяжкому та дуже тяжкому ішемічному інсульту за шкалою NIHSS.

3. Найвищий вміст лейкоцитів у стадії апоптозу та некрозу виявлявся у пацієнтів з атеротромботичним інсультом, АФК⁺-клітин – при кардіо-емболічному інсульті, найнижчі значення цих показників – при лакуарному інсульті.

4. Достовірно більша кількість ANV⁺ та АФК⁺-лейкоцитів спостерігається за наявності набряку навколо ішемічного інсульту та при геморагічній трансформації інфаркту.

Перспективи подальших досліджень будуть спрямовані на вивчення особливостей анти-апоптичних механізмів при різних підтипах ішемічного інсульту в гострому періоді.

Література

1. Дамбаева С.В. Оценка продукции активных форм кислорода методом лазерной проточной цитометрии в клетках периферической крови человека / С.В. Дамбаева, Д.В. Мазуров, В.В. Пинягин // Иммунология. – 2001. – № 6. – С. 58-61.
2. Annexin V-affinity assay: a review on an apoptosis detection system based on phosphatidylserine exposure / van M. Engeland, L.J. Nieland, F.C. Ramaekers [et al.] // Cytometry. – 1998. Jan 1. – Vol. 31 (1). – P. 1-9.
3. Caveolin-1 Inhibits Expression of Antioxidant Enzymes through Direct Interaction with Nuclear Erythroid 2 p45-related Factor-2 (Nrf2) / W. Li, H. Liu, J. S. Zhou [et al.] // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 287, № 25. – P. 20922-20930.
4. Dirnagl U. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view / U. Dirnagl, C. Iadecola, M.A. Moskowitz // Trends Neurosci. – 1999. – Vol. 22. – P. 391-397.

5. A Bax-induced pro-oxidant state is critical for cytochrome c release during programmed neuronal death / R.A. Kirkland, J.A. Windelborn, J.M. Kasprzak [et al.] // J. Neurosci. – 2002. – Vol. 22. – P. 6480-6490.
6. Mergenthaler P. Pathophysiology of stroke: lessons from animal models / P. Mergenthaler, U. Dirnagl, A. Meisel // Metab. Brain Dis. – 2004. – Vol. 19. – P. 151-167.
7. NADPH-oxidase activity is elevated in penumbral and non-ischemic cerebral arteries following stroke / A.A. Miller, G.J. Dusting, C.L. Roulston [et al.] // Brain Res. – 2006. – Vol. 1111. – P. 111-116.
8. Mitochondrial calcium and the permeability transition in cell death / J.J. Lemasters, T.P. Theruvath, Z. Zhong [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2009. – Vol. 1787. – P. 1395-1401.
9. Superoxide during reperfusion contributes to caspase-8 expression and apoptosis after transient focal stroke / Y. Morita-Fujimura, M. Fujimura, T. Yoshimoto [et al.] // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 2356-2361.
10. Oxidative stress: apoptosis in neuronal injury / K.P. Loh, S.H. Huang, R.De Silva [et al.] // Curr. Alzheimer Res. – 2006. – Vol. 3. – P. 327-337.
11. Reperfusion promotes mitochondrial dysfunction following focal cerebral ischemia in rats / J.Li, X. Ma, W. Yu [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – P. 46498-46498.
12. Protective effects of peroxisome proliferator-activated receptors gamma coactivator-1 alpha against neuronal cell death in hippocampal CA 1 subfield after transient global ischemia / S.D. Chen, T.K. Lin, D.I. Yang [et al.] // J. Neurosci. Res. – 2010. – Vol. 88. – P. 605-613.
13. Roles of Oxidative Stress, Apoptosis, PGC-1α and Mitochondrial Biogenesis in Cerebral Ischemia / Shang-Der Chen, Ding-I Yang, Tsu-Kung Lin [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2011. – Vol. 12. – P. 7199-7215.
14. Overexpression of SOD1 protects vulnerable motor neurons after spinal cord injury by attenuating mitochondrial cytochrome c release / T. Sugawara, A. Lewen, Y. Gasche [et al.] // FASEB J. – 2002. – Vol. 16. – P. 1997-1999.
15. Sugawara T. Reactive oxygen radicals and pathogenesis of neuronal death after cerebral ischemia / T. Sugawara, P.H. Chan // Antioxid. Redox. Signal. – 2003. – Vol. 5. – P. 597-607.
16. Szeto H.H. Mitochondria-targeted cytoprotective peptides for ischemia-reperfusion injury / H.H. Szeto // Antioxid. Redox. Signal. – 2008. – Vol. 10. – P. 601-619.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОДЕРЖАНИЕ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И АПОПТОЗ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА*Н.Р. Сохор*

Резюме. Изучено содержание лейкоцитов крови в стадии апоптоза, некроза и с повышенным содержанием активных форм кислорода в остром периоде ишемического инсульта методом проточной цитофлюориметрии. Установлено, что на содержание ANV⁺, PI⁺ и АФК⁺-лейкоцитов крови в остром периоде мозгового инфаркта влияют патогенетический тип инсульта, возраст больных, тяжесть инсульта, размер очага, наличие отека и геморагической трансформации инфаркта.

Ключевые слова: острый период ишемического инсульта, апоптоз, некроз, активные формы кислорода.

FACTORS AFFECTING THE CONTENT OF REACTIVE OXYGEN SPECIES AND APOPTOSIS OF WHITE BLOOD CELLS IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE*N.R. Sokhor*

Abstract. The content of white blood cells in the stages of apoptosis and necrosis and content of white blood cells with high level of reactive oxygen species in acute period of ischemic stroke were studied by means of flow cytometry. The

content of ANV⁺, PI⁺ and ROS⁺ white blood cells in acute period of brain infarction depends on pathogenetic type of ischemic stroke, the patients' age, severity of stroke, the size of the ischemic focus, the presence of edema and hemorrhagic transformation of infarction.

Key words: acute period of ischemic stroke, apoptosis, necrosis, reactive oxygen species.

SHEE «I.Ya. Horbachevskiy State Medical University» (Ternopil)

Рецензент – проф. В.М. Пашковський

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 135-140

Надійшла до редакції 16.09.2013 року

© Н.Р. Сохор, 2013

УДК 615.211:618.5-089.888.61

М.В. Стигар

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ АДИПОНЕКТИНУ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Резюме. У 78 хворих на ревматоїдний артрит (РА) жіночої статі віком (50,2±12,1) років вивчена ефективність стандартного лікування залежно від рівня адипонектину в крові. Дослідження динаміки показників кількості болісних, набряклих суглобів, швидкості осідання еритроцитів та DAS28 показало, що за наявності гіпоадипонектиемії (менше 1,4 нг/мл) ефективність лікування була нижчою. Максимальна позитивна динаміка

досліджуваних показників через 12 та 24 тижні спостерігалася в пацієнтів з рівнем адипонектину вище 2,9 нг/мл, серед яких виявлено найбільшу кількість респондентів за ACR20 та ACR50. Отримані дані засвідчують, що гіпоадипонектиемія у хворих на РА є предиктором резистентності до лікування.

Ключові слова: адипонектин, ревматоїдний артрит.

Вступ. В останні роки з'явилися дані про те, що перебіг РА ускладнюється при дисбалансі гормонів жирової тканини [2]. У низки робіт продемонстровано, що РА проявляє себе як захворювання із системними порушеннями обміну, яке включає порушення в стромальному диференціюванні клітин адипогенезу та хондрогенезу і репрезентується дисбалансом адипокінів [3]. Останні причетні до регулювання як імунних, так і запальних процесів [8, 9]. Вплив адипонектину на перебіг аутоімунних захворювань пов'язують з їх впливом на обмін цитокінів [1, 4, 5, 10]. У низки робіт висловлюється припущення про те, що адипонектин може діяти як захисний фактор при РА [5]. Відомо, що нормальний рівень адипонектину в порожнині суглоба сприяє більшій стійкості гіалінового хряща до навантажень. Також продемонстровано зміну концентрації адипонектину в порожнині запалених суглобів, уражених РА [10].

З урахуванням цих даних можна припустити, що дисадипокінемія може бути обтяжуючим чинником несприятливого перебігу РА та впливати на ефективність його лікування.

Мета дослідження. Оцінити ефективність лікування хворих на РА залежно від рівня адипонектину.

Матеріал і методи. Дослідження проведене згідно з принципами Гельсінської декларації та було Етичним Комітетом при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова. Усі хворі дали письмову згоду на участь у до-

слідженні. Згідно з цілями і завданнями дослідження обстежено 78 хворих на РА жіночої статі і 30 здорових осіб контрольної групи, репрезентативних за віком. Діагноз РА встановлювали за діагностичними критеріями, запропонованими Американською Колегією ревматологів спільно з Європейською протиревматичною лігою [7]. Рівень адипонектину в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного методу, використовуючи стандартні набори фірми "Orgenium" (Фінляндія).

Для оцінки активності РА використовувався індекс активності DAS28 (Disease Activity Score), який розраховували за формулою, запропованою D. Van der Heijde [11]. Також оцінювався загальний стан здоров'я за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), де мінімальне значення (відсутність симптомів і ознак захворювання) було рівне нулю, а максимальне значення (найвищий ступінь вираженості захворювання) – 100 [6].

Для оцінки зв'язку між ефективністю лікування та рівнем адипонектину в крові хворих на РА усіх досліджуваних розподілили за процентильним рангом на три групи. До першої групи увійшли 20 пацієнтів із рівнем адипонектину менше 1,4 нг/мл (до 25-го процентіля). Другу групу склали 39 пацієнтів, у яких рівень адипонектину був у межах від 1,4 нг/мл до 2,9 нг/мл (від 25-го до 75-го процентіля). Пацієнти третьої групи (вище 75-го процентіля) мали рівень адипонектину вище 2,9 нг/мл (19 осіб).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою стандартного програмного

пакета "Statistica 5.5" (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA). Досліджувані величини представлено у вигляді: середнє значення \pm стандартне відхилення ($M \pm SD$). Для оцінки різниці між групами застосовували параметричний

t-критерій Стьюдента. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$. При визначенні відмінностей між частками користувалися методом Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження показали, що група хворих на РА та група здорових обстежених були

Таблиця 1

Характеристика хворих на ревматоїдний артрит та осіб контрольної групи ($M \pm SD$)

ХАРАКТЕРИСТИКА	Здорові (n=30)	Хворі на РА (n=78)
Вік, роки	50,2 \pm 6,1	50,2 \pm 12,1
Маса тіла, кг	70,7 \pm 10,6	71,7 \pm 14,1
Зріст, см	163,8 \pm 6,58	163,3 \pm 5,62
ІМТ, кг/м ²	26,8 \pm 4,85	26,8 \pm 4,8
Рівень адипонектину, нг/мл	4,36 \pm 1,6	2,20 \pm 1,22*

Примітка. * – відмінності достовірні стосовно групи практично здорових осіб

Таблиця 2

Динаміка клінічних даних у хворих на ревматоїдний артрит залежно від рівня адипонектину ($M \pm SD$)

ПОКАЗНИКИ		До 25-го процентилля $\leq 1,4$ 0,6 \pm 0,5 (n=20)	Між 25-м та 75-м процентилями від 1,4 до $\leq 2,9$ 2,2 \pm 0,4 (n=39)	Вище 75-го процентилля $> 2,9$ 3,8 \pm 0,5 (n=19)
КБС	До лікування	12,1 \pm 3,65	11,36 \pm 2,85	9,84 \pm 2,65*
	Після 12 тижнів лікування	9,75 \pm 3,18	9,33 \pm 2,55	7,53 \pm 2,63**
	Відсоток покращання	18,7 \pm 10,5	17,7 \pm 10,0	24,1 \pm 13,7
	Після 24 тижнів лікування	8,80 \pm 3,81	7,05 \pm 2,60	6,05 \pm 2,32*
	Відсоток покращання	26,8 \pm 20,1	37,8 \pm 17,1*	38,1 \pm 15,8
КНС	До лікування	11,4 \pm 3,55	10,5 \pm 3,52	8,84 \pm 3,40*
	Після 12 тижнів лікування	9,30 \pm 2,96	8,90 \pm 3,35	7,42 \pm 3,27
	Відсоток покращання	17,8 \pm 9,78	16,5 \pm 13,3	17,25 \pm 13,8
	Після 24 тижнів лікування	8,25 \pm 3,24	6,67 \pm 3,19	5,16 \pm 2,77*†
	Відсоток покращання	27,31 \pm 17,8	37,21 \pm 19,8	39,6 \pm 25,5
ЗСЗ	До лікування	61,5 \pm 12,6	57,2 \pm 11,3	54,7 \pm 8,74
	Після 12 тижнів лікування	50,0 \pm 11,6	46,7 \pm 10,4	43,7 \pm 8,63
	Відсоток покращання	18,7 \pm 7,65	17,4 \pm 16,1	19,3 \pm 15,3
	Після 24 тижнів лікування	43,5 \pm 14,4	35,3 \pm 15,3*	29,7 \pm 15,8*
	Відсоток покращання	29,48 \pm 18,21	38,0 \pm 26,2	44,7 \pm 30,4

Примітка. * – достовірні відмінності стосовно відповідних показників групи з рівнем адипонектину $\leq 1,4$ нг/мл;
– достовірні відмінності стосовно відповідних показників групи з рівнем адипонектину від 1,4 до 2,9 нг/мл

Таблиця 3

Динаміка ШОЕ та DAS28 у хворих на ревматоїдний артрит залежно від рівня адипонектину (M± SD)

ПОКАЗНИКИ		До 25-го процентиля $\leq 1,4$ 0,6±0,5 (n=20)	Між 25-м та 75-м процентилям від 1,4 до $\leq 2,9$ 2,2±0,4 (n=39)	Вище 75-го процентиля $> 2,9$ 3,8±0,5 (n=19)
ШОЕ (мм/год)	До лікування	34,1±10,5	31,7±7,23	28,8±5,29
	Після 12 тижнів лікування	28,0±5,56	25,7±5,02	22,9±4,75* [#]
	Відсоток покращання	14,5±15,6	18,1±10,1	20,2±7,37
	Після 24 тижнів лікування	25,4±5,75	22,5±5,74	19,5±4,66* [#]
	Відсоток покращання	21,9±20,9	28,1±16,1	31,7±13,0
DAS28	До лікування	6,16±0,76	5,97±0,64	5,66±0,60*
	Після 12 тижнів лікування	5,59±0,63	5,43±0,57	5,05±0,62* [#]
	Відсоток покращання	8,99±4,26	9,08±3,51	10,9±5,21
	Після 24 тижнів лікування	5,27±0,79	4,81±0,77*	4,45±0,65*
	Відсоток покращання	14,32±8,50	19,54±9,79*	21,2±9,59*

Примітка. * – достовірні відмінності стосовно відповідних показників групи з рівнем адипонектину $\leq 1,4$ нг/мл; [#] – достовірні відмінності стосовно відповідних показників групи з рівнем адипонектину від 1,4 до 2,9 нг/мл

Таблиця 4

Ефективність терапії хворих на ревматоїдний артрит залежно від рівня адипонектину згідно з критеріями ACR

Критерії відповіді	До 25-го процентиля $\leq 1,4$ 0,6±0,5 (n=20)		Між 25-м та 75-м процентилям від 1,4 до $\leq 2,9$ 2,2±0,4 (n=39)		Вище 75-го процентиля $> 2,9$ 3,8±0,5 (n=19)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ACR20	2	10	3	7,7	5	26 [#]
ACR20	5	25	18	46*	12	63*
ACR50	0	0	3	7,7*	4	21*

Примітка. * – достовірні відмінності стосовно відповідних показників групи з рівнем адипонектину $\leq 1,4$ нг/мл; [#] – достовірні відмінності стосовно відповідних показників групи з рівнем адипонектину від 1,4 до 2,9 нг/мл

репрезентативними за віком, масою тіла, зростом та ІМТ, але за показником рівня адипонектину в крові мали суттєву відмінність. У хворих на РА рівень адипонектину в крові був у два рази ($p < 0,05$) нижчий порівняно з групою здорових осіб (табл. 1).

Аналіз клінічних проявів РА залежно від рівня адипонектину (табл. 2) засвідчив, що кількість болісних суглобів (КБС) у хворих, у яких адипонектинемія складала менше 1,4 нг/мл, була достовірно більшою ($p < 0,05$) по відношенню до категорії осіб, у яких рівень адипонектину був більше 2,9 нг/мл – 12,1±3,65 проти 9,84±2,65.

Відсоток покращання за КБС через 12 тижнів лікування склав 24,1±13,7 %, з тенденцією до достовірності ($p < 0,1 > 0,05$) у категорії пацієнтів з

рівнем адипонектину вище 2,9 нг/мл порівняно з хворими, у яких рівень адипонектину був менше 1,4 нг/мл та від 1,4 нг/мл до 2,9 нг/мл. Після 24 тижнів терапії КБС була достовірно меншою у пацієнтів з рівнем адипонектину вище 2,9 нг/мл порівняно з особами з адипонектинемією (менше 1,4). Крім того, відсоток покращання через 24 тижні лікування за КБС був вищим у пацієнтів із середніми та високими рівнями адипонектину.

При аналізі динаміки кількості набряклих суглобів (КНС) ми відмітили ті самі закономірності – максимальну динаміку спостерігали в групі пацієнтів із високими рівнями адипонектину.

Характеристика показника загального стану здоров'я (ЗСЗ) показала, що пацієнти з рівнем

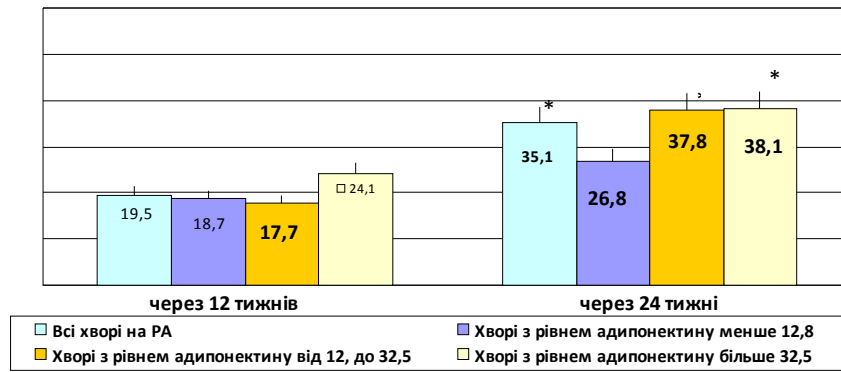


Рис. 1. Динаміка відсотка покращання кількості болісних суглобів хворих на ревматоїдний артрит під впливом лікування залежно від рівня адипонектину

Примітка. * — достовірні відмінності стосовно відповідних показників групи з рівнем адипонектину $\leq 1,4$ нг/мл

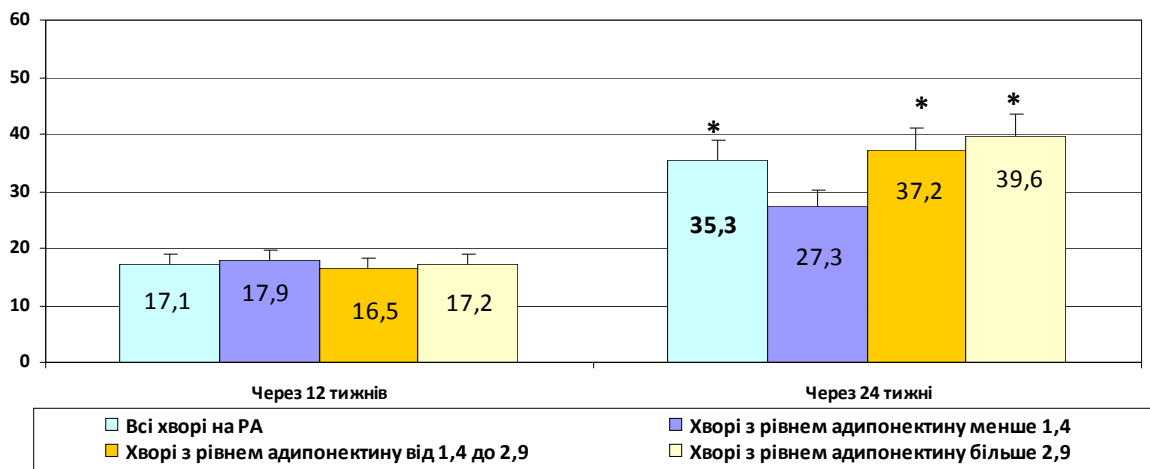


Рис. 2. Динаміка відсотка покращання кількості набряклих суглобів хворих на ревматоїдний артрит під впливом лікування залежно від рівня адипонектину

Примітка. * — достовірні відмінності стосовно відповідних показників групи з рівнем адипонектину $\leq 1,4$ нг/мл

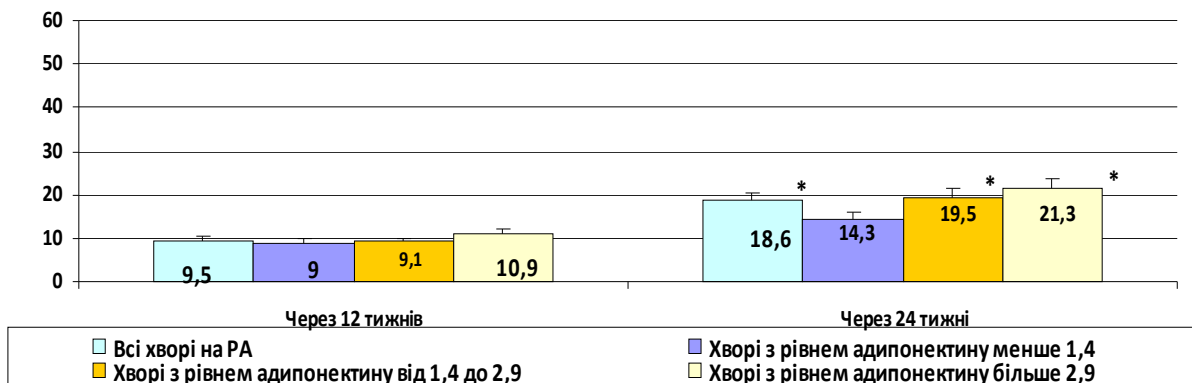


Рис. 3. Динаміка DAS28 (%) через три та шість місяців після лікування залежно від рівня адипонектину у хворих на ревматоїдний артрит

Примітка. * — достовірні відмінності стосовно відповідних показників групи з рівнем адипонектину $\leq 1,4$ нг/мл

адипонектину вище 2,9 нг/мл мали нижче значення ЗСЗ ($p < 0,1 > 0,05$) порівняно з особами з рівнем адипонектину до 1,4 нг/мл. Встановлено, що при значенні адипонектину (вище 75-го перцентіля), або вище 2,9 нг/мл, показник ЗСЗ через 12 тижнів терапії мав позитивну динаміку ($19,3 \pm 15,3$ %), а

до 24-го тижня лікування цей показник зріс до $44,7 \pm 30,4$ %, тоді як у пацієнтів з гіпоадипонектиемією в крові (нижче 25-го перцентіля) на 24-й тиждень спостереження відсоток покращання становив усього $29,5 \pm 18,2$ % (табл. 2, рис. 1, 2).

Доведено, що хворі на РА з гіпоадипонектинемією (нижче 1,4 нг/мл) мали вищі показники активності запального процесу (табл. 3). Із наростанням рівня адипонектину від 1,4 нг/мл до 2,9 нг/мл ШОЕ мала тенденцію до підвищення. Так, значення ШОЕ було максимальним (34,1±10,5 мм/год), у категорії осіб із рівнем адипонектину нижче 1,4 нг/мл, тоді як у досліджуваних, з рівнем адипонектинемії вище 2,9 нг/мл, значення ШОЕ було 28,8±5,29 мм/год.

Динаміка маркерів активності запального процесу під впливом лікування була різною у пацієнтів із неоднаковими рівнями адипонектину. Так, у пацієнтів із рівнем адипонектину вище 2,9 нг/мл після 12 тижнів терапії величина ШОЕ зменшувалася швидше ніж у осіб із нижчими рівнями адипонектину ($p < 0,05$). Різниця наростала до 24-го тижня терапії (табл. 3, рис. 3). Інтегральний показник активності запального процесу – DAS28 також мав кращу динаміку у пацієнтів із високими рівнями адипонектину, причому відмінності сягали достовірних значень на 24-й тиждень лікування.

Оцінка ефективності лікування хворих на РА залежно від рівня адипонектину згідно з критеріями ACR20 та ACR50 (табл. 4) показала, що частка респондентів за ACR20 у групі з максимальними значеннями адипонектину була найвищою – 26 % та 63 % на 12-й та 24-й тиждень лікування, відповідно. Також 21 % осіб із цієї групи були респондентами за критерієм ACR50, тоді як відсоток респондентів у групах із нижчими значеннями адипонектину був достовірно нижчим.

Група пацієнтів із рівнем адипонектину від 1,4 нг/мл до 2,9 нг/мл мала гірші результати терапії. Через 12 тижнів лікування за критерієм ACR20 у цій групі було близько 8 % (3 пацієнти), після 24-го тижня – 46 %, і близько 8 % осіб цієї групи були респондентами за критерієм ACR50.

У групі пацієнтів з гіпоадипонектинемією (менше 1,4 нг/мл) через 12 тижнів лікування респондентів за критерієм ACR20 було 10 % (2 особи), а після 24 тижнів терапії – 25 %. Пацієнтів, які б були респондентами за критерієм ACR50, у цій групі взагалі не було.

Висновки

1. Встановлено, що у хворих на ревматоїдний артрит спостерігається значне зниження вмісту адипонектину в крові.

2. Ефективність лікування хворих на ревматоїдний артрит залежить від вмісту адипонектину – гіпоадипонектинемія виступає предиктором резистентності до лікування.

Перспективи подальших досліджень. Продовження досліджень у даному напрямку дозволить поглибити уявлення про патогенез зазначеної патології.

Література

1. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and proinflammatory cytokines in chondrocytes / R. Lago, R. Gomez, M. Otero [et al.] // *Osteoarthritis-Cartilage*. – 2008. – Vol. 16, № 9. – P. 1101-1119.
2. Adiponectin: a biomarker for rheumatoid arthritis? / X. Chen, J. Lu, J. Bao [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 83-89.
3. Adiponectin and leptin induce VCAM-1 expression in human and murine chondrocytes / J. Conde, M. Scotece, V. López [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 45. – P. 365-368.
4. All-trans retinoic acid displays multiple effects on the growth, lipogenesis and adipokine gene expression of AML-1 preadipocyte cell line / K. Morikawa, H. Hanada, K. Hirota [et al.] // *Cell Biol Int.* – 2013. – Vol. 37, № 1. – P. 36-46.
5. Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis / T.H. Chen, L. Chen, M.S. Hsieh [et al.] // *Biochim-Biophys-Acta*. – 2006. – Vol. 1762, № 8. – P. 711-718.
6. Meenan R.F. Measuring health status in arthritis the Arthritis Impact Measurement / R.F. Meenan, R.F.M. Gertman, J.H. Mason // *Arthr. Rheum.* – 1980. – Vol. 23. – P. 146-152.
7. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A.J. Silman [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62, № 9. – P. 2569-2581.
8. Rheumatoid arthritis impacts on the independent relationships between circulating adiponectin concentrations and cardiovascular metabolic risk / P.H. Dessen, G.R. Norton, M. Badenhorst [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2013. – Vol. 10, № 3. – P. 115-119.
9. Targońska-Stepniak B. Adiponectin and leptin serum concentrations in patients with rheumatoid arthritis / B. Targońska-Stepniak, M. Dryglewska, M. Majdan // *Rheumatol. Int.* – 2010. – Vol. 30, № 6. – P. 731-737.
10. Toussiro E. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases / E. Toussiro, G. Streit, D. Wendling // *Curr-Med-Chem.* – 2007. – Vol. 14, № 10. – P. 1095-1100.
11. Van der Heijde D. Impact of rheumatoid arthritis on physical function during the first five years. No longer a question mark? / D. Van der Heijde // *Rheumatology (Oxford)*. – 2000. – Vol. 39, № 6. – P. 579-580.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АДИПОНЕКТИНА

М.В. Стигарь

Резюме. У 78 больных ревматоидным артритом (РА) женского пола в возрасте 50,2±12,1 лет изучена эффективность стандартного лечения в зависимости от уровня адипонектина в крови. Исследование динамики показателей количества болезненных, отечных суставов, скорости оседания эритроцитов и DAS28 показало, что у больных с гипoadипонектинемией (менее 1,4 нг/мл) эффективность лечения была ниже. Максимальная положительная динамика изучаемых показателей через 12 и 24 недели наблюдалась у пациентов с уровнем адипонектина выше 2,9 нг/мл, среди которых выявлено наибольшее количество респондентов по ACR20 и ACR50. Полученные данные свидетельствуют, что гипoadипонектинемия в крови больных РА является предиктором резистентности к лечению.

Ключевые слова: адипонектин, ревматоидный артрит.

TREATMENT EFFICACY OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS
DEPENDING ON ADIPONECTINE LEVEL

M.V. Styhar

Abstract. Effectiveness of a standard treatment depending on the level of adiponectine in the blood was studied in 78 female patients aged 50.2±12.1 years with rheumatoid arthritis (RA). The dynamics of the number of painful, swollen joints, erythrocyte sedimentation rate and DAS28 showed that in patients with hypoadiponectinemia (less than 1.4 ng / ml) the treatment efficacy was lower. The maximum positive dynamics of the studied parameters after 12 and 24 weeks was observed in patients with adiponectin level above 2.9 ng / ml, of which the largest number of respondents were identified by ACR20 and ACR50. These data indicate that hypoadiponectinemia in patients with RA is the predictor of treatment resistance.

Key words: adiponectin, rheumatoid arthritis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 140-145

Надійшла до редакції 25.10.2013 року

© М.В. Стигар, 2013

УДК 616.633.461.2-053.2-08

Т.В. Стоєва, В. Ерікова, Н.Г. Лотиш, Г.О. Серкіз, Г.О. Нікітіна

МОЖЛИВОСТІ КРИСТАЛОМОРФОМЕТРИЧНОГО АНАЛІЗУ ПРИ
ОКСАЛАТНО-КАЛЬЦІЄВІЙ КРИСТАЛУРІЇ У ДІТЕЙ

Одеський національний медичний університет

Резюме. У структурі дисметаболических нефропатій особливе місце посідає оксалатно-кальцієва кристалурія (ОКК). З огляду на циклічність проявів та необхідність моніторингу метаболічних зсувів для запобігання прогресуванню літогенних процесів, проведено вивчення інформативності кристаломорфометричного аналізу сечі при ОКК у дітей. У процесі динамічного спостереження за 27 дітьми з ОКК використано метод кристаломорфометрії, який дозволяє об'єктивно монітувати

процеси кристалізації шляхом реєстрації кількості кристалів у одиниці біоматеріалу з визначенням їх сумарного об'єму. У результаті дослідження доведено діагностичну значущість кристаломорфометричного аналізу і показано перспективи його застосування при оксалатно-кальцієвій кристалурії в дітей.

Ключові слова: діти, оксалатно-кальцієва кристалурія, кристаломорфометричний аналіз.

Вступ. Оксалатно-кальцієва кристалурія (ОКК) у дітей на сучасному етапі відрізняється не лише високою поширеністю, а й ризиком прогресування літогенних процесів з трансформацією в сечокам'яну хворобу [1]. Сьогодні привертає увагу реєстрація випадків сечокам'яної хвороби вже в ранньому віці [1, 2]. Аналіз стану проблеми демонструє, з одного боку, недостатню настороженість педіатрів щодо прогнозу ОКК, у т.ч. можливість розвитку тубулоінтерстиційного нефриту, приєднання мікробнозапальних ускладнень та формування конкрементів у сечовій системі, з іншого боку – відсутність єдиного діагностичного алгоритму і законодавчо-регламентованого протоколу ведення дітей з ОКК. Традиційними діагностичними критеріями при ОКК є повторні епізоди оксалатно-кальцієвої кристалурії на тлі біохімічних змін у вигляді збільшення рівня оксалату і кальцію сечі та зниження її антикристалуріювальної здатності. Втім, як показують дані сучасних досліджень, на механізми кристалізації сукупно впливає концентрація у сечі промоторів (гіперкальціурія, гіпомагніємія, гідрофобні колої-

ди, рН сечі 5,5-5,7, порушення уродинаміки, бактеріурія) та інгібіторів (цитрат, магній, високомолекулярні колоїди) кристалоутворення [3, 4, 5]. Саме зсув динамічної рівноваги біохімічних компонент у бік переважання активаторів кристалізації створює умови для виникнення ОКК.

Отже, діагностичний процес при ОКК у кожному конкретному випадку вимагає динамічного поглибленого біохімічного аналізу, що не завжди здійснено в практичній діяльності, бо потребує проведення повторних біохімічних тестів з використанням спеціальних реактивів, а також вимагає призначення інвазивних маніпуляцій для вивчення сироваткових концентрацій досліджуваних речовин. У той же час оцінювати процеси кристалізації і посередньо судити про баланс інгібіторів і активаторів кристалоутворення можливо за допомогою кристаломорфометричного аналізу (КММА), доступного за методикою виконання вже на первинній ланці медичної служби.

Мета дослідження. Оцінити діагностичну цінність кристаломорфометричного аналізу сечі при ОКК у дітей.

Матеріал і методи. Під спостереженням перебувало 27 дітей віком від 2 до 18 років із верифікованою ОКК. Діагноз встановлювали на основі комплексного клінічно-лабораторного обстеження. Лікувальні заходи передбачали дотримання адекватного рухового режиму, водне навантаження з урахуванням віку дитини, дієтотерапію (з виключенням харчових продуктів, що містять легкозасвоювані оксалати), застосування мембранотропних препаратів, антиоксидантів, фітотерапії.

Для досягнення поставленої у роботі мети використовували кристалометричний аналіз сечі з розрахунком об'ємів кристалів оксалатів з урахуванням їх морфології та розміру за методикою Р. Jouvet (1998).

В основу аналізу покладено розрахунок загального об'єму кристалів на підставі їх геометричної структури, розмірів та кількості в 1мл³ранкової порції сечі. Для розрахунку вимірювали розмір кожного з 20 послідовно виявлених кристалів. Окремо вивчалися кристали моногідрату (МГО) та дигідрату (ДГО) оксалату кальцію та вимірювались їх геометричні параметри (розмір L – для МГО та розміри a, b, d – для ДГО) кристалів (рис. 1 та рис. 2).

Відповідно до геометричної структури кристалу використані специфічні формули розрахунку його об'єму.

Для кристалів МГО використовували формулу:

$$V (\text{МГО}) = 0,19 \times L^3, \text{ де } (1)$$

L – довжина кристалу.

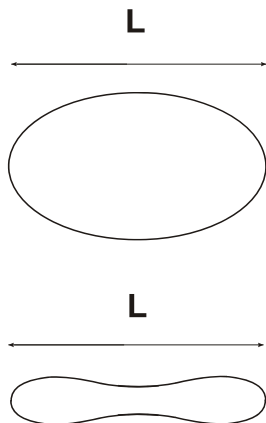


Рис. 1. Геометричні параметри моногідратної фази кристалів оксалатів

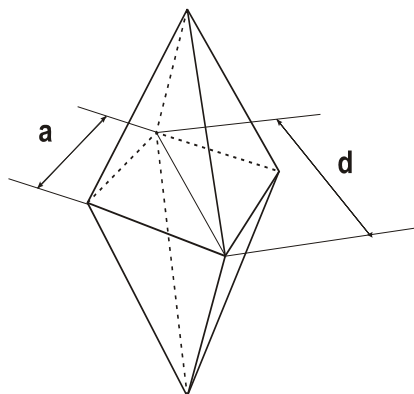


Рис. 2. Геометричні параметри дигідратної фази кристалів оксалатів

Для кристалів дигідратів оксалатів з урахуванням їх поліморфності використовували розрахунок об'єму за кількома формулами залежно від геометрії кристалу.

Якщо форма кристалу наближалася до октаедру ($b=0$), використовували формулу:

$$V1 (\text{ДГО}) = 0,082 \times d^3, \text{ де } (2)$$

d - довжина діагоналі основи піраміди.

Якщо форма кристалу відповідала додекаедру, використовували наступні рівняння:

– при відстані між двома пірамідами (b) близько $\frac{1}{4}$ від висоти основи піраміди ($b < a/4$):

$$V2 = 0,17 \times d^3, \text{ де } (3)$$

d - довжина діагоналі основи піраміди;

– при відстані між двома пірамідами (b) більш, ніж $\frac{1}{4}$ від висоти основи піраміди ($b > a/4$):

$$V3 = 0,5 \times d^3, \text{ де } (4)$$

d - довжина діагоналі основи піраміди.

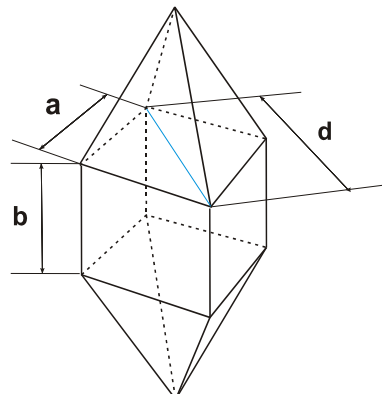
Загальний об'єм ДГО складався із суми вичислених об'ємів. А сумарний об'єм кристалів у 1 мл³ порції сечі обчислювався при додаванні загальних показників об'єму МГО та ДГО.

Статистична обробка результатів проведена з використанням ліцензованих програмних продуктів "EXCEL", "STATISTICA". При порівняльному аналізі отриманих даних використовували критерій Стюдента, взаємозв'язок ознак вивчали на підставі коефіцієнта Спірмена (r), для оцінки діагностичної значущості методу КММА проводили розрахунок стандартних операційних характеристик.

Результати дослідження та їх обговорення.

У роботі проводили лонгітудинальне спостереження за динамікою клінічних та лабораторних показників у обстежених дітей з ОКК у процесі терапевтичного впливу. Результати оцінки клінічних показників демонстрували зменшення проявів больового, астеновегетативного та дизуричного синдрому на тлі нормалізації параметрів сечового осаду, а саме зниження рівня лейкоцитурії, мікрогематурії, мікропротеїнурії. З огляду на вирішальне значення у процесах кристалізації біохімічних зсувів у сечі, особливу увагу приділяли вивченню її метаболічного профілю (табл. 1).

Як видно з даних наведеної таблиці, в обстежених пацієнтів під впливом лікування реєструвалося достеменно поліпшення метаболічних показників сечі. Це стосувалося суттєвого зниження екскреції оксалатів, відновлення балансу



Таблиця 1

Динаміка показників метаболічного профілю сечі в обстежених пацієнтів

Показники	До лікування	Після лікування	p
Добовий діурез, л	0,70±0,20	1,32±0,21	<0,05
Оксалат, ммоль/л	0,47±0,07	0,19±0,07	<0,01
Ca, ммоль/л	3,85±0,54	2,29±0,17	<0,01
Mg, ммоль/л	2,31±0,18	3,10±0,17	<0,001
Ca/Mg коефіцієнт	1,68±0,26	0,74±0,07	<0,001
Наявність АКУЗ сечі, %	14,81±6,83	88,80±6,06	<0,001
Позитивний тест на кальцифікацію, %	92,50±5,06	18,51±7,46	<0,001

Таблиця 2

Параметри кристаломорфометричного аналізу в динаміці спостереження

Показники	До лікування	Після лікування	p
Об'єм кристалів моногідратів	379,0±16,3	110,4±26,3	<0,001
Об'єм кристалів дигідратів	515,0±39,8	82,2±44,0	<0,001
Загальний кристалічний об'єм, nm^3/mm^3	894,0±42,3	192,1±47,4	<0,001

кальцію, що також відбивалося підвищенням антикристалотворювальної здатності (АКУЗ) сечі. Важливим відображенням позитивних метаболічних змін було зниження рівня кальцифікації, що сприяло зниженню ступеня процесів кристалізації в сечі.

Дослідження процесів кристалізації за морфометричними параметрами вказувало на кількісне переважання кристалів моногідратів оксалату (співвідношення моногідратів і дигідратів становило 1,8:1,0), втім, внесок дигідратів – 511,0±35,3 nm^3/mm^3 у загальний кристалічний об'єм – 883,0±46,5 nm^3/mm^3 був значно вищим ($p < 0,001$).

Результати вивчення кристалічних об'ємів у сечі обстежених дітей представлено в таблиці 2.

Наведені дані демонструють, що параметри кристаломорфометричного аналізу певним чином віддзеркалюють біохімічні процеси сечі. В обстежених пацієнтів поряд із нормалізацією сечового метаболізму зареєстроване достеменно зниження показників загального кристалічного об'єму.

Детальний аналіз показав, що в динаміці спостереження відбуваються різноспрямовані зсуви морфометрії кристалів: у 62,9 % пацієнтів встановлено зменшення загального кристалічного об'єму, у 33,3 % – реєструвалося збільшення кількості кристалів на тлі зниження їх загального об'єму, а в 3,8 % достеменних змін при кристаломорфометрії не відбувалось. Варто зазначити, що різноспрямованість зсувів морфометрії переважно позначалася на показниках об'єму кристалів дигідратів.

У ході роботи проведено визначення кореляції морфометричних параметрів із клінічно-лабораторними ознаками. Встановлено наявність асоціації між загальним кристалічним об'ємом та

наявністю дизуричного синдрому ($r=0,46$), а також показниками сечового синдрому (гематурія, рівень кальцифікації ($r=0,66$)).

За розрахунком операційних характеристик показано чутливість та специфічність методу кристаломорфометрії ($Se=60\%$, $Sp=78\%$) для контролювання перебігу ОКК.

Отже, здатність кристаломорфометричного аналізу одночасно реєструвати кількість кристалів у одиниці біоматеріалу та визначати їх сумарний об'єм, а також відбивати метаболічні зміни в сечі, робить його інформативним для контролю перебігу та ефективності терапії при ОКК.

Висновки

1. Встановлено діагностичну цінність методу кристаломорфометрії при оксалатно-кальцієвій кристалурії: чутливість – на рівні 60 %, специфічність – на рівні 78 %.

2. Показано, що даний метод дозволяє об'єктивно моніторувати процеси кристалотворення в сечі та оцінювати ефективність лікувально-профілактичних заходів при ОКК у дітей.

3. Простота виконання дослідження дозволяє здійснювати регулярне обстеження та контролювати динаміку метаболічних процесів на рівні первинної лікувально-профілактичної ланки медичної допомоги.

Література

1. Зубаренко О.В. Клініко-анамнестичні предиктори прогресування при дисметаболическій нефропатії у дітей / О.В. Зубаренко, Т.В. Стоєва // Одес. мед. ж. – 2013. – № 4 (138). – С. 47-52.
2. Случай нефрокальциноза и нефролитиаза у новорожденного ребенка / С.М. Максимова, И.Г. Самойленко, Э.В. Бухтияров [и др.] // Здоровье ребенка. – 2011. – № 5 (32). – С. 115-119.

3. Calcium oxalate monohydrate aggregation induced by aggregation of desialylated Tamm-Horsfall protein / P. Viswanathan, J.D. Rimer, A.M. Kolbach [et al.] // Urol. Res. – 2011. – № 39 (4). – P. 269-282.
4. Kurtz M.P. Dietary therapy for patients with hypocitraturic nephrolithiasis / M.P. Kurtz, B.H. Eisner // Nat. Rev. Urol. – 2011. – № 8 (3). – P. 146-152.
5. Tiselius H.G. A hypothesis of calcium stone formation: an interpretation of stone research during the past decades / H.G. Tiselius // Urol. Res. – 2011. – № 39 (4). – P. 231-243.

ВОЗМОЖНОСТИ КРИСТАЛЛОМОРФОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПРИ ОКСАЛАТНО-КАЛЬЦИЕВОЙ КРИСТАЛЛУРИИ У ДЕТЕЙ

Т.В. Стоева, В. Эрикова, Н.Г. Лотыш, Г.А. Серкиз, Г.А. Никитина

Резюме. В структуре дисметаболических нефропатий отдельное место занимает оксалатно-кальциевая кристаллурия. Учитывая цикличность проявлений и необходимость мониторинга метаболических сдвигов для предупреждения прогрессирования литогенных процессов, целью работы поставлено изучение информативности КММА мочи при ОКК у детей. В процессе динамического наблюдения за 27 детьми с ОКК доказана диагностическая ценность метода кристалломорфометрии, позволяющего объективно мониторировать процессы кристаллообразования путем регистрации количества кристаллов в единице биоматериала с определением их суммарного объема, и продемонстрирована перспектива его применения для оценки эффективности терапии.

Ключевые слова: дети, оксалатно-кальциевая кристаллурия, кристалломорфометрический анализ.

OPPORTUNITIES OF CRYSTALLOMORPHOMETRY ANALYSIS IN OXALATE - CALCIUM CRYSTALLURIA IN CHILDREN

T.V. Stoieva, W. Erikova, N.G. Lotysh, G.A. Serkyz, G.A. Nikitina

Abstract. Oxalate – calcium crystalluria (OCC) takes a particular place in the structure of dysmetabolic nephropathy. Taking into consideration the cyclical nature of manifestations and the need of monitoring metabolic changes to prevent the progression of lithogenic processes, the purpose of the work was to study the informative value of crystallophometry urine analysis in children with OCC. During the dynamic observation of 27 children with OCC crystallophometry urine analysis was used, which allows to monitor objectively the crystallization processes by recording the number of crystals per unit of biomaterial and determining their total volume. The result of the study proved the diagnostic significance of crystallophometry analysis and the prospects for its use in oxalate – calcium crystalluria in children.

Key words: Children, oxalate-calcium crystalluria, crystallophometry analysis.

National Medical University (Odessa)

Рецензент – проф. О.К. Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 145-148

Надійшла до редакції 22.10.2013 року

© Т.В. Стоева, В. Ерікова, Н.Г. Лотыш, Г.О. Серкіз, Г.О. Нікітіна, 2013

УДК 616.24-07-06:616-056.257]:613.731

Г.Я. Ступницька

ПОКАЗНИКИ БІОІМПЕДАНСОМЕТРІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНИМ ОЖИРІННЯМ ТА ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У статті проаналізовані показники біоімпедансометрії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) у поєднанні з абдоминальним ожирінням. Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із нормальним індексом маси тіла спостерігається зниження м'язової та жирової маси. При поєднанні ХОЗЛ з ожирінням за наявності високого відсотка жирової маси та вісцерального жиру спостерігається суттєвіше

зниження толерантності до фізичного навантаження. Такі показники, як м'язова маса, відсоток жирової маси та рівень вісцерального жиру можуть слугувати додатковими критеріями тяжкості перебігу ХОЗЛ, особливо при поєднанні з ожирінням.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, надмірна маса тіла, ожиріння, біоімпедансометрія, толерантність до фізичного навантаження.

Вступ. Останнім часом все більше уваги приділяють вивченню різних фенотипів хроніч-

ного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) [1]. Класичні фенотипи, описані ще у

© Г.Я. Ступницька, 2013

1960 році Filley та співавт., базувалися на антропометричних та структурних характеристиках: “pink puffer” – переважання емфіземи (зазвичай, це худорляві хворі з втратою маси тіла в анамнезі) та “blue bloaters” – хронічного бронхіту (як правило, це пацієнти із схильністю до підвищеної маси тіла) [3]. У проспективному когортному дослідженні Tucson підвищена та надмірна маса тіла серед осіб із хронічним бронхітом траплялась на 25% частіше, ніж серед здорових осіб, знижена маса тіла переважала серед хворих на емфізему легень [5]. Останнім часом особлива увага приділяється ХОЗЛ у поєднанні з метаболічним синдромом (МС), одним із компонентів якого є абдомінальне ожиріння. Частота такого поєднання становить від 21 % до 53 % [10]. Відомо, що основні компоненти МС, зокрема абдомінальне ожиріння, негативно впливають на перебіг ХОЗЛ [1]. Описаний феномен «парадоксу ожиріння», а саме зниження ризику смерті серед хворих на ХОЗЛ 3-ї та 4-ї стадій із підвищеною масою тіла [3, 5, 8].

В останніх рекомендаціях GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) наголошується, що об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), який певною мірою визначає тяжкість ХОЗЛ, погано корелює з клінічними симптомами захворювання (зокрема, із задишкою) та якістю життя пацієнта [6]. Кращим прогностичним маркером госпіталізацій з приводу ХОЗЛ, який більшою мірою корелює з показником якості життя, пов'язаного зі здоров'ям (за опитувальником St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ), ніж стадія захворювання за класифікацією GOLD, є індекс BODE. Розраховують його з урахуванням індексу маси тіла (ІМТ), ступеня обструкції дихальних шляхів (за ОФВ₁), вираженості задишки (за шкалою MRC) і толерантності до фізичного навантаження (за тестом з 6-хвилинною ходьбою) [2, 6]. Оскільки індекс BODE може зменшуватися при проведенні інтенсивних реабілітаційних і лікувальних заходів, він використовується як один із критеріїв оцінки ефективності терапії [2].

Проте останнім часом не ІМТ, а індекс безжирової (м'язової) маси частіше використовують для прогнозування тяжкості перебігу ХОЗЛ [6]. Встановлено, що безжирова маса є незалежним критерієм оцінки толерантності до фізичного навантаження при ХОЗЛ [4, 5, 10].

Неінвазивна оцінка маси скелетних м'язів може бути здійснена за допомогою подвійної рентгенівської абсорбціометрії або біоелектричного імпедансу. За допомогою біоімпедансного аналізу вимірюють масу тіла, розраховують ІМТ, відсоток жирової маси, м'язову масу, рівень вісцерального жиру, метаболічний вік, відсоток рідини в організмі, а також посегментарну структуру тіла. При цьому як маркер маси скелетних м'язів використовується індекс знежиреної маси (безжирова маса, поділена на квадрат зросту).

Оскільки в деяких випадках ІМТ пацієнтів із нормальною масою тіла може охоплювати низьку м'язову масу за підвищеного рівня жирової маси, оцінка складу тіла за допомогою біоімпедансного аналізу є прийнятнішою. Водночас високий ІМТ може зумовлюватися не високим відсотком жирової маси, а великою часткою м'язової маси, що може помилково трактуватися як ожиріння. А за наявності супутньої серцевої недостатності (СН) ІМТ не може використовуватися для оцінки нутритивного статусу, оскільки завищені показники ІМТ зумовлені зростанням відсотка рідини. Показники біоімпедансного аналізу можуть також використовуватися для оцінки ефективності діуретичної терапії. Проте слід зазначити, що при набряковому синдромі оцінка безжирової (особливо м'язової) маси утруднюється. Тому в даному випадку оцінку нутритивного статусу краще проводити після усунення ознак СН.

Враховуючи, що низька маса скелетних м'язів та підвищений відсоток жирової маси може впливати на тяжкість перебігу ХОЗЛ, вивчення складу тіла за допомогою біоімпедансного аналізу є актуальним.

Мета дослідження. Вивчити структуру тіла хворих на ХОЗЛ залежно від наявності чи відсутності супутнього ожиріння, а також надмірної маси тіла за допомогою біоімпедансометрії та оцінити толерантність таких пацієнтів до фізичного навантаження.

Матеріал і методи. У дослідженні взяли участь 100 хворих на ХОЗЛ, серед яких 15 осіб із I стадією, 81 – із II та III стадією, 4 особи із дуже тяжким перебігом захворювання. Тяжкість перебігу ХОЗЛ визначали за результатами обстеження згідно з Наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. Всі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні з приводу загострення захворювання і були поінформовані про проведення дослідження і висловили свою згоду.

Результати біоімпедансометрії оцінювалися у 28 хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ, у 20 пацієнтів – із надмірною масою тіла та в 33 пацієнтів – на тлі ожиріння. Водночас дослідження проведені в 15 практично здорових осіб із нормальним ІМТ, у 14 осіб із надмірною масою тіла та в 13 – з ожирінням.

Всі обстежені розподілені на групи залежно від ІМТ, який визначали за допомогою портативного апарату для біоімпедансного аналізу BC-601 (TANITA, Японія). Критеріями виключення з обстеження були наявність I стадії ХОЗЛ, дефіцит маси тіла та ознаки серцевої недостатності. За віком та статтю групи хворих та практично здорових осіб не відрізнялися.

Параметри функції зовнішнього дихання (ФЗД) визначали за допомогою комп'ютерного спірографа “BTL – Spiro Pro” (Великобританія). За класифікацією GOLD 2010, у дослідження були включені особи з нормальними показниками ФЗД та із II та III ступенем бронхіальної об-

струкції. Сатурацію кисню (SaO_2) капілярної крові визначали за допомогою пульсоксиметра.

Тип ожиріння визначали за співвідношенням окружності талії (ОТ) до окружності стегон (ОС) та рівнем вісцерального жиру (біоімпендансометрія). За наявності абдомінального ожиріння ОТ/ОС перевищував 1,0 (у чоловіків) та 0,8 (у жінок), а рівень вісцерального жиру був більшим за 12.

Тест із 6-хвилинною ходьбою проводився згідно зі стандартним протоколом (Pl. Ennght, D.L. Sherill, 1998). Пацієнти були проінформовані щодо мети тесту. Їм пропонували ходити по вимірному коридору у своєму власному темпі, намагаючись пройти максимальну відстань упродовж 6 хв. При цьому під час тесту дозволялося зупинятись і відпочивати і, за змоги, відновлювати ходьбу. Перед початком і наприкінці тесту оцінювали задишку за шкалою Борга, частоту серцевих скорочень (ЧСС), частоту дихання (ЧД), SaO_2 . Пацієнти припиняли тест при виникненні істотної задишки, запаморочення, болю у грудній клітці та (або) ногах, а також при зниженні SaO_2 до 80-86 %.

Статистичний аналіз проводили за допомогою прикладних програм статистичного аналізу з використанням пакета ліцензійних програм «Microsoft Excel 2010» (Microsoft) та «Statistica®

6.0» (StatSoft Inc., США) із використанням дисперсійного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення.

При аналізі показників біоімпендансометрії (табл. 1) виявилось, що у хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ м'язова маса та відсоток жирової маси були вірогідно нижчими, ніж у практично здорових осіб із нормальним ІМТ (на 17,6 % та 29,0 % відповідно).

У хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла зазначені показники не відрізнялися від таких у практично здорових осіб із нормальною та надмірною масою тіла ($p>0,05$).

При поєднанні ХОЗЛ та ожиріння м'язова маса мала тенденцію до зниження, але вірогідності порівняно із контролем не було ($p>0,05$) і перевищувала відповідний показник у хворих на ХОЗЛ із нормальним ІМТ. Відсоток жирової маси у хворих на ХОЗЛ із ожирінням був вірогідно вищим порівняно з групами практично здорових осіб з нормальною масою тіла та хворих на ХОЗЛ з нормальним ІМТ та надмірною масою тіла (на 44,2 %; 102,9 %; 25,1 % відповідно). Рівень вісцерального жиру у хворих на ожиріння, як за наявності супутнього ХОЗЛ, так і за його відсутності, був більшим ніж у контрольній групі та в пацієнтів із ХОЗЛ.

Таблиця 1

Показники антропометрії та біоімпендансометрії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із нормальним індексом маси тіла, надмірною масою тіла та ожирінням

Показники	Контроль		Ожиріння (n=13)	ХОЗЛ із нормальним ІМТ (n=28)	ХОЗЛ із надмірною масою тіла (n=20)	ХОЗЛ із ожирінням (n=33)
	Нормальна маса тіла (n=15)	Надмірна маса тіла (n=14)				
Вік	60,53±3,83	60,14±3,76 $p>0,05$	59,62±3,9 $p>0,05$ $p_1>0,05$	67,25±1,87 $p>0,05$ $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	62,55±2,63 $p>0,05$ $p_1>0,05$ $p_2>0,05$ $p_3>0,05$	61,76±1,63 $p>0,05$ $p_1>0,05$ $p_2>0,05$ $p_4>0,05$ $p_5>0,05$
Маса тіла	69,93±2,73	80,66±2,59 $p<0,05$	96,29±3,34 $p<0,001$ $p_1>0,05$	65,88±1,32 $p>0,05$ $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	80,56±1,68 $p<0,05$ $p_1>0,05$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	98,35±2,44 $p<0,001$ $p_1<0,001$ $p_2>0,05$ $p_4<0,001$ $p_5<0,001$
Ріст	169,47±2,43	168,71±2,23 $p>0,05$	169,15±2,52 $p>0,05$ $p_1>0,05$	168,90±1,49 $p>0,05$ $p_1>0,05$ $p_2>0,05$	170,55±1,54 $p>0,05$ $p_1>0,05$ $p_2>0,05$ $p_3>0,05$	168,36±1,43 $p>0,05$ $p_1>0,05$ $p_2>0,05$ $p_4>0,05$ $p_5>0,05$
ІМТ	24,07±0,48	28,26±0,35 $p<0,001$	33,62±0,92 $p<0,001$ $p_1<0,001$	22,83±0,41 $p>0,05$ $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	27,67±0,35 $p<0,001$ $p_1>0,05$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$	34,67±0,67 $p<0,001$ $p_1<0,001$ $p_2>0,05$ $p_4<0,001$ $p_5<0,001$

Таблиця 1 (продовження)

Показники	Контроль		Ожиріння (n=13)	ХОЗЛ із нор- мальним ІМТ (n=28)	ХОЗЛ із надмір- ною масою тіла (n=20)	ХОЗЛ із ожирінням (n=33)
	Нормальна маса тіла (n=15)	Надмірна маса тіла (n=14)				
% жиру	23,97±1,92	31,85±2,53 p<0,05	36,61±2,49 p<0,001 p ₁ >0,05	17,03±1,51 p<0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	27,62±2,09 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,001	34,56±1,46 p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₄ <0,001 p ₅ <0,05
М'язова маса, кг	58,27±2,74	53,96±3,14 p>0,05	56,51±3,30 p>0,05 p ₁ >0,05	48,00±1,07 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	53,69±2,12 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	54,60±1,78 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₄ <0,001 p ₅ >0,05
Рівень вісцер- ального жиру	8,33±0,71	10,64±0,72 p>0,05	13,23±0,62 p<0,001 p ₁ <0,05	10,32±0,39 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	11,65±0,66 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	15,24±0,67 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₄ <0,001 p ₅ <0,001
ОТ/ОС	0,78±0,02	0,98±0,03 p<0,001	1,07±0,03 p<0,001 p ₁ >0,05	0,81±0,01 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	0,96±0,03 p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,001	1,05±0,02 p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₄ <0,001 p ₅ <0,05

Примітка. n – кількість хворих у підгрупі; p – вірогідність відмінностей порівняно з групою з нормальною масою тіла; p₁ – вірогідність відмінностей порівняно з групою з надмірною масою тіла; p₂ – вірогідність відмінностей порівняно з хворими на ожиріння; p₃ – вірогідність відмінностей між групою хворих на ХОЗЛ та групою хворих на ХОЗЛ із надлишковою масою тіла; p₄ – вірогідність відмінностей між групою хворих на ХОЗЛ з нормальним ІМТ та групою хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням; p₅ – вірогідність відмінностей між групою хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла та групою хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням

Таблиця 2

Показники функції зовнішнього дихання, сатурації кисню та тесту толерантності до фізичного навантаження хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із нормальним індексом маси тіла, надмірною масою тіла та ожирінням

Показники	Контроль		Ожиріння (n=13)	ХОЗЛ із нор- мальним ІМТ (n=28)	ХОЗЛ із над- мірною масою тіла (n=20)	ХОЗЛ із ожи- рінням (n=33)
	Нормальна маса тіла (n=15)	Надмірна маса тіла (n=14)				
ОФВ ₁ , % від належного значення	93,16±3,64	89,46±1,77 p>0,05	90,04±3,95 p>0,05 p ₁ >0,05	40,13±3,34 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	50,27±3,34 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	43,16±2,68 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₄ >0,05 p ₅ >0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % від належ- ного значення	87,82±1,87	86,42±1,51 p>0,05	85,16±2,34 p>0,05 p ₁ >0,05	59,55±2,31 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	64,77±2,14 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	64,45±1,84 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001 p ₄ >0,05 p ₅ >0,05
ФЖЕЛ, % від належного значення	96,46±2,93	92,94±7,51 p>0,05	87,99±6,13 p>0,05 p ₁ >0,05	54,19±3,79 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	63,75±3,73 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	52,90±3,20 p<0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₄ >0,05 p ₅ <0,05

Таблиця 2 (продовження)

Показники	Контроль		Ожиріння (n=13)	ХОЗЛ із нор- мальним ІМТ (n=28)	ХОЗЛ із над- мірною масою тіла (n=20)	ХОЗЛ із ожирін- ням (n=33)
	Нормальна маса тіла (n=15)	Надмірна маса тіла (n=14)				
Стаж куріння, пачко-років	13,60±3,16	11,10±2,67 p>0,05	8,79±2,65 p>0,05 p ₁ >0,05	19,84±2,40 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	13,52±2,13 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05	13,36±2,68 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₄ <0,05 p ₅ >0,05
Сатурація кисню до про- ведення тесту, %	95,73±0,60	95,57±0,64 p>0,05	95,18±0,77 p>0,05 p ₁ >0,05	90,21±0,38 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	90,05±0,65 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	89,82±0,56 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₄ >0,05 p ₅ >0,05
Сатурація кисню після проведення тесту, %	95,63±0,54	94,93±0,57 p>0,05	94,18±0,42 p>0,05 p ₁ >0,05	89,71±0,67 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	88,06±0,59 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	87,79±0,72 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₄ >0,05 p ₅ >0,05
Дистанція в тесті із 6- хвилинною ходьбою, м	516,93±23, 95	486,93±31,06 p>0,05	465,54±33, 77 p>0,05 p ₁ >0,05	271,62±18,24 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	283,62±20,12 p<0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	212,84±14,07 p<0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05 p ₄ <0,001 p ₅ =0,001

Примітка. n – кількість хворих у підгрупі; p – вірогідність відмінностей порівняно з групою з нормальною масою тіла; p₁ – вірогідність відмінностей порівняно з групою з надмірною масою тіла; p₂ – вірогідність відмінностей порівняно з хворими на ожиріння; p₃ – вірогідність відмінностей між групою хворих на ХОЗЛ та групою хворих на ХОЗЛ із надлишковою масою тіла; p₄ – вірогідність відмінностей між групою хворих на ХОЗЛ з нормальним ІМТ та групою хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням; p₅ – вірогідність відмінностей між групою хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла та групою хворих на ХОЗЛ із супутнім ожирінням

Встановлено, що виявлене за допомогою біоімпедансного аналізу зниження м'язової маси є характерним для хворих на ХОЗЛ, оскільки ІМТ у них не відрізнявся від практично здорових осіб, у яких м'язова маса та відсоток жиру були вищими [4, 5]. У хворих на ХОЗЛ із ожирінням спостерігалася лише тенденція до зниження м'язової маси за високого відсотка жиру.

Показники ФЗД у хворих на ХОЗЛ із нормальною та надмірною масою тіла, а також із супутнім ожирінням були суттєво нижчими за контроль, проте міжгрупової відмінності серед цих осіб не виявлено (табл. 2).

При проведенні тесту із 6-хвилинною ходьбою найменшу дистанцію пройшли хворі на ХОЗЛ із ожирінням. Водночас показник тесту із 6-хвилинною ходьбою та сатурація кисню після його проведення у зазначеній групі пацієнтів були вірогідно нижчими за такі в інших групах обстежених (табл. 2).

Доведено, що поєднання ХОЗЛ із ожирінням і МС асоціюється із системним запаленням та зниженням фізичної активності незалежно від функції легень [3].

Враховуючи наявність відомостей щодо розгляду жирової тканини як активного ендокринно-

го органа, в якому виробляється велика кількість біологічно активних речовин, у тому числі прозапальних чинників [9], а також встановлені дані про активацію цих речовин внаслідок гіпоксії, що підсилюється у хворих на ХОЗЛ із ожирінням, можна пояснити нижчу толерантність цих осіб до фізичного навантаження [7].

Висновки

1. Для хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із нормальною масою тіла характерним є зменшення м'язової маси та відсотка жирової маси.

2. У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із ожирінням за високого відсотка жирової маси та збільшення рівня вісцерального жиру істотно знижується толерантність до фізичного навантаження.

3. Показники біоімпедансного аналізу (відсоток жирової маси, рівень вісцерального жиру та м'язова маса) можуть використовуватися як додаткові критерії тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, особливо за його поєднання з ожирінням.

Перспективи подальших досліджень. Потребують подальшого дослідження показники біоімпедансометрії у хворих на хронічне обстру-

ктивне захворювання легень у поєднанні з метаболічним синдромом з метою удосконалення способів корекції виявлених порушень.

Література

1. Василькова Т.Н. Клинические особенности и патогенетические механизмы прогрессирования хронической обструктивной болезни легких на фоне ожирения / Т.Н. Василькова, А.Н. Антипина, Т.Н. Попова // Мед. наука и образование Урала. – 2008. – № 4. – С. 8-10.
2. Кароли Н.А. Индекс BODE как неблагоприятный прогностический фактор при хронической обструктивной болезни легких (по результатам проспективного динамического наблюдения) / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Терапевт. арх. – 2007. – № 3. – С. 11-14.
3. Barnes P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P.J. Barnes, B.R. Celli // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33. – P. 1165-1185.
4. Complex chronic comorbidities of COPD / L.M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghè [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31, № 1. – P. 204-212.
5. Franssen F.M.E. Obesity and the lung: 5 Obesity and COPD / F.M.E. Franssen, D.E. O'Donnell, G.H. Goossens // Thorax. – 2008. – Vol. 63. – P. 1110-1117.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (updated 2011) URL: <http://www.gold.copd.org>; 2011.
7. Hacken N.H. Physical inactivity and obesity: relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease? / N.H. Hacken // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2009. – Vol. 6, № 8. – P. 663-667.
8. Low-grade adipose tissue inflammation in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease / B. Borst, H.R. Gosker, G. Wesseling [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. – Vol. 94. – P. 1504-1512.
9. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Poulain, M. Doucet, V. Drapeau [et al.] // Chron. Respir. Dis. – 2008. – Vol. 5, № 1. – P. 35-41.
10. Rutten E.P.A. Malnutrition and obesity in COPD / E.P.A. Rutten, E.F.M. Wouters, F.M.E. Franssen // Eur. Respir. Monogr. – 2013. – Vol. 59. – P. 80-92.

ПОКАЗАТЕЛИ БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ И ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

А.Я. Ступницькая

Резюме. В статье проанализированы показатели биоимпедансометрии у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с сопутствующим абдоминальным ожирением. Установлено, что у больных с нормальным индексом массы тела наблюдается снижение мышечной и жировой массы. При сочетании ХОБЛ с ожирением при наличии увеличенного процента жировой массы и висцерального жира выявлено более выраженное снижение толерантности к физической нагрузке. Такие показатели как мышечная масса, процент жировой массы и уровень висцерального жира могут использоваться как дополнительные критерии тяжести течения ХОБЛ, особенно при сочетании с ожирением.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, повышенная масса тела, ожирение, биоимпедансометрия, толерантность к физической нагрузке.

BIOIMPEDANSOMETRY INDICATORS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH ACCOMPANYING OBESITY AND EXERCISE TOLERANCE

G.Y. Stupnytska

Abstract. The article analyzed the indicators of bioimpedansometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with abdominal obesity. It was found that in patients with normal body mass index there was a decrease in muscle and fat mass. In combination of chronic obstructive pulmonary disease with obesity and a higher body fat, the exercise tolerance was significantly reduced. Such indicators as muscle mass, fat index and visceral fat level may serve as additional criteria of severity of chronic obstructive pulmonary disease, especially when it is combined with obesity.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, overweight, obesity, bioimpedansometriya, exercise tolerance.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 148-153

Надійшла до редакції 23.09.2013 року

УДК 612.826.4:612.017.2

О.В. Тимофій, Р.С. Булик

СТАН ГЕНА РАННЬОЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ *c-FOS* У СУБ'ЯДРАХ ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНОГО ЯДРА ГІПОТАЛАМУСА ЩУРІВ В УМОВАХ МОДИФІКАЦІЙ ФОТОПЕРІОДУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Досліджено вплив модифікацій нормальної фотоперіодики на стан гена ранньої функціональної активності *c-fos* у суб'ядрах паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гіпоталамуса щурів у різні проміжки доби (вдень і вночі). Експресія продукту цього гена – білка *c-Fos* – у тварин, котрі утримувалися в нормальних умовах чергування освітлення та темряви, демонструвала досить чіткий циркадіанний характер. Водночас зміна тривалості циклу світло-темрява призводить до вираженого

десинхронозу. Визначальними чинниками, які вплинули на індекс інтегральної щільності *c-Fos* у досліджуваних структурах ПВЯ гіпоталамуса щурів були зміни концентрації даного білка та індексу вмісту *c-Fos* у суб'ядрах нейронів.

Ключові слова: ген *c-fos*, імуноспецифічний білок *c-Fos*, паравентрикулярне ядро гіпоталамуса, постійне освітлення, світлова депривація.

Вступ. Паравентрикулярні ядра (ПВЯ) гіпоталамуса є вегетативним центром координації функцій і складаються з низки нейронних популяцій – суб'ядер, які різняться структурно-функціональними особливостями і характером нервових зв'язків із різними відділами нервової і нейроендокринної систем [3, 5].

При вивченні стресових реакцій і дії стреслімітувальних чинників (зокрема мелатоніну) постає важливим дослідження вказаних субпопуляцій нейронів ПВЯ гіпоталамуса, що синтезують стрес-релізінг гормони, які ініціюють стресорні реакції організму [4, 10]. Основними пептидами, що проявляють сумісний ефект у регуляції секреції АКТГ, є кортикотропін-релізінг фактор (КРФ) і вазопресин (ВП). КРФ-імунореактивна мітка виявлена, здебільшого, у медіальному дрібноклітинному суб'ядрі (мдПВЯ), а ВП-імунореактивна мітка – у латеральному великоклітинному суб'ядрі (лвПВЯ). Викликає зацікавленість з'ясування впливу світлового стресора на стан вказаних суб'ядер ПВЯ. При цьому важливо вивчити зміни морфофункціональної активності і рівень експресії гена надранньої відповіді *c-fos* у структурах, а також проаналізувати можливості підвищення адаптації нейросекреторних клітин до пошкоджувальної дії стресового чинника.

Серед широкого комплексу параметрів середовища фотоперіодизм є найнадійнішим і найстабільнішим синхронізувальним чинником для гомотермних тварин, включаючи людину [2, 8]. Порушення світлового режиму (тривале освітлення, постійна темрява) викликає в ПВЯ негайні зміни експресії гена *c-fos* [6,7,11]. Посилення його експресії інтенсифікує синтез відповідного імуноспецифічного білка *c-Fos* [5, 9]. Згаданий пептид бере участь у механізмах синхронізації даної активності зовнішніми циклічними впливами, зокрема циркадіанними, пов'язаними з чергуванням світла й темряви [1, 4].

Водночас відомості щодо впливів постійного освітлення або темряви на діяльність вказаних субпопуляцій нейронів ПВЯ гіпоталамуса, залу-

чених у формування механізмів циркадіанних ритмів, залишаються відносно обмеженими.

Мета дослідження. З'ясувати активність гена „надранньої відповіді” *c-fos* у суб'ядрах паравентрикулярного ядра гіпоталамуса за зміненої тривалості циклу світло-темрява.

Матеріал і методи. Експерименти проведені на 36 статевозрілих самцях безпорідних білих щурів масою 150-180 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію при сталих температурах і вологості повітря та вільному доступі до води і їжі. Експериментальні щури розподілені на три групи, кожна з яких, у свою чергу, складалася з двох підгруп (по шість тварин).

Тварини першої групи (інтактні) перебували сім діб в умовах звичайного світлового режиму (світло-темрява по 12 год, LD, освітлення з 08.00 до 20.00 за допомогою люмінесцентних ламп, рівень освітленості в клітинах із тваринами 500 лк). Щури другої групи перебували протягом семи діб в умовах постійного освітлення аналогічної інтенсивності (LL, індукція гіпофункції епіфіза). Тварини третьої групи знаходилися протягом того ж самого періоду в умовах постійної темряви (світлова депривація, DD, індукція епіфізарної гіперфункції).

Після закінчення семиденного періоду наступного дня о 14.00 і 02.00 тварин виводили з експерименту, здійснюючи одномоментну декапітацію під етаміналовим наркозом (40.0 мг/кг, внутрішньоочеревинно). Мозок тварин негайно вилучали і вміщували в 10 % розчин формаліну на фосфатному буфері (0.1 M, pH 7.2) на 20 год при кімнатній температурі. Після стандартної процедури зневоднення й просочення хлороформом і парафіном зразки заливали в парафін. Усі етапи експерименту проведено з дотриманням основних вимог Європейської конвенції щодо гуманного ставлення до тварин (Страсбург, 1986).

Для ідентифікації *c-Fos* у гістологічних зрізах гіпоталамуса застосовували непрямий імунофлуоресцентний метод. Зрізи завтовшки 14 мкм спочатку депарафінували в ксилолі, потім прово-

дили регідратацію в розчинах етанолу шести низхідних концентрацій (100-40 %) і тричі по 10 хв відмивали у фосфатному буфері (0.1 М, pH 7.2).

Як первинні антитіла застосовували кролячі антитіла (імуноглобулін – IGG) до с-Fos (“Sigma-Aldrich”, США). Спочатку зрізи протягом 45 хв інкубували при 37 °С у 0.3 % розчині Triton X-100 (“Sigma-Aldrich”, США) на 0.1 М фосфатному буфері (pH 7.2) з додаванням 1 % козячої сироватки. Потім на послідовні серійні зрізи наносили первинні антитіла до с-Fos (1:1000) і протягом 24 год інкубували у вологій камері в умовах зниженої температури (4 °С). Після відмивання надлишку первинних антитіл у 0.1 М фосфатному буфері зрізи інкубували 60 хв при 37 °С із вторинними антитілами в розведенні 1:200. Як вторинні антитіла застосовували козячий гаммаглобулін, котрий є антитілом щодо глобулінів кролика, кон’югований із флуоресцеїнізотіоціанатом (FITC; “Sigma-Aldrich”, США). Після інкубації зрізи промивали фосфатним буфером (0.1 М) і вміщували в суміш гліцерину й фосфатного буфера (9:1) для подальшого дослідження за допомогою люмінесцентної мікроскопії.

Контроль специфічності зв’язування антитіл проводили аналогічним чином, виключаючи етап інкубації з первинними антитілами до с-Fos.

Ідентифікацію с-Fos у нейронах гіпоталамуса і визначення вмісту цього протеїну здійснювали із застосуванням комп’ютерної системи цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (“Kontron Elektronik”, ФРН) в ультрафіолетовому спектрі. Для отримання флуоресцентного зображення використовували високоемісійний фільтр із діапазонами збудження та емісії 370-390 та 420-450 нм відповідно й спеціалізований об’єктив із широкою апертурою. Зображення за допомогою 8-бітової CCD-камери SOHU-4922 (“SOHU Inc.”, США) уводили в комп’ютерну систему аналізу зображень VIDAS-386. При цьому унеможлилювали ефект “вигорання” препарату, пов’язаний із поступовим руйнуванням молекул FITC під впливом тривалого ультрафіолетового опромінювання. Уведене імунофлуоресцентне зображення оцифровували за денситометричною шкалою з 256 градаціями сірого кольору. Аналіз зображення проводився в автоматичному режимі за допомогою пакета прикладних програм VIDAS-2.5 (“Kontron Elektronik”, ФРН). Програмно ідентифікувалися ділянки препаратів, у котрих інтенсивність флуоресценції вірогідно перевищувала фонові значення (притаманні так званій неспецифічній флуоресценції). Вимірювали площу таких ділянок та повну площу перерізу ядер нейронів СХЯ, котрі вміщували імунопозитивний матеріал (S_i та S_n відповідно, мкм^2). З урахуванням інтенсивності флуоресценції в імунопозитивних ділянках та інтенсивності флуоресценції фону (D_i та D_0) обчислювали показники, які характеризують концентрацію с-Fos та вміст цього протеїну в ядрах імунопозитивних клітин, – $K_i = \left| \lg \left(\frac{D_i}{D_0} \right) \right|$ та $C_i = K_i \cdot S_i$ (умовні одиниці – у. о.) відповідно.

Оскільки дані показники є відносними, а не абсолютними величинами, далі ми іменуватимемо їх індексами концентрації та вмісту с-Fos в імунопозитивних клітинах.

Топографічну приналежність імунопозитивних нейронів до окремих структур гіпоталамуса картували згідно із стереотаксичним атласом мозку щура.

Отримані експериментальні дані обробляли з використанням пакета прикладних і статистичних програм VIDAS-2.5 (“Kontron Elektronik”, ФРН) і EXCEL-2003 (“Microsoft Corp.”, США). Для вибірок усіх показників розраховували значення середнього арифметичного, середньоквадратичного відхилення та похибки середнього. Вибіркі імунопозитивних клітин СХЯ, у яких вимірювали S_i та S_n та розраховували значення K_i та C_i у різних групах експериментальних тварин, склалися зі 120-153 одиниць.

Окрім того, ми розраховували щільність локалізації с-Fos-імунопозитивних нейронів у межах досліджених зрізів даного ядра. Для цього попередньо визначали кількість таких клітин у декількох (чотирьох-семи для кожної тварини) випадково вибраних полях зору і розраховували середню кількість подібних нейронів на 1 мм^2 площі зрізу. Вірогідність відмінностей значень у дослідних і контрольних групах тварин визначали за критерієм Стьюдента (t). Вірогідними вважали значення, для яких $P < 0.05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

За стандартного режиму освітлення у медіальних дрібноклітинних суб’ядрах паравентрикулярного ядра гіпоталамуса (мдПВЯ) інтенсивність флуоресценції матеріалу, імунореактивного до с-Fos, вдень менша, ніж вночі. Зокрема, о 14.00 год вона дорівнювала $26,46 \pm 1,506 \text{ мкм}^2$, а о 02.00 год – $27,67 \pm 1,420 \text{ мкм}^2$. Утримання тварин за змінного фотоперіоду спонукало до зміщення інтенсивності флуоресценції досліджуваного матеріалу з нічних на денні години (табл. 1). Як і в інтактних тварин, міжгрупової різниці у щурів, які знаходилися в умовах гіперфункції шишкоподібної залози, нами не зареєстровано. Водночас моделювання дослідним особинам епіфізарної гіпофункції спричинило о 14.00 год вірогідне зростання (на 17,0 %) площі матеріалу, імунореактивного до с-Fos порівняно з контрольними величинами в аналогічний період та на 22,8 % щодо показників цієї серії тварин, мдПВЯ яких досліджували о 02.00 год (табл. 1).

У цій серії шляхом кореляційного аналізу встановлено о 14.00 год обернений ($r = -0,66$), а о 02.00 год прямий ($r = 0,64$) зв’язок між площами ядра нейрона і матеріалу, імунореактивного відносно с-Fos.

Моделювання різної функціональної активності шишкоподібної залози віддзеркалилося і на концентрації білка с-Fos у суб’ядрах мдПВЯ. Індекс концентрації білка с-Fos в умовах епіфізарної гіпофункції о 14.00 год менші на 27,3 %, а о 02.00 год – на 21,0 % щодо таких в інтактних тва-

рин. Водночас вищий індекс реєстрували вдень у зрізах шурів, які перебували в умовах гіперфункції пінеальної залози. У цій підгрупі індекс становив $0,545 \pm 0,0128 O_{if}$, вірогідно перевищуючи на 47,3 % такий в інтактній підгрупі (табл. 1). Протилежні дані отримано нами вночі: індекс вірогідно знижувався на 60,9 % відносно підгрупи, зразки в якій відбирали о 14.00 год та на 10,5 % щодо шурів, яких утримували за фізіологічних умов (табл. 1).

Отримані зміни визначали і коливання індексу вмісту білка c-Fos у суб'ядрах мдПВЯ гіпоталамуса. В інтактних тварин цей індекс уночі вірогідно менший (на 28,9 %), ніж удень. У стресованих світлом шурів добова динаміка подібна, проте більш виражена: денний показник на 42,4 % перевищував нічний. Порівняно з контрольними величинами о 14.00 год вірогідних змін не виявлено, а о 02.00 год індекс на 28,9 % нижчий (табл. 1).

Оскільки нами встановлено різке зростання концентрації білка c-Fos у суб'ядрах мдПВЯ вдень у шурів з епіфізарною гіперфункцією, то закономірним було виявлення високих значень індексу сумарного вмісту вказаного білка – $17,57 \pm 1,239 O_{if}$. При нічному спостереженні в особин цієї серії індекс вірогідно знижувався, суттєво не відрізняючись від такого в інтактних тварин в аналогічний добовий проміжок (табл. 1).

Охарактеризовуючи інтегральну щільність матеріалу, імунореактивного до c-Fos, ми отримали наступні дані. Якщо в інтактних шурів та тварин з епіфізарною гіперфункцією більші показники щільності розташування c-Fos-позитивних нейронів у суб'ядрах мдПВЯ реєстрували в нічний проміжок дослідження, то при гіпофункції шишкоподібної залози, навпаки, – щільність вдень вірогідно зростає відносно такої в шурів, які знаходилися за фізіологічних умов. Слід відмітити відсутність міжгрупової різниці у всіх досліджуваних серіях, що, ймовірно, зумовлено значною похибкою цього параметра у випадково відібраних зонах зрізів досліджуваних суб'ядер (табл. 1).

Отримані результати дозволяють припустити, що визначальними чинниками, які вплинули на індекс інтегральної щільності c-Fos у тканині мдПВЯ гіпоталамуса шурів були зміни концентрації даного білка та індексу вмісту c-Fos у суб'ядрах нейронів. Показники індексу інтегральної щільності c-Fos у всіх трьох серіях експерименту о 02.00 год вірогідно нижчі, ніж о 14.00 год, а саме в інтактних тварин – на 26,3 %, при світловій стимуляції – на 47,0 %, в умовах постійної темряви – на 62,8 % відповідно (табл. 1).

Шляхом ідентифікації продукту експресії гена „надранньої відповіді” *c-fos* імунофлуоресцентним методом у лВПВЯ гіпоталамуса інтактних тварин виявлено вірогідне зниження площі імунопозитивних ділянок структур уночі на 19,4 % ($p < 0,05$) порівняно з денними вимірами. Середні значення площ таких імунопозитивних ділянок суб'ядер дещо варіювали і в підгрупах

шурів, які перебували в умовах світлової стимуляції та депривації, в яких зразки лВПВЯ для дослідження відбирали о 14.00 год та о 02.00 год, однак міжгрупові різниці не досягали рівня вірогідності. Зазначимо, що в шурів в умовах постійної темряви вночі площа матеріалу, імунореактивного відносно c-Fos, вірогідно перевищувала таку в інтактних тварин в аналогічний часовий проміжок (табл. 2). Кореляційний аналіз о 14.00 год встановив тісний обернений зв'язок між площами ядра нейрона і матеріалу, імунореактивного відносно c-Fos ($r = -0,75$) у групі тварин, які зазнали світлової депривації.

Моделювання різної епіфізарної активності суттєво вплинуло на концентрацію білка c-Fos у суб'ядрах нейронів лВПВЯ. В умовах світлового стресу індекс концентрації c-Fos удень менший на 29,4 %, а вночі – на 16,5 % стосовно аналогічних величин в інтактній групі. Однак найбільші зрушення в концентрації білка, що досліджується, виявили в зразках, взятих о 14.00 год у шурів, яких утримували в постійній темряві. Індекс концентрації становив у цій підгрупі $0,573 \pm 0,0244$ у.о., перевищуючи на 73,6 % аналогічний показник в інтактних особин ($p < 0,001$). Незначне (на 8,5 %) підвищення індексу концентрації білка c-Fos у суб'ядрах нейронів лВПВЯ щодо параметра інтактних тварин відмічали при моделюванні гіперфункції епіфіза мозку і вночі. У тварин, які перебували за стандартного світлового режиму і при світловій депривації, індекс концентрації білка c-Fos вдень вірогідно вищий ($p < 0,01$), ніж аналогічне значення вночі. При гіперфункції шишкоподібної залози індекс концентрації c-Fos, вимірний вдень, перевищував нічне значення в цій групі більше, ніж удвічі. В інтактній групі нічна величина становила в середньому тільки 71,5 % денного показника. При цьому в шурів, яких піддали постійному освітленню, денні та нічні величини індексу концентрації c-Fos вірогідно не різнилися між собою (табл. 2).

За таких умов експерименту індекс вмісту білка c-Fos у суб'ядрах нейронів лВПВЯ в інтактній групі о 02.00 год вірогідно менший (на 44,5 %, $p < 0,01$), ніж удень. В особин, які перебували в умовах світлового стресу, денний показник індексу вмісту c-Fos на 33,0 % нижчий від такого в інтактній групі, а нічний – наближався до значення у вказаній групі порівняння. Подібною виявилась і добова динаміка даного параметра, однак вірогідної різниці між денним і нічним рівнями в серії стресованих світлом тварин не відмічено (табл. 2).

Виразене підвищення концентрації білка c-Fos у суб'ядрах нейронів лВПВЯ о 14.00 год у шурів в умовах постійної темряви відповідно спричинило високі значення й індексу сумарного вмісту цього білка (196 % порівняно з відповідним значенням в інтактній групі). О 02.00 год вказаний індекс в особин зазначеної групи суттєво зменшувався, наближаючись до аналогічних значень груп порівняння (інтактних шурів і тва-

Таблиця 1

Характеристика cFos-імунопозитивних нейронів у медіальному дрібноклітинному суб'ядрі паравентрикулярного ядра гіпоталамуса щурів за зміненої тривалості циклу світло-темрява ($\bar{x} \pm S_x$)

Серії експериментальних тварин	Площа матеріалу, імунореактивного до c-Fos, мкм ²	Концентрація білка c-Fos у нейроні, O _{1Ф}	Вміст білка c-Fos у нейроні, O _{1Ф}	Щільність c-Fos - імунопозитивних нейронів (мм ²)	Сумарний вміст білка c-Fos у структурі, O _{1Ф} / мм ²
Інтактні, 14.00 год	26,46±1,506	0,370±0,0064	9,63±0,533	227±15	2185±144
Інтактні, 02.00 год	27,67±1,420 p ₁ =0,572	0,238±0,0035 p ₁ <0,001	6,84±0,402 p ₁ =0,002	236±14 p ₁ =0,670	1614±95 p ₁ =0,008
Постійне освітлення, 14.00 год	30,96±1,372 p=0,052	0,269±0,0085 p<0,001	8,43±0,537 p=0,144	283±20 p=0,049	2385±169 p=0,389
Постійне освітлення, 02.00 год	25,22±1,413 p=0,249 p ₁ =0,015	0,188±0,0025 p<0,001 p ₁ <0,001	4,86±0,308 p=0,003 p ₁ <0,001	260±13 p=0,238 p ₁ =0,358	1263±63 p=0,012 p ₁ <0,001
Постійна темрява, 14.00 год	30,38±1,693 p=0,114	0,545±0,0128 p<0,001	17,57±1,239 p<0,001	263±19 p=0,168	4620±334 p<0,001
Постійна темрява, 02.00 год	27,82±0,811 p=0,929 p ₁ <0,203	0,213±0,0020 p<0,001 p ₁ <0,001	6,19±0,215 p=0,184 p ₁ <0,001	277±12 p=0,050 p ₁ =0,547	1716±74 p=0,417 p ₁ <0,001

Примітка. p – вірогідні зміни щодо параметрів тварин, які перебували в умовах стандартного фотоперіоду того ж часового інтервалу; p₁ – щодо параметрів тварин попереднього часового інтервалу в межах серії

Таблиця 2

Характеристика cFos-імунопозитивних нейронів у латеральному великоклітинному суб'ядрі паравентрикулярного ядра гіпоталамуса щурів за зміненої тривалості циклу світло-темрява ($\bar{x} \pm S_x$)

Серії експериментальних тварин	Площа матеріалу, імунореактивного до c-Fos, мкм ²	Концентрація білка c-Fos у нейроні, O _{1Ф}	Вміст білка c-Fos у нейроні, O _{1Ф}	Щільність c-Fos - імунопозитивних нейронів (мм ²)	Сумарний вміст білка c-Fos у структурі, O _{1Ф} / мм ²
Інтактні, 14.00 год	130,88±9,933	0,330±0,0229	44,40±5,132	190±39	8436±1731
Інтактні, 02.00 год	105,53±4,969 p ₁ =0,046	0,236±0,0105 p ₁ =0,004	24,65±1,599 p ₁ =0,004	204±27 p ₁ =0,774	5029±665 p ₁ =0,096
Постійне освітлення, 14.00 год	129,27±10,461 p=0,913	0,233±0,0198 p=0,009	29,73±3,474 p=0,039	127±23 p=0,194	3775±684 p=0,031
Постійне освітлення, 02.00 год	124,25±7,683 p=0,068 p ₁ =0,707	0,197±0,0128 p=0,040 p ₁ =0,158	23,43±1,359 p=0,574 p ₁ =0,122	120±25 p=0,046 p ₁ =0,841	2811±586 p=0,031 p ₁ =0,310
Постійна темрява, 14.00 год	139,58±11,868 p ₁ =0,586	0,573±0,0244 p ₁ <0,001	87,34±7,922 p ₁ =0,001	100±15 p ₁ =0,057	8734±1310 p ₁ =0,894
Постійна темрява, 02.00 год	133,81±8,992 p=0,020 p ₁ =0,706	0,256±0,0130 p=0,259 p ₁ <0,001	33,94±3,113 p=0,024 p ₁ <0,001	101±11 p=0,005 p ₁ =0,958	3427±373 p=0,062 p ₁ =0,003

Примітка. p – вірогідні зміни щодо параметрів тварин, які перебували в умовах стандартного фотоперіоду того ж часового інтервалу; p₁ – щодо параметрів тварин попереднього часового інтервалу в межах серії

рин, яким моделювали гіпофункцію епіфіза мозку (табл. 2).

Щодо інтегральної щільності матеріалу, імунореактивного до *c-Fos*, у тканині лВПВЯ цей параметр у досліджуваних підгрупах коливався від 100 до 204 нейронів на 1 мм² площі зрізу. Відмітимо, що в інтактних щурів більші значення щільності локалізації *c-Fos*-позитивних нейронів у лВПВЯ спостерігали вночі, а в групі тварин, які перебували в гіперліумінованих умовах, циркадіанна динаміка вказаного показника набувала зворотного характеру – щільність більша вдень. При моделюванні гіперфункції залози середні значення щільності нейронів із *c-Fos*-позитивними суб'ядрами, вираховані о 14.00 і 02.00 год майже однакові. Визначаючи щільність вказаних нейронів, нами не встановлено міжгрупових відмінностей в експериментальних серіях. Проте при світловій депривації як вдень, так і вночі, а при світловій стимуляції – тільки вночі щільність розташування *c-Fos*-позитивних нейронів вірогідно нижча від такої в інтактних тварин в аналогічні проміжки доби (табл. 2).

Важливий вплив на індекс інтегральної щільності *c-Fos* у тканині лВПВЯ мали зміни концентрації даного білка та індексу його вмісту в суб'ядрах нейронів. Індокси інтегральної щільності *c-Fos* у тварин, які перебували у фізіологічних умовах та при постійній темряві, схожі і вірогідно не різнилися. Водночас індекс сумарної щільності білка *c-Fos* у щурів, які знаходилися в умовах світлової стимуляції, вдень – на 55,3 %, а вночі – на 44,1 % нижчий, ніж аналогічне значення в інтактній групі (табл. 2).

Висновки

1. У медіальних дрібноклітинних суб'ядрах паравентрикулярного ядра гіпоталамуса щурів динаміка експресії продукту активності гена „надранньої відповіді” *c-fos* – білка *c-Fos* – має чітку циркадіанну ритмічність. Визначальними чинниками, які вплинули на індекс інтегральної щільності *c-Fos* у тканині мВПВЯ гіпоталамуса щурів були зміни концентрації даного білка та індексу вмісту *c-Fos* у суб'ядрах нейронів. Показники індексу інтегральної щільності *c-Fos* за фізіологічної, гіпер- та гіпофункції епіфіза мозку о 02.00 год вірогідно нижчі, ніж о 14.00 год, а саме: в інтактних тварин – на 26,3 %, при світловій стимуляції – на 47,0 %, в умовах постійної темряви – на 62,8 % відповідно.

2. У латеральних великоклітинних суб'ядрах паравентрикулярного ядра гіпоталамуса експресія гена ранньої функціональної активності *c-fos* вірогідно зростала в денні години. В особин, які перебували в умовах світлового стресу, денний показник індексу вмісту *c-Fos* на 33,0 % нижчий, а в нічний – наближався до контрольних величин за збереженої добової динаміки. Виражене підвищення концентрації білка *c-Fos* у суб'ядрах ней-

ронів лВПВЯ о 14.00 год у щурів в умовах постійної темряви відповідно спричинило високі значення й індексу сумарного вмісту цього білка. О 02.00 год вказаний індекс в особин суттєво зменшувався, наближаючись до аналогічних значень інтактних щурів і тварин, яким моделювали гіпофункцію епіфіза мозку.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується провести ультрамікроскопічні, морфометричні та імуногістохімічні дослідження суб'ядер ПВЯ гіпоталамуса за зміненого фотоперіоду з метою глибшого розуміння місця їх ролі в механізмах циркадіанних ритмів головного мозку щурів.

Література

1. Анисимов В.Н. Мелатонин: перспективы применения для профилактики рака и преждевременного старения / В.Н. Анисимов // Вестн. восстановит. мед. – 2007. – № 1 (19). – С. 4-7.
2. Бондаренко Л.А. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру pineальной железы у кроликов / Л.А. Бондаренко, Г.И. Губина-Вакулик, Н. Н. Сотник // Пробл. эндокрин. патол. – 2005. – № 4. – С. 38-45.
3. Ганчева О.В. Линейные отличия паттернов экспрессии белка *c-Fos* в нейросекреторных ядрах гипоталамуса у крыс линии SHR и Wistar, как патогенетическое звено формирования генетически обусловленной патологии / О.В. Ганчева // Клін. та експерим. патол. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 1-10.
4. Заморский И.И. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга / И.И. Заморский, В.П. Пишак // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, № 4. – С. 37-53.
5. Коррекция иммуно-эндокринных нарушений при экспериментальном сахарном диабете введением гипоталамических нейропептидов / Ю.М. Колесник, А.В. Абрамов, В.А. Жулинский [и др.] // Клін. та експерим. патол. – 2006. – Т. 3, № 2. – С. 120-123.
6. Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects / J. Arendt // J. Biol. Rhythms. – 2005. – Vol. 20. – P. 291-303.
7. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance / C. Ekmekcioglu // Biomed. Pharmacother. – 2006. – Vol. 60, № 3. – P. 97-108.
8. Expression of the *c-fos*-monomeric red fluorescent protein 1 fusion gene in the spinal cord and the hypothalamic paraventricular nucleus in transgenic rats after nociceptive stimulation / T. Ishikura, H. Suzuki, M. Yoshimura [et al.] // Brain Res. – 2012. – Vol. 15, № 1479. – P. 52-61.
9. Hannibal O. Light-dependent induction of *c-Fos* during subjective day and night in PACAP-containing ganglion cells of the retinohypothalamic tract / O. Hannibal, N. Vrang // J. Biol. Rhythms. – 2001. – Vol. 16, № 5. – P. 457-470.
10. Neurons of the Paraventricular Hypothalamic Nucleus Under Normal and Modified Illumination Conditions: Immunohistochemical and Morphometric Parallels / R.E. Bulyk, D.A. Vasilenko, V.P. Pishak [et al.] // Neurophysiology. – 2012. – Vol. 44, № 1. – P. 26-32.
11. When the circadian clock becomes a ticking time bomb / R.J. Reiter, D.X. Tan, J.A. Madrid [et al.] // Chronobiol. Int. – 2012. – Vol. 29, № 9. – P. 1286-1287.

СОСТОЯНИЕ ГЕНА РАННЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ C-FOS В СУБЪЯДРАХ ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДИФИКАЦИЙ ФОТОПЕРИОДА

О.В. Тимофей, Р.Е. Булык

Резюме. Исследовано влияние модификаций нормальной фотопериодики на состояние гена ранней функциональной активности *c-fos* в нейронах субъядрах паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса крыс в различные промежутки суток (днем и ночью). Экспрессия продукта этого гена – белка *c-Fos* – у животных, которых содержали в нормальных условиях чередования освещения и темноты, демонстрировала довольно четкий циркадианный характер. В то же время, изменение длительности цикла свет-темнота приводит к выраженному десинхронозу. Определяющим фактором, повлиявшим на индекс интегральной плотности *c-Fos* в исследуемых структурах ПВЯ гипоталамуса крыс, были изменения концентрации белка и индекса содержания *c-Fos* в субъядрах нейронов.

Ключевые слова: ген *c-fos*, иммуноспецифический белок *c-Fos*, паравентрикулярное ядро гипоталамуса, постоянное освещение, световая депривация.

CONDITION OF THE IMMEDIATE-RESPONSE GENE C-FOS IN SUBNUCLEUS OF THE HYPOTHALAMIC PARAVENTRICULAR NUCLEI OF RATS UNDER CONDITIONS OF MODIFICATIONS OF THE PHOTOCYCLE

O.V. Timofei, R.Ye. Bulyk

Abstract. The influence of modifications of normal photoperiodicity on the state of *c-fos* (gene of immediate functional response) in neurons of the subnuclei of paraventricular nuclei (PVNs) of the rats' hypothalamus was examined; samples were taken during the day and night. In animals kept under normal conditions of alternation of light and darkness, expression of the product of this gene and marker of its activation (*c-Fos* protein) demonstrated a rather clear circadian pattern. Simultaneously, a change of the light-darkness cycle results in marked desynchronization. The decisive factors that influenced the index of the integral density of *c-Fos* in the rats' hypothalamic PVN structures under study were changes of the concentration of this particular protein and the index of the *c-Fos* content in the subnuclei of the neurons.

Key words: *c-fos* gene, immunospecific *c-Fos* protein, hypothalamic paraventricular nuclei, permanent lighting, light deprivation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 154-159

Надійшла до редакції 11.11.2013 року

© О.В. Тимофей, Р.С. Булик, 2013

УДК 616.37-002.2-036.12-06:616.12-008.46]:612.017

О.І. Федів, Д.О. Гонцарюк

ЦИТОКИНОВИЙ СТАТУС У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ЗА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У статті наведені результати дослідження цитокінового статусу у хворих на хронічний панкреатит з ішемічною хворобою серця за хронічної серцевої недостатності. Встановлено, що у хворих за поєданого перебігу має місце гіперпродукція прозапальних цитокінів – інтерлейкіну 1β, фактору некрозу пухлин альфа

та С-реактивного протеїну, що вказує на прогресування хронічної запальної реакції в даних пацієнтів та потребує медикаментозної корекції.

Ключові слова: хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, цитокіни.

Вступ. У механізмах розвитку запалення суттєва роль належить і порушенням з боку судинної стінки. Лабораторна діагностика цих порушень ґрунтується не тільки на виявленні змін маркерів дисліпідемії, інтенсивності хронічного запалення, але й на показниках ендотеліальної дисфункції, яка вважається основною ланкою

взаємозв'язку між запаленням і розвитком та прогресуванням проліферації, апоптозу.

Відомо, що як у процесах атеросклерозу, атеротромбозу, розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН), так і формуванні ангіогенезу (як стадії запального процесу) у тканині підшлункової залози (ПЗ) за хронічного панкреатиту

© О.І. Федів, Д.О. Гонцарюк, 2013

(ХП) відповідна роль належить не тільки С-реактивному білку (СРБ), фібриногену, фактору некрозу пухлин альфа (ФНП- α), але й розчинним молекулам адгезії – sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecules 1 – молекули міжклітинної адгезії 1-го типу) і sVCAM-1 (soluble vascular cellular adhesion molecules 1 – молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу), за участі яких лейкоцити проникають у стінку судин або отримують відповідну інформацію в міжклітинному просторі.

Мета дослідження. Вивчити стан показників ФНП- α , ІЛ-1 β , адгезивних молекул VCAM, С-РБ як ланок запуску хронічної запальної реакції, та їхньої ролі в ініціації імунної відповіді на запалення у хворих за коморбідного перебігу хронічного панкреатиту із ІХС за хронічної серцевої недостатності.

Матеріал і методи. Для оцінки впливу ІХС за синдрому ХСН обстежено 40 (33,3 %) хворих (І група) на ХП (вік коливався від 23 до 67 років), 40 пацієнтів, віком від 48 до 69, які страждали на ІХС за синдрому хронічної СН І-ІА-Б стадії II-III функціонального класу за класифікацією NYHA (II група), та 40 (33,3 %) пацієнтів, хворих на ХП із ІХС за синдрому ХСН І-ІА-Б стадії II-III функціонального класу (III група), вік яких коливався від 52 до 76 років. Хронічний панкреатит діагностований у 47 (58,8 %) чоловіків і в 33 (41,25 %) жінок. Тривалість захворювань складала від 3 до 15 років. У контрольну групу були включені 20 практично здорових осіб від 39 до 60 років, чоловіків 12 (60 %), жінок 8 (40 %). Таким чином, стать і вік здорових були порівняні зі статтю та віком хворих, тривалістю захворювання та лікуванням на попередніх етапах.

Вміст ФНП- α вивчали за допомогою реагентів набору реактивів «ИФА-TNF-alpha» виробництва «Цитокін» (Санкт-Петербург) на аналізаторі «Униплан» АИФР-01. Показники С-реактивного білка встановлювали за допомогою набору фірми DAI (США) шляхом проведення твердофазного імуносорбентного аналізу згідно з інструкцією з використання діагностикума, при значеннях СРБ менше 5 мг/л констатували відсутність системної

запальної відповіді. «Гострофазовий» запальний діапазон включав значення СРБ більші за 10 мг/л. Динамічне визначення концентрації ІЛ-1 β у сироватці крові вивчали з використанням наборів реагентів фірми «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ, Росія) згідно з інструкцією щодо користування, які додавалися до цих наборів, шляхом проведення твердофазового імуноферментного аналізу на аналізаторі імуноферментних реакцій RT-2100С (Rayto Electronics Inc., Китай). Визначення концентрації молекул VCAM-1 у плазмі крові вивчали за допомогою набору для визначення розчинної форми VCAM-1, виробництва Bender MedSystems (Австрія). Статистична обробка отриманих даних виконувалася на персональному комп'ютері «ViewSonic» із використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel та за допомогою комп'ютерних програм „BioStat”, Statistica for Windows версії 6.0 (Stat Soft inc., США). Враховувалися: середня арифметична величина (M), її похибка (m), критерій Стьюдента (t), можливість (p) із забезпеченням вірогідності не менше ніж 95 %. При непараметричному розподілі використовували для множинного порівняння – Н-критерій Краскела-Уоліса, для парного – Т-критерій Вілкоксона (у випадку залежних груп).

Дослідження проводились із дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000) і Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

Результати дослідження та їх обговорення. Під час дослідження цитокінового профілю в групах пацієнтів, які знаходилися під спостереженням, були отримані наступні результати (табл.).

Аналіз показників рівня прозапального цитокіну ІЛ-1 β показав, що в групі хворих на ХП, а

Таблиця

Вміст інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α), молекули адгезії судинного ендотелію (VCAM) у сироватці крові в обстежених осіб, (M \pm m)

Показники	Практично здорові (n=20)	Хворі на ХП (n=40)	Хворі на ІХС із ХСН, (n=40)	Хворі на ХП із супутньою ІХС за ХСН (n=40)
СРБ (мг/мл)	1,13 \pm 0,35	2,37 \pm 0,11*	3,96 \pm 0,43*	7,31 \pm 0,37*/**/**
ФНП- α пг/мл)	4,12 \pm 0,17	5,86 \pm 0,14*	5,63 \pm 0,41*	6,83 \pm 0,28*/**
ІЛ-1 β (пг/мл)	8,63 \pm 0,54	24,11 \pm 1,82*	23,41 \pm 1,65*	31,57 \pm 1,05*/**/**
VCAM-1 (нг/мл)	368,3 \pm 20,21	791,18 \pm 27,68*	1195,1 \pm 20,41*	1220,83 \pm 39,46*/**

Примітка. * – вірогідність відмінності (p<0,05) порівняно з показниками в практично здорових осіб; ** – вірогідність відмінності (p<0,05) порівняно з показниками у хворих на ХП; *** – вірогідність відмінності (p<0,05) порівняно з показниками у хворих на ІХС

також у хворих на ІХС його вміст зростає відносно показників у практично здорових осіб у 2,8 та 2,7 рази відповідно ($p < 0,05$). ІЛ-1 β один із перших включається в реакцію відповіді організму на пошкодження, значною мірою на місцевому рівні, активуючи Т- і В-лімфоцити, ініціюючи синтез ІЛ-6, ФНП- α , простагландинів, тому підвищення показників при хронічному панкреатиті можна вважати як локальною реакцією на рівні клітин підшлункової залози [1], так і системною. [6]. У літературі є дані про те, що підвищення показників ІЛ-1 β у крові впливає на порушення коронарного кровотоку з ішемією міокарда.

У III групі підвищення показників було значним та перевищувало показники групи ПЗО в 3,7 рази, та достовірно відрізнялися від таких порівняно з особами, що страждали ХП та ІХС, можливо, завдяки паралельно прогресуючим запальним реакціям судинної стінки за атеросклерозу і атеротромбозу [3]. Таке може зумовлюватися його впливом на функцію ендотелію і систему згортання крові, здатністю індукувати синтез таких прозапальних цитокінів, як ФНП- α та ІЛ-6, та експресію адгезивних молекул, стимулюючи прокоагулянтну активність і впливаючи на метаболізм ліпідів [2], підтримуючи або активуючи перебіг хронічної запальної реакції, апоптоз, фіброзування паренхіми ПЗ, спричинюючи апоптоз міокарда [5] і впливаючи на виникнення кардіоваскулярних ризиків і ускладнень.

Результати аналізу СРБ засвідчують тенденцію до його підвищення у хворих на хронічний панкреатит і хворих на ХП із ІХС за ХСН порівняно з показниками практично здорових осіб, їх можна вважати як за такі, що вказують на вираженість інтоксикаційного синдрому, якщо розглядати з точки зору субклінічного варіанта. Тобто, показники СРБ у хворих на хронічний панкреатит залежно від вираженості клінічної симптоматики обох захворювань характеризувалися значними розмахами, частіш за все, можливо, зумовленими взаємодією різноманітних рецепторів на плазматичній мембрані лімфоцитів, різноманітними взаємодіями цитокінів, які визначають стадії запального процесу, регулюючи роллю генів СРБ [11] і, без сумніву, потребують глибокого клінічного аналізу [10, 12].

У пацієнтів II групи рівень СРБ коливався від 0 до 12 мг/л, середній рівень – $3,96 \pm 0,43$ мг/л, у контрольній групі середній рівень складав $1,13 \pm 0,35$ мг/л, що відповідає даним літератури. При цьому у всіх пацієнтів були відсутні ознаки вираженого клінічного запалення. За наявності синдрому хронічної серцевої недостатності середній рівень СРБ складав $7,31 \pm 0,37$ мг/мл.

Отже, результати дослідження дають можливість вважати, що показники СРБ у групі хворих на хронічний панкреатит за супутньої ІХС із хронічною серцевою недостатністю, достовірно підвищуючись, можуть бути використаними як критерії кардіоваскулярного ризику в даній групі осіб. Тим більше, що незалежні експерти вважа-

ють, що даний тест може бути використаним у всіх практично здорових дорослих пацієнтів із метою виділення групи ризику для проведення профілактичного лікування ускладнень при ІХС, у тому числі за серцевої недостатності [8].

В основі ремоделювання міокарда лежить комплекс молекулярних і клітинних порушень, пусковим моментом яких є активація прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α) з подальшим залученням металопротеїназ і формуванням інтерстиціального фіброзу в серці. При цьому прогресує порушення скоротливої здатності, ремоделювання лівого шлуночка, деградація фібрилярного колагену і гіпертрофія кардіоміоцитів. За умов хронічного панкреатиту з поєднанням із ІХС вміст ФНП- α значно підвищується залежно від функціонального класу стенокардії [9].

Ми вивчали залежність показників вмісту ФНП- α від поєднання ХП із ІХС, та за синдрому хронічної СН. Показники концентрації ФНП- α у хворих на хронічний панкреатит були достовірно підвищені відносно показників практично здорових осіб (в 1,42 рази, $p < 0,05$), що можна розглядати як латентний перебіг персистувальної хронічної запальної реакції у цих осіб, але вона носить хвилеподібну форму. У пацієнтів II групи спостерігалася аналогічна картина з показником ФНП- α , а саме, зростання в 1,39 рази, що на 4,1 % менше, порівнюючи з I групою ($p > 0,05$). При поєднанні ХП із ІХС за синдрому хронічної СН активність ФНП- α зросла в 1,66 ($p < 0,05$), 1,17 ($p < 0,05$) та 1,21 ($p > 0,05$) рази відповідно до показників ПЗО, I та II клінічних груп. За даними Зикова К.А. (2011) [4], виражена імунзапальна реакція в пацієнтів за ІХС залежить від клінічного перебігу і форми ІХС, а довготривале підвищення ФНП- α , яке чергується з періодами зниження, засвідчує про хвилеподібний перебіг атеросклерозу. Характер таких змін вказує, що синдром хронічної СН призводить до нестабільності атерогенного запалення, що клінічно може проявлятися у виникненні кардіоваскулярних ускладнень і летальності [14], тому вони є прогностично небезпечними у даній групі осіб і такими, що обтяжують перебіг захворювань.

В обстежених хворих із тривалістю ХП більшу за 10 років за коморбідності з ІХС спостерігалася тенденція до зменшення досліджуваного показника порівняно з особами з меншою тривалістю патологічного процесу ($p < 0,05$). Ці зміни певною мірою мають саногенетичний характер у початковій фазі запалення, а відсутність підвищення рівня протизапальних цитокінів у цих пацієнтів при прогресуванні ХП із супутньою ІХС, у тому числі за хронічної СН, є прогностично несприятливою ознакою для життя і засвідчують недостатність компенсаторних можливостей імунної системи на тлі латентного перебігу генералізованої хронічної запальної реакції, яка може носити виснажливий характер [8, 13].

Аналіз результатів показав достовірні відмінності вмісту sVCAM-1 хворих порівняно з

показниками контрольної групи ($p < 0,05$). Так, вміст sVCAM-1 у контрольній групі становив $368,3 \pm 20,21$ нг/мл, у пацієнтів I та II груп спостерігали підвищення вмісту sVCAM-1 у 2,1 та 3,2 раза ($p < 0,05$) відповідно. Наявність ХСН у хворих на ХП з ІХС сприяло зростанню показника sVCAM-1 у середньому в 3,3 раза ($p < 0,05$).

Висновок

У хворих на хронічний панкреатит з ішемічною хворобою серця за хронічної серцевої недостатності спостерігаються виражена адгезивна дисфункція ендотелію та висока активність запального процесу, на що вказує активність прозапальних цитокінів та С-реактивного протеїну.

Перспективи подальших досліджень. Вивчити вплив медикаментозної корекції на основні патогенетичні ланки розвитку та прогресування хронічної запальної реакції у хворих за коморбідного перебігу хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця за хронічної серцевої недостатності.

Література

1. Буеверов А.О. Медиаторы воспаления и поражение поджелудочной железы / А.О. Буеверов // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 1999. – № 4. – С. 15-18.
2. Волков В.И. Провоспалительные цитокины и растворимая молекула межклеточной адгезии при ишемической болезни сердца / В.И. Волков, С.А. Серик // Кардиология. – 2002. – № 42 (9). – С. 12-16.
3. Закирова Н.Э. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца / Н.Э. Закирова, Н.Х. Хафизов, И.М. Карамова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 2. – С. 16-19.
4. Зыков К.А. Динамика воспалительного процесса у больных с коронарным синдромом и стабильной сте-

нокардией. Сообщение II. Биохимические, иммунологические и клинические аспекты / К.А. Зыков, Э.Ю. Нуралиев // Кардиол. вестник. – 2011. – Т. 17 (XVIII), № 1. – С. 16-22.

5. Кендзерська Т.Б. Возможности диагностики, прогнозирования перебігу, контролю за ефективністю медикаментозної корекції хронічного панкреатиту у осіб похилого віку за станом систем протеолізу, фібринолізу, перекисного окиснення білків та ліпідів / Т.Б. Кендзерська // Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник. – Дніпропетровськ, 2001. – Вип. 32. – С. 312-317.
6. Ребров А.П. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза / А.П. Ребров, И.В. Воскобой // Терапевт. арх. – 2004. – № 76 (1). – С. 78-82.
7. Ревтович М.Ю. Хронический панкреатит: некоторые аспекты проблемы / М.Ю. Ревтович, С.И. Леонович // Мед. ж. – 2006. – № 34. – С. 45-49.
8. Терещенко С.Н. Диастолическая сердечная недостаточность: разрешимы ли трудности диагностики и лечения? / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров // Терапевт. арх. – 2009. – № 11. – С. 73-76.
9. Христич Т. Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т.Н. Христич, В.П. Пишак, Т.Б. Кендзерская. – Черновцы, 2006. – 280 с.
10. de Torres J.P. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD / J.P. de Torres // Chest. – 2008. – Vol. 133. – P. 1336-1343.
11. Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes / A. Dehghan, I. Kardys, M. de Maat [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56, № 3. – P. 872-878.
12. Forsmark C.E. The early diagnosis of chronic pancreatitis / C.E. Forsmark // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 6, № 12. – P. 1291-1293.
13. Molero Richard X. Chronic pancreatitis / X. Molero Richard // Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 31, Suppl. 4. – P. 76-82.
14. Warne J.P. Tumour necrosis factor- α a key regulator of adipose tissue mass / J.P. Warne // J. of Endocrinology. – 2003. – Vol. 177. – P. 351-355.

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

О.І. Федів, Д.О. Гонцарюк

Резюме. В статье приведены результаты исследования цитокинового статуса у больных хроническим панкреатитом с ишемической болезнью сердца при хронической сердечной недостаточности. У больных с сочетанным течением заболевания имеет место гиперпродукция провоспалительных цитокинов – интерлейкина 1β , фактора некроза опухоли альфа и С-реактивного протеина, что свидетельствует о прогрессировании хронической воспалительной реакции у данных пациентов и требует медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, цитокины.

CYTOKINE STATUS IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC PANCREATITIS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE

O.I. Fediv, D.O. Hontsariuk

Abstract. The article presents the results of cytokine status in patients with chronic pancreatitis with ischemic heart disease and chronic heart failure. It has been established that patients with combined clinical course have hyperproduction of proinflammatory cytokines – IL 1β , tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein, which indicates the progression of chronic inflammatory response in these patients and requires medication adjustment.

Key words: chronic pancreatitis, coronary heart disease, chronic heart failure, cytokines.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 159-162

УДК 616.62-003.7:616.89-008.44

О.О. Фільц*, О.І. Мироненко*, Х.Р. Богута*, О.С. Фітькало*, Р.В. Кечур*, М.Й. Данилко

ТИПОЛОГІЯ НОЗОГЕННИХ РЕАКЦІЙ ПРИ СЕЧОКАМ'ЯНІЙ ХВОРОБИ

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, санаторій "Алмаз", м. Трускавець, Львівської обл.

Резюме. У даній статті представлені дослідження реакцій і типів відношення до хвороби в пацієнтів із сечокам'яною хворобою. На основі клінічно-психопатологічного дослідження репрезентативної групи (100 осіб), описані феноменологічні закономірності проявів і запропонована клінічна типологія нозогенних реакцій і патохарактерологічного розвитку особистості в даній групі пацієнтів, а також виявлені основні стресогенні фактори, які впливають на розвиток нозогенних реакцій і патохарактерологічний розвиток особистості. Виявлено перевагу гіпернозогностичних невротичних

(тривожно-фобічні, іпохондричні, нарцистичні) і афективних (астено-депресивні і депресивно-іпохондричні) нозогенних реакцій. На формування психічних розладів мають вплив соціально-психологічні, преморбідні і соматогенні фактори, взаємодія яких визначає основний психопатологічний синдром.

Ключові слова: нозогенні реакції, сечокам'яна хвороба, ставлення до хвороби, психосоматика, психопатологія, патохарактерологічний розвиток.

Вступ. Зростання поширеності соматичних хвороб і значне омолодження даного контингенту хворих призводить до збільшення числа пацієнтів з патологічними реакціями, що маніфестують у зв'язку з цими захворюваннями. Значущі негативні впливи на якість життя пацієнтів із соматичними захворюваннями мають психічні розлади, що набувають особливого значення в аспекті інтегрованої діагностики та адекватної лікувальної тактики [9, 12, 18].

Для сучасного етапу розвитку медицини взагалі та психіатрії зокрема характерний розвиток інтегративного психосоматичного напрямку, який вивчає взаємозв'язки між станами ЦНС та ендокринної регуляції, функціональною активністю різних органів і систем, а також психологічними особливостями особистості. Довготривалі негативні емоції, які переживає конкретна особа в умовах психотравмуючої ситуації, можуть призводити до розвитку синдрому психоемоційного напруження, що в поєднанні із структурою особистості стає системоутворюючим фактором і формує патологічну функціональну систему із включенням до неї вегетативної нервової, судинної, ендокринної і статевої систем з органами-мішенями [6, 7, 22, 25, 27].

Сьогодні широкий спектр психогенних розладів, як наслідок реакції особистості на хворобу, трапляється досить часто і носить назву «нозогенії» за Смулевичем А.Б. (1992) [6]. Даний термін, на нашу думку, яскраво підкреслює як психогенний характер, так і специфіку подібних реакцій, в основі яких лежить усвідомлення загрози для існування життя пацієнта. Провідну роль у формуванні реакцій нозогенного типу відіграє не стільки патогенний вплив власне соматичної патології, скільки сенс (семантичне значення) сприйнятого і усвідомленого пацієнтом нозологічного діагнозу (тобто фактично самої назви хвороби – «раку», «інфаркту міокарда», «діабету», «шизофренії» та ін.). Саме сенс захворювання, що набуває особливого індивідуального значення для пацієнта, виступає як «психосоціальний

стрес», який формує реакцію нозогенного типу [4]. Тому підхід до захворювання з позиції адаптаційних реакцій надає можливість вийти на новий рівень усвідомлення психічних розладів і ґрунтується на розумінні психопатологічного відреагування (саме відреагування, а не захворювання) на первинну патогенну дію як захисний механізм з ціллю встановлення гомеостазу, що в рештці-решт призводить до патологічного гомеостазу.

При цьому основний патогенетичний механізм розладів регуляції полягає в циркулярному взаємозв'язку психологічного, соматичного та соціального чинників. Васерман Л.І. зі співавторами (2005) виявили основні чинники, які впливають на формування усвідомлення хвороби і ставлення до неї:

- 1) преморбідні особливості особистості;
- 2) природа самого захворювання;
- 3) соціально-психологічні чинники.

Центральною ланкою взаємодії цих чинників є зміст реакції на хворобу (тип ставлення до хвороби) і преморбідні особливості особистості [8].

Незважаючи на те, що за останні 20 років зросла кількість публікацій, присвячених клінічному вивченню нозогенії, нозогенні реакції і далі кваліфікуються в різних діагностичних рубриках по-різному. Сучасна класифікація психосоматичних розладів у МКХ-10, відзначається екліктичністю та логічною непослідовністю діагностичних критеріїв, коли, наприклад, до однієї діагностичної категорії віднесено розлади, як на основі їх форми (соматоформні), так і на основі механізму формування (соматизовані). Традиційні і сучасні психіатричні визначення нозогенії («розлад адаптації», «гостра реакція на стрес» (МКХ-10 і DSM-IV) на сьогодні недостатньо точні та відтворюють лише окремі аспекти психогенних реакцій і тому не задовольняють повною мірою потреби спеціалістів. У більшості вказаних систематик психогенії, що формуються у відповідь на усвідомлення пацієнтом власного страждання, не виділяються в окрему рубрику і віднесені в розділ «неспецифічних розладів адаптації» (F43.8) [4, 6, 8, 9, 12, 13].

Згідно з джерелами літератури [2, 3, 5, 10, 11, 15] основна увага приділяється нозогенним реакціям при тяжких соматичних захворюваннях – серцево-судинних, онкологічних, дерматологічних, цукровому діабеті, жовчокам'яній хворобі.

Нами ж вивчалися нозогенні реакції в пацієнтів, що страждають на сечокам'яну хворобу (СКХ). У спеціалізованій медичній літературі ця проблема розглядається досить умовно [7]. Хоча, сечовидільна система є такою ж функціональною системою, як і дихальна та серцево-судинна і надзвичайно вразлива до психогенних функціональних розладів.

Сьогодні СКХ посідає 3-тє місце за поширеністю серед урологічних захворювань і трапляється в усіх прошарках населення, а найчастіше – у молодих працездатних осіб. Одним із важливих компонентів клінічної картини уrolітіазу є симптомокомплекс ниркової коліки, що супроводжується вираженим больовим синдромом, емоційним напруженням та неспокоєм. При даному симптомокомплексі важливу патогенетичну роль відіграють психологічні чинники, у тому числі і стан емоційного напруження хворих та їхні особистісні особливості.

Мета дослідження. Вивчити особливості психопатологічної симптоматики в структурі психогенних короточасних афективних станів хворих на СКХ та зіставити з відповідними діагностичними категоріями МКХ-10.

Матеріал і методи. Обстежено 100 хворих на СКХ віком від 22 до 64 років, які перебували на санаторно-курортному лікуванні в санаторії “Алмаз”, м.Трускавець. Із них – 77 (77 %) жінок і 23 (23 %) чоловіки. Середній вік обстежених складав 44 роки. Тривалість захворювання сечокам'яною хворобою – у межах від 1 до 42 років, середня тривалість сечокам'яної хвороби – 9 років. Обстеження проводилося за добровільною згодою пацієнтів із використанням наступних методик: клінічно-психопатологічної, шкали для стандартизованої оцінки вираженості депресії та тривожності Гамільтона, госпітальна шкала тривожності та депресії (HADS), тест агресивності Басса–Дарки, методика оцінки типів ставлення до хвороби – особистий опитувальник Бехтеревського інституту (ООБІ). При оцінці соматичного стану враховувалися висновки фахівців суміжних дисциплін – урологів, терапевтів, невропатологів.

Результати дослідження та їх обговорення. Нами сформовано дві групи пацієнтів: основна, пацієнти, які лікувалися методами психотерапії, – 70 осіб, і контрольна – 30 осіб – лікування без психотерапії. За результатами психологічного обстеження по шкалах інтроверсії, нейротизму, тривожності відмічалось зниження нейротизму до помірно вираженого (14 балів) у лікувальній групі і зниження всього на один бал у контрольній групі.

За шкалою депресій середній показник у лікувальній групі зменшився на шість балів і ста-

новив 37 балів. У контрольній групі показник становив 40 балів, відповідно зменшився на три бали.

У лікувальній групі рівень реактивної тривожності знизився на вісім балів, із високо тривожного став помірно тривожним (38 балів).

У контрольній групі рівень реактивної тривожності зменшився на шість балів і також став помірно тривожним (40 балів).

За шкалою особистої тривожності в лікувальній групі рівень тривоги зменшився на 10 балів і став помірно тривожним (45 балів), у контрольній групі рівень тривоги зменшився на шість балів і залишився високо тривожним (49 балів). Якщо в лікувальній групі рівень реактивної і особистої тривожності з високо тривожного знизився до помірно тривожного, що можна розцінювати як покращання, то в контрольній групі рівень особистої тривожності змінився незначно і залишився високо тривожним.

Порівнюючи результати обстеження лікувальної групи і контрольної можна впевнено сказати, що в лікувальній групі знизився рівень нейротизму, депресії і значно знизився рівень тривоги. У контрольній групі також відмічалась тенденція до незначного зниження показників, але значно менше, всього на декілька балів.

Крім того, за результатами дослідження нами виявлені наступні типи психічних розладів, спровокованих СКХ: *гіпернозогнозичні нозогенні реакції – невротичні* – тривожно-фобічні (23 %), іпохондричні (18 %) і *афективні* – астено-депресивні (18 %), депресивно-іпохондричні (14 %). Під час дослідження була виділена група пацієнтів із великою тривалістю та несприятливим перебігом СКХ, в яких виявлено *патохарактерологічний розвиток особистості – гіпернозогнозичний* – за типом іпохондричного невротичного розвитку (12 %), ригідної іпохондрії (10 %) та надцінної “іпохондрії здоров'я” (5 %).

Структура нозогенних реакцій у хворих на сечокам'яну хворобу.

Невротичні нозогенні реакції. Тривожно-фобічні реакції проявлялися страхом і тривожними побоюваннями, пов'язаними з тілесними негараздами, гіпертрофованою оцінкою їх загрози та наслідків, страхом порушення життєво важливих функцій організму і неможливості повної соціальної реабілітації. У пацієнтів переважали астеничні та невротичні скарги: швидка втомлюваність, дратівливість, поганий сон, відчуття тривоги, напруженості, зниження настрою й емоційна лабільність. Виникнення цих відчуттів збігалось з встановленням діагнозу СКХ. Тривожно-фобічні нозогенні реакції збігалися з проявами генералізованої тривоги, танатофобії, побоюваннями безпорадності у зв'язку з розвитком ускладнень СКХ. Відзначена яскрава емоційна лабільність з чіткими загостреннями тривоги та фобічними розладами у зв'язку з очікуванням будь-яких лікувальних та діагностичних процедур (“тривога очікування”). У своїх переживаннях пацієнти

перебільшували значущість симптомом СКХ. Ставлення до хвороби в пацієнтів цієї групи – его-синтонне, яке суб'єктивно сприймалось як сукупність симптомів, загрозливих для життя. Преморбідно ці пацієнти характеризувалися перфекціоністичними рисами, намаганням все тримати під контролем. Тип терапевтичних стосунків – комплаєнтний, залежний, підлеглий.

У клінічній картині пацієнтів з *іпохондричним типом невротичних нозогенних реакцій* синдром невротичної іпохондрії виступав у формі страхів і тривожних побоювань із приводу стану здоров'я і можливостей соціальної реадптації із загостреним самоспостереженням, гіпертрофованою оцінкою загрозливих для здоров'я наслідків захворювання і ретельною реєстрацією найменших ознак тілесних негараздів. Домінували яскравість та образність скарг. При затяжних реакціях формувалися явища ригідної іпохондрії. Ставлення до СКХ – его-синтонне, з тенденцією до пошуку рятівного лікування і значної залежності від думки на хворобу інших людей. Преморбідно в пацієнтів цієї групи виявлялися ананкастні риси особистості. Тип терапевтичних відношень високо комплаєнтний, але пасивний, залежний.

Афективні нозогенні реакції (нозогенні депресії). Психопатологічна структура *нозогенної депресії* визначалася домінуванням *астено-депресивної та депресивно-іпохондричної* симптоматики в особистостей драматичного кластера з акцентуацією на тілесній сфері та схильністю до формування тривожно-іпохондричних реакцій. У ставленні до життя пацієнти відмічали, що останні роки їм все тяжче отримувати задоволення від життя, частіше виникав песимізм. Частина пацієнтів характеризувалася замкнутістю, постійно щось недоговорювали.

У пацієнтів з *астено-депресивним варіантом* нозогенних реакцій відмічалася тривожність, дратівливість, помірне зниження настрою. У більшості пацієнтів була підвищена фіксація на СКХ і соматичному стані. Переважали прояви гіпотимії з тривогою і почуттям безнадії, поганим настроєм, плаксивістю, дратівливістю, порушеннями сну, тривожно-іпохондричною та соматовегетативною симптоматикою, що поєднувалася з астеною, зниженням фізичної активності, алгіями та іншими патологічними тілесними сенсаціями. Вираженість об'єктивних клінічних симптомів у цих хворих збігалася, в основному, з болями, дизуричними та диспепсичними явищами. У більшості пацієнтів ступінь депресивних розладів корелював з наявністю клінічних проявів і тяжкістю СКХ.

Синдром *іпохондричної депресії*, що був зафіксований у 14 % пацієнтів, визначався пригніченістю, почуттям безнадії та надмірно песимістичним сприйняттям хвороби, і супроводжувався іпохондричною фіксацією на можливих наслідках СКХ. Ставлення до хвороби его-синтонне, зі схильністю до сприйняття симптомів

соматичного страждання як загрозливих для життя. Образ хвороби створювався під впливом переживань, пов'язаних із вираженим тілесним дискомфортом. У міру зменшення активності хворобливого процесу відмічена поступова редукція депресивної симптоматики, при якій відзначено депресії легкого та середнього ступеня тяжкості.

В обох типах пацієнтів спостерігалася низька фрустраційна толерантність, але з різними типами реагування – тривожний, депресивний і агресивний. Символічно це відповідає двом типам депресивних переживань: *“камінь на душі”* – почуття вини, меншовартості, невпевненості, яке не відреаговане, не *“виражене назовні”* і *“камінь за пазухою”* – прихована агресія, яка не *“виражена назовні”*, спрямовується на себе і визначає почуття вини і тривоги, а відтак – депресії.

Патохарактерологічні (іпохондричні) розвитки особистості.

Групу з патохарактерологічним іпохондричним розвитком становили 27 пацієнтів з СКХ. У ході дослідження виділено такий іпохондричний розвиток при СКХ: *невротична іпохондрія, ригідна іпохондрія та надцінна “іпохондрія здоров'я”*.

Патохарактерологічний розвиток за типом *невротичної іпохондрії* виявлено в 12 пацієнтів. У преморбідному тлі цих осіб домінували тривожні риси поряд із невротичною акцентуацією в соматопсихічній сфері, вразливістю до проявів соматичних негараздів (інтеркурентні захворювання), чинників зовнішнього середовища (метеоумови та ін.), психогенних впливів поряд зі схильністю до іпохондричного самоконтролю та декомпенсації у зв'язку навіть із незначними загостреннями уролігіазу. Актуалізація іпохондричних проявів у більшості випадків безпосередньо не залежала від ступеня вираженості СКХ. Об'єктивне покращання урологічного статусу на тлі терапії, як правило, не призводило до зниження інтенсивності скарг. У клінічній картині спостерігалася посилення проявів соматичної патології за рахунок соматизованої тривоги (стійка фіксація на хворобі, відчуттях болю, дизуричних явищах).

Поведінка пацієнтів характеризувалася надмірною турботою про здоров'я, схильністю до перебільшення небезпеки СКХ і патологічною активністю у хворобі. Поступово відбувалася деформація життєвого стилю з підпорядкуванням хворобі, яка сприймалася як *“тяжкий хрест”* чи *“мішок з камінням, який треба тягнути на собі з народження”*. Поведінка пацієнтів характеризувалася скерованістю на дотримання *“щадного”* способу життя, на запобігання загострень: суворе дотримання профілактичної дієти, температурного режиму, виключення певних видів діяльності. У періоди відносної стабільності соматичного стану пацієнти ні на день не забували про наявність *“тяжкої хвороби”*, будь-які зміни самопочуття сприймалися в перебільшеній формі, актуалізувалися тривожні побоювання прогресування хвороби.

Таким чином, у генезі патологічного розвитку за типом невротичної іпохондрії, за певної

ролі стресогенних чинників (тривалість СКХ, частота загострень та ін.), тяжкість екзацербаций СКХ безпосередньо не корелювала з вираженістю психопатологічних проявів.

Патохарактерологічні ознаки за типом *ригідної іпохондрії* (10 пацієнтів) визначалися стійкою фіксацією на медичних процедурах із формуванням іпохондричної установки, що супроводжувалася скрупульозно-педантичним дотриманням лікарських рекомендацій, формуванням особливого “щадного” режиму (дієта, жорстка регламентація навантажень, перевага відпочинку над активністю), внаслідок чого спостерігалось зниження професійного стандарту і зміна життєвих стереотипів (зниження якості життя). У вказаній групі пацієнтів спостерігалось також егосинтонне ставлення до хвороби з поступовою інтеграцією хвороби в структуру особистості, зі “зростанням” пацієнтів із СКХ. На перший план виступало раціональне ставлення до своєї хвороби, сприйняття її як звичного і невід’ємного факту повсякденного життя, підпорядкування ритуалізованому стилю життя. Каміння в нирках сприймалося як “поганий компаньйон”, “настирливий друг”. Прийом ліків чи дотримання дієти розцінювалося як “буденність”, певний ритуал, який можна порівняти з прийомом їжі або прийняттям ванни. Чітке дотримання курсів регулярної терапії, профілактичних заходів було пов’язане з раціональною організацією життя за умов хронічного урологічного захворювання. Пацієнти не уявляли свого життя без хвороби і всіх пов’язаних з нею ритуалів.

Змістом надцінного комплексу “*іпохондрії здоров’я*” (п’ять пацієнтів) була перфекціоністська зосередженість на ідеях оздоровлення як традиційними, так і, особливо, нетрадиційними методами, пов’язаних з активними пошуками екзотичних елементів оздоровлення для досягнення ідеального здоров’я. Ідеї подолання хвороби з ліквідацією причин захворювання для досягнення “ідеального” функціонування сечовидільної системи набували домінуючого значення у свідомості пацієнтів. Поступово формувався надцінний іпохондричний симптомокомплекс, що включав іпохондрію здоров’я поряд із синдромом одержимості – прихильність до нетрадиційних методів оздоровлення. Переважала орієнтованість пацієнтів на “підвищення імунітету”, загальне оздоровлення та зміцнення організму, а не на специфічні лікувальні заходи. Незважаючи на покращання урологічного статусу, хворі проводили різноманітні оздоровчі маніпуляції та продовжували спостерігати за своїм станом здоров’я, реєструючи найменші зміни. З часом відбувалося розширення іпохондричної симптоматики: пацієнти проводили “очищення” всього організму, дотримуючись особливої суворої дієти, вдавалися до самолікування, зверталися до нетрадиційних методів (уринотерапії, фітотерапії, лікування в екстрасенса).

Домінували ідеї “повного відновлення за будь-яку ціну”. Пацієнти відчували в собі потенційні можливості “зусиллям волі переломити” хід подій, позитивно вплинути на перебіг хвороби, “модернізувати” лікувальний процес фізичними вправами – “долаючий стиль поведінки” (А. Vag-sky, G. Klerman, 1983). Причиною звернення до лікарів ставали не вираженість симптомів СКХ, а нездатність подолати їх самостійно.

У більшості пацієнтів надцінний патохарактерологічний розвиток редукувався на тлі покращання урологічного статусу.

Таким чином, у генезі патохарактерологічного розвитку за типом надцінної іпохондрії здоров’я мінімальна вираженість СКХ дисоціювала з вираженістю психопатологічних проявів. У даній групі пацієнтів також спостерігалось егосинтонне ставлення до хвороби з поступовою інтеграцією її в структуру особистості.

Відмінність між групами пацієнтів полягала в тому, що пацієнти з патохарактерологічним розвитком за типом невротичної іпохондрії “капітулювали” перед хворобою і “зжилися” з нею (хвороба як друге Я), а пацієнти з “іпохондрією здоров’я” боролися за відновлення здоров’я і не уявляли себе без цієї боротьби.

Висновки

1. На підставі клінічно-психопатологічного дослідження психічного статусу та типів ставлення до хвороби (суб’єктивного переживання) пацієнтів з психічними розладами, спровокованими сечокам’яною хворобою, виявлено, що на формування психічних розладів достовірний вплив мають соціально-психологічні, преморбідні та соматогенні чинники, взаємодія яких визначає головний психопатологічний синдром.

2. Виявлені чинники впливають на формування нозогенних реакцій: стресогенні (клінічна тяжкість проявів сечокам’яної хвороби, частота нападів ниркової коліки, тенденція до погіршення перебігу сечокам’яної хвороби); вираженість суб’єктивних симптомів (біль, дизуричні явища), конституційні (розлади особистості з акцентуацією на проблемах досконалості власного стану здоров’я (перфекціонізм) і сенситивність з фіксацією на сфері інтерперсональних стосунків).

3. Вивчення особливостей психічного статусу та типів ставлення до хвороби дозволяє констатувати у вивченого контингенту пацієнтів наявність нозогенних реакцій та іпохондричного розвитку особистості. Переважали гіпернозогностичні невротичні та афективні реакції. Гіпонозогностичні реакції у вивченого контингенту хворих на сечокам’яну хворобу не виявлені. Характерна низька активність і незрілість психологічних захисних механізмів.

4. Виділено патохарактерологічний розвиток особистості при хронічному перебігу сечокам’яної хвороби – *гіпернозогностичний* – за типом іпохондричного невротичного розвитку, ригідної іпохондрії та надцінної “іпохондрії здоров’я”.

5. На підставі головних симптомокомплексів запропонована клінічна типологія нозогеній при сечокам'яній хворобі з виділенням гіпернозогностичних реакцій: *невротичних* – тривожно-фобичні, іпохондричні та *афективні* – астено-депресивні та депресивно-іпохондричні, що відрізняються як за психопатологічною структурою, так і за сукупністю клінічних ознак.

6. Згідно з запропонованою клінічною типологією нозогеній при сечокам'яній хворобі та виявленні досить низького рівня якості життя ми пропонуємо широке впровадження психотерапії в соматичну медицину і санаторно-курортного лікування, зокрема, що допоможе лікареві знайти потрібні підходи в роботі з пацієнтом, у виборі не тільки оптимальних форм лікування, але й тактиці спілкування з пацієнтом. Такий терапевтичний підхід може стати визначальним для всього терапевтичного процесу.

Література

1. Внутрішня картина сечокам'яної хвороби: метод. рекомендації / укл. Яцюк В.М., Партола С.В., Данилко М.Й., Мироненко О.І., Торба Р.І., Берчук В.С. – Трускавець, 2006. – 17 с.
2. Ворожбит О.Б. Нозогенна реакція як предиктор виникнення депресії у хворих на ХГС (1в генотип HCV) під час ІФН терапії / О.Б. Ворожбит, О.О. Фільц // Гепатологія. – 2010. – № 2. – С. 49-54.
3. Ворожбит О.Б. Частота нозогенної реакції як предиктора виникнення депресії у хворих на ХГС під час ІФН-терапії в залежності від генотипу HCV / О.Б. Ворожбит, О.О. Фільц // Гепатологія. – 2010. – №3. – С. 58-62.
4. Генеалогія, механізми формування, клініка і основні принципи терапії соматоформних розстройств / Б.В. Михайлов, І.Н. Сарвир, В.В. Чугунов, Н.В. Мирошниченко // Мед. исследования. – 2001. – Т. 1, вып. 1. – С. 36-38.
5. Дробіжєв М.Ю. Нозогенные (психогенные) реакции при соматических заболеваниях: автореф. дис. на соиск. учён. степ. д-ра. мед. н.: спец. 14.01.16 «Психиатрия». – М., 2000. – 38 с.
6. К проблеме нозогеній / А.Б. Смудевич, А.О. Филец, И.Г. Гусейнов, Д.В. Дроздов // Ипохондрия и соматоформные расстройства. – М., 1992. – С. 111-123.
7. Онегин А.В. Пограничные психические расстройства у больных мочекаменной болезнью: автореф. дис. на соиск. учён. степ. канд. мед. наук. – Казань, 2001. – 21 с.
8. Психологическая диагностика отношения к болезни: метод. рекомендации / состав. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б., Вукс А.А. – СПб., 2005. – 33 с.
9. Развитие личности при соматических заболеваниях (к проблеме нажитой ипохондрии) / А.Б. Смудевич, Б.А. Волель, В.Э. Медведев [и др.] // Псих. расстройства в общей медицине. – 2008. – Т. 3, № 2. – С. 4-11.
10. Самушия М.А. Нозогенные (психогенные) реакции у женщин со злокачественными опухолями органов репродуктивной системы / М.А. Самушия, Е.А. Мустафина // Псих. расстройства в общей медицине. – 2007. – № 3. – С. 11-16.
11. Семке В.Я. Психиатрия и онкология. Грани соприкосновения / В.Я. Семке // Сибир. вестн. психиатрии и наркол. – 2008. – № 3. – С. 7-12.
12. Клинические и психологические аспекты реакции на болезнь (к проблеме нозогенной) / А.Б. Смудевич, А.Ш. Тхостов, А.Л. Сыркин [и др.] // Ж. невропатол. и психиатрии. – 1997. – № 2. – С. 4-9.
13. Смудевич А.Б. Психопатология личности и коморбидные расстройства / А.Б. Смудевич. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 206 с.
14. Сова С.Г. Тривожно-депресивные состояния в общей-медицинской практике/ С.Г. Сова // Ліки України. – 2010. – № 2. – С. 95-99.
15. Харчук Е.В. Отношение к болезни у пациентов с сочетанием параноидной шизофрении и гипертонической болезни / Е.В. Харчук // Укр. мед. часопис. – 2013. – № 3. – С. 95-97.
16. Чабан О.С. Ситуаційна соціокультуральна тривога: сучасні провокації та їх психосоматичні розв'язання / О.С. Чабан, О.О. Хаустова, О.Ю. Жабенко // Нейроновс. – 2010. – № 4. – С. 10-15.
17. Irritable bowel syndrome – a multifactorial disease in children and adults / S. Blomhoff, T.H. Diseth, M.B. Jacobsen, M. Vatn // Tidsskr. Nor. Laegeforen. – 2002. – May 10, B. 122. – S. 1213-1217.
18. Mense S. Pathophysiology of low back pain and transition to the chronic state – experimental data and new concepts / S. Mense // Schmerz. – 2001. – Vol. 15. – P. 413-417.
19. Barsky A.J. Overview: hypochondriasis, bodily complaints, and somatic styles / A.J. Barsky, G.I. Klerman // Am. J. Psychiatry. – 1983. – Vol. 140. – P. 273-283.
20. Cloninger C.R. A systematic method for clinical description and classification of personality validity / C.R. Cloninger // Arch. Gen. Psychiat. – 1987. – Vol. 44. – P. 573-578.

ТИПОЛОГІЯ НОЗОГЕННИХ РЕАКЦІЙ ПРИ МОЧЕКАМЕННОЇ БОЛЕЗНИ

А.О. Фільц, А.І. Мироненко, Х.Р. Богута, О.С. Фітькало, Р.В. Кечур, М.І. Данилко

Резюме. В даній статті представлені дослідження реакцій і типів отношения к болезнi у больних мочекаменной болезнью. На основанні клініко-психопатологічного дослідження репрезентативної групи (100 больних), були описані феноменологічні закономірності проявлених і предложена клінічна типологія нозогенних реакцій і патохарактерологічного розвитку личности в даній групі пацієнтів, а также виявлені основні стрессогенні фактори, впливаючі на розвиток нозогенних реакцій і патохарактерологічного розвитку личности. Виявлено преобладання гіпернозогностических невротических (тревожно-фобическіє, іпохондрическіє, нарциссическіє) і афективних (астено-депресивніє і депресивно-іпохондрическіє) нозогенних реакцій. На формування психических розстройств достовірне впливає іменю соціально-психологіческіє, преморбідніє і соматогенніє фактори, взаємодіяє котрих определяє основної психопатологіческіє синдром.

Ключеві слова: нозогенніє реакції, мочекаменная болезнь, отношение к болезнi, психосоматика, психопатология, патохарактерологіческіє розвиток.

THE TYPOLOGY OF NOSOGENIC REACTIONS IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS

A.O. Filts, A.I. Mironenko, Ch.R. Bohuta, O.S. Fitkalo, R.V. Kechur, M.Y. Danylko

Abstract. The study of reactions and types of the patients with chronic renal disease (urolithiasis) in relation to their attitude to the illness is presented in the article. Phenomenological features and clinical typology of nosogenic reactions and

pathologic personality formations have been described in the given contingent of patients as well as main stress factors that influence the development of nosogenic reactions and pathologic personality formations. On the basis of a clinical psychopathologic study of a representative group (100 people) manifestations of phenomenological characteristics have been described, clinical typology of nosogenic reactions and pathological characteristics in the development of a personality in the group of patients has been suggested. The main stressors, affecting nosogenic reactions development and pathologic development of a personality, have been revealed. The prevalence of hypernosognostic neurotic (anxiety-phobic, hypochondriac, narcissistic) and affective (astheno-depressing and depressing hypochondriac) nosogenic reactions is found. Socio-psychological, premorbid and somatogenic factors influence the development of mental disorders and these factors interaction defines the main psychopathologic syndrome.

Key words: nosogenic reactions, urolithiasis, coping with chronic disease, psychosomatics, psychopathology, pathologic personality formation.

Danylo Halytsky National Medical University (Lviv),
«Almaz» Health Resort (Truskavets, Lviv Region)

Рецензент – доц. Н.С. Карвацька

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 163-168

Надійшла до редакції 09.09.2013 року

© О.О. Фільц, О.І. Мироненко, Х.Р. Богута, О.С. Фітькало, Р.В. Кечур, М.Й. Данилко, 2013

УДК 616831-005.1-005.4

*В.І. Цимбалюк, * В.В. Колесник, * А.С. Забірник**, І.І. Торяник ****

ЗАСТОСУВАННЯ БІОДЕГРАДУЮЧОГО СУБСТРАТУ ДЛЯ ІНТРАКРАНІАЛЬНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ АВТОЛОГІЧНИХ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПРИ МОДЕЛЬОВАНОМУ ЦЕРЕБРАЛЬНОМУ ІШЕМІЧНОМУ ЕМБОЛІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ У ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова АМН України», м. Київ*
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, ТОВ «Вірола», м. Харків**
ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова АМН України», м. Харків***

Резюме. У роботі представлені дані щодо створення та застосування біодеградуючого субстрату для трансплантації аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин (АМСК) при церебральному ішемічному емболічному інсульті в експерименті на щурах лінії Вістар. Пояснено, що структура біодеградуючого субстрату пластична, має фібринову природу, не спричиняє змін у будові АМСК, нейронів, глії, мікросудин.

Зазначається, що цей факт забезпечує ефективну, термінову, зручну трансплантацію клітин до ішемічного/інфарктного вогнища в інтракраніальний спосіб.

Ключові слова: біодеградуючий субстрат, аутологічні мезенхімальні стовбурові клітини, трансплантація, модельований церебральний ішемічний емболічний інсульт, самці щурів лінії Вістар.

Вступ. Останнім часом великого значення в неврології та нейрохірургії набуває застосування клітинної трансплантації [2, 6, 9]. Найбільш вживаним матеріалом є стовбурові клітини (зокрема, мезенхімальні аутологічні). Їхня ефективність у стимуляції відновних реакцій, що відбуваються на тлі деструктивно-дегенеративних процесів некрозу? безсумнівна [1, 12, 13]. Однак механізми реалізації цілої низки ефектів, найбільш сприйнятні способи уведення останніх, специфіка вибору експозиційних строків на сьогоднішній день вивчені недостатньо [3, 11]. Потребують подальшого вдосконалення процедурні моменти трансплантації клітин *in vivo* [4, 8]. Триває пошук найбільш оптимальних (комплементарних по відношенню до стовбурових клітин і тканини реципієнта, простих у виготовленні, доступних за ціною) біологічних субстанцій – носіїв клітинного матеріалу.

Мета дослідження. В експерименті на щурах лінії Вістар вивчити ефективність застосування біодеградуючого субстрату для інтракраніального способу трансплантації аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин (АМСК) при церебральному ішемічному емболічному інсульті.

Матеріал і методи. Матеріалом експериментального дослідження послуговували самці щурів лінії Вістар (n=62), 3-місячного віку, масою тіла 160-175 г, що утримувалися за стандартних умов виварію. З метою отримання моделі церебрального ішемічного інсульту в піддослідних тварин застосовували емболію колатеральних гілок загальної сонної артерії в одній із півкуль головного мозку [4]. Щурів наркотизували кетаміном інтраперитоніально: із розрахунку 125 мг на кг маси тіла тварини. Заявлений спосіб отримання моделі ішемічного інсульту шляхом емболізації колатеральних судин частками зависі сульфату барію

(II) надавав гарантованого вимкнення магістрального та колатерального кровопостачання відповідної півкулі головного мозку. Вищезазначені заходи стосувалися тварин, що увійшли до групи з модельованим церебральним ішемічним емболічним інсультом (n=20) та групи лінійних щурів (n=20), із застосуванням інтракраніального способу трансплантації автологічних стовбурових мезенхімальних клітин [5]. Третю групу (n=12) складали псевдооперовані особини. Четверта група (n=10) утворювалась інтактними (контрольними) щурами. Тварин виводили із експерименту шляхом передозування кетамінового наркозу на першу, третю, чотирнадцяту доби дослідження.

Постмортально досліджували сіру та білу речовини головного мозку, його оболонки, судини. Шматочки органів фіксували 24 години у 12 % розчині формаліну на фосфатному буфері (рН=7,0-7,2) при t=18-20⁰С. Зневоднювали методом проведення матеріалу через систему розчинів етилових спиртів, заливали у смоли. Препарати різали за допомогою санного мікротома. Отримані зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином, імпрегнацією сріблом. Для мікроскопічного аналізу матеріалу застосовували оптичну систему мікроскопа ЛОМО (x200; x400; x 600; x1350). Результати чітко фіксували у стандартні картки морфологічного дослідження. Статистичну обробку отриманих цифрових даних проводили із застосуванням пакета програм «Statistica».

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті дослідження встановлено, що трансплантація АМСК інтракраніальним способом із застосуванням біодеградуючого субстрату виявилась ефективною. Сам субстрат був доволі пластичним, не спричиняв змін у структурі АМСК, нейронів кори головного мозку, клітин глії, мікросудин.

Характеристика біодеградуючого субстрату. За його основу взято сформований у стерильних умовах фібриновий конгломерат (фібринова плівка) бажаної форми та об'єму. Процес отримання останнього базувався на класичних фізіологічних механізмах. Враховуючи той факт, що

фібрин є основною структурною складовою тромбу, його отримували із розчиненого в плазмі крові попередника-фібриногену шляхом взаємодії останнього із ферментом-тромбіном. Процес нараховував декілька стадій. На першій стадії в результаті протеолітичної дії тромбіну на фібриноген отримували «активованій фібриноген». Наступна стадія утворення фібрину полягала в утворенні згустку крові. З цією метою у стерильну скляну пробірку (V=10 мл), фірми Sigma відбирали 1 мл крові дослідної тварини, додавали 0,5 мл тромбіну та утримували в термостаті при температурі 37⁰ С протягом 6 годин, за цим центрифугували (5000 обертів/хв). У разі наявності клінічних ознак інсульту використовували умови природного згортання крові. Перетворення фібриногену у фібрин супроводжувалося утворенням двох типів згустків: розчинних та нерозчинних у 1% розчині монохлороцетової кислоти; залежно від умов середовища: мутні (грубі) та прозорі (тонкі) згустки. У роботі застосовували фібринову плівку центрифугату, що містила нерозчинні, мутні (грубі) згустки. Зазначені переваги пояснювались: можливостями формування останніх без додаткових затрат, у природних умовах організму тварини та здатністю грубих згустків до легкого віджиму від плазми крові, швидкої ретракції, міцністю. Отриману фібринову плівку обережно здимали з поверхні рідини, вносили до ємностей із культурального середовища (КС) та застосовували в подальшому як матеріал для утримання АМСК на поверхню головного мозку в разі інтракраніального способу уведення останніх [3, 6].

Морфологічний аналіз ефективності застосування біодеградуючого субстрату як матеріалу, що забезпечував фіксацію та доставку АМСК до locus morbi проводили на 3-14-ту доби експерименту, відтерміноване спостереження відбувалося за методологічним алгоритмом [7]. На 3-тю добу після інтракраніального уведення АМСК на зрізах, що стосувалися правої півкулі, виявлені ознаки постішемічної мультифокальної енцефалопатії. На поверхні півкулі зосереджена багаточисельна група малодиференційованих клі-

Таблиця

Співвідношення морфометричних показників та їх статистичних параметрів у експериментальних групах тварин упродовж різного експозиційного періоду

Морфометричні показники	Статистичні параметри (мм ³ /15 мм ²)								
	Інтактний контроль			Ішемічний інсульт			Ішемічний інсульт та інтракраніальне уведення АМСК		
Експозиційний період	3-тя доба	7-ма доба	14-та доба	3-тя доба	7-ма доба	14-та доба	3-тя доба	7-ма доба	14-та доба
Кількість судин	32,0± 1,1	32,1± 1,1	32,1± 1,1	16,5± 1,1	9,8± 0,7	11,4± 1,1	20,1± 1,2	22,0± 1,2	26,2± 1,2
Об'єм гліальних кіст	-	-	-	11,3± 0,7	19,0± 1,1	26,2± 1,3	14,0± 1,1	12,0± 1,1	9,8± 0,7
Об'єм сполучнотканинного рубця	-	-	-	10,4± 0,9	14,3± 0,9	17,1± 1,1	8,7± 0,7	10,1± 0,9	11,2± 1,1

тин, у вигляді конуса, що заходить у білу речовину головного мозку. Клітини мали круглу форму, велике ядро та малооб'ємну цитоплазму. На відміченому тлі змін чітко визначалися малі за розміром, обмуровані судини, що були оточені псевдокістами. Аналіз кріостатних зрізів продемонстрував наявність груп люмінесцентно виразних клітин, зосереджених навколо центральних ділянок псевдокіст. На 7-му добу спостереження у тварин реєстрували (гістологічні препарати, забарвлені гематоксилином та еозином) пласт стовбурових клітин (дорсолатеральна поверхня правої півкулі, від першого-другого шару кори вглибину). Морфологічний аналіз виявлених клітин свідчив на користь ядерного поліморфізму стовбурових клітин. Дослідження препаратів кори головного мозку засобами люмінесцентної мікроскопії продемонструвало дифузний характер світіння, «ланцюжки» люмофільних клітин (були добре помітні на збільшенні: $\times 600$, $\times 1350$). Вочевидь визначені люмофільні структури являли собою клітини та їх відростки [10]. Щільні синаптичні контакти, що формувались у разі застосування трансплантації АМСК інтракраніальним способом та були зафіксовані при морфологічному аналізі препаратів за умов великого збільшення, свідчили на користь синаптогенезу [14]. Через два тижні після інтракраніального уведення АМСК спостерігалось подальше їхнє проникнення в товщу ураженої ішемією ділянки кори мозку. Показники, що стосувалися кількості кровеносних судин становили $26,2 \pm 1,2$; об'єм гліальних кіст поступово знижувався, сформованого гліосполучнотканинного рубця зростає. Морфометричні дані, що відповідали дослідженим показникам за умов ішемічного інсульту (кількість мікросудин у полі зору, об'єм гліальних кіст, гліосполучнотканинного рубця) вірогідно відрізнялись, майже в 1,2-1,5, у деяких спостереженнях – в 1,8 разів (розбіжності вірогідні при $p > 0,05$) від експериментальних (інтракраніальне уведення АМСК). Гістологічні та морфометричні показники інтактного контролю чітко відповідали даним статеві-вікової норми, свідчили на користь відсутності гліальних кіст, гліосполучнотканинного рубця, наявності розгалуженої системи мікросудин. Детальні числові викладки щодо статистичних показників представлені в таблиці.

Висновок

Отриманий біодеградуєчий субстрат мав фібринову природу, виявився пластичним, добре адсорбував на собі клітинний матеріал (АМСК), характеризувався високим ретракційним потенціалом, стрімкою розчинністю у біологічному середовищі/рідині (спинномозкова, кров, лімфа), забезпечував безпосередню доставку клітин до locus morbi в ураженій півкулі.

Перспективи подальших досліджень полягають у застосуванні біодеградуєчого субстрату як

зручного матеріалу для трансплантації клітин (у тому числі АМСК) оперативним шляхом *in vivo*.

Література

1. Активация экспрессии мозгового нейротрофического фактора в зоне имплантации аллогенных и ксеногенных стволовых (прогениторных) клеток нервной ткани у крыс с ишемическим корковым инсультом / В.П. Чехонин, С.В. Лебедев, А.И. Волков [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2010. – № 4. – С. 195-198.
2. Возможности применения клеточной терапии при лечении ишемического инсульта в эксперименте / И.Б. Соколова, Н.Н. Зинькова, А.А. Библибина [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – № 4. – С. 54-62.
3. Колесник В.В. Сравнительная картина морфологических изменений в веществе головного мозга крыс линии Вистар с моделированным ишемическим инсультом и различными способами введения аутологических мезенхимальных стволовых клеток / В.В. Колесник // Укр. мед. альманах. – 2012. – № 5. – С. 131-133.
4. Пат. 5380 Україна, МПК G 09 B23/28 (2006.01). Спосіб моделювання гострого ішемічного церебрального інсульту у щурів / Цимбалюк В.І., Колесник В.В., Микулиньський Ю.Ю., Забірник А.С., Панібратцева С.Г.; власник Харківська медична академія післядипломної освіти (ХМАПО) – № у 2010 02736; заявл. 11.03. 10; опубл. 27.09. 10, Бюл. № 18.
5. Пат. 79143 Україна, МПК G 09 B23/28(2006.01). Спосіб лікування модельованого ішемічного інсульту головного мозку у щурів/ Колесник В.В., Забірник А.С., Цимбалюк В.І., Омельченко О.А., Панібратцева С.Г., Торяник І.І.; власник Харківська медична академія післядипломної освіти (ХМАПО). – № у 2012 12474; заявл. 01.11.12; опубл. 10. 04. 2013, Бюл. № 7.
6. Стволовые клетки: проблемы контроля, безопасности, разработки и применения / Н. Бунятян, А. Яворский, В. Ряженев [и др.] // Врач. – 2009. – № 6. – С. 2-5.
7. Терапия ишемического инсульта головного мозга у крыс с помощью мезенхимных стволовых клеток / Н.Н. Зинькова, Е.Г. Гилерович, И.Б. Соколова [и др.] // Цитология. – 2007. – № 7. – С. 566-575.
8. Торяник И.И. Унифицированный подход к созданию модели ишемического инсульта головного мозга в эксперименте на крысах линии Вистар / И.И. Торяник, В.В. Колесник // Актуал. пробл. сучасної мед. – 2010. – № 4. – С. 155-159.
9. Цымбалюк В.И. Нейрогенные стволовые клетки: между прошлым и будущим / В.И. Цымбалюк, В.В. Медведев // Лекарь. – 2008. – № 7. – С. 36-42.
10. Barkho B.Z. Adult neural stem cells: response to stroke injury and potential for therapeutic applications / B.Z. Barkho, X. Zhao // Cell Res. Ther. – 2011. – Vol. 6. – P. 327-338.
11. Clinical studies in stem cells transplantation for stroke: a review / A. Bersano, E. Ballabio, S. Lanfranchi [et al.] // Current Vascular Pharmacology. – 2010. – Vol. 8. – P. 29-34.
12. Maikos J.T. Mechanical properties of dura mater from the rat brain and spinal cord / J.T. Maikos, R.A. Elias, D.I. Shreiber // Neurotrauma. – 2008. – Vol. 25. – P. 38-51.
13. Treatment of stroke in rat with intracarotid administration of marrow stromal cells / Y. Li, J. Chen, L. Wang [et al.] // Neurology. – 2001. – Vol. 56. – P. 1666-1672.
14. Xiong Y. Angiogenesis, neurogenesis and brain recovery of function follow injury / Y. Xiong, A. Mahood, M. Choop // Curr. Opin. Invest. Drugs. – 2010. – Vol. 11. – P. 298-308.

**ПРИМЕНЕНИЕ БИОДЕГРАДИРУЮЩЕГО СУБСТРАТА ДЛЯ ИНТРАКРАНИАЛЬНОЙ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧЕСКИХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК ПРИ МОДЕЛИРОВАННОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ИШЕМИЧЕСКОМ
ЭМБОЛИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ У КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР**

В.И. Цымбалюк, В.В. Колесник*, А.С. Забирник**, И.И. Торяник****

Резюме. В работе представлены данные, касающиеся создания, использования биodeградирующего субстрата для трансплантации аутологических мезенхимальных стволовых клеток (АМСК) при церебральном ишемическом эмболическом инсульте в эксперименте на крысах линии Вистар. Поясняется, что структура биodeградирующего субстрата пластична, имеет фибриновую природу, не вызывает изменений в строении АМСК, нейронов, глии, микрососудов. Указывается, что этот факт обеспечивает эффективную, быструю, удобную трансплантацию клеток к ишемическому/инфарктному очагу интракраниальным способом.

Ключевые слова: биodeградирующий субстрат, аутологические мезенхимальные стволовые клетки (АМСК), трансплантация, моделированный церебральный ишемический эмболический инсульт, самцы крысы линии Вистар.

**USE OF BIODEGRADABLE SUBSTRATE FOR AN INTRACRANIAL TRANSPLANTATION
OF THE AUTOLOGICAL MESENCHYMAL STEM CELLS (AMSC) WHILE SIMULATING
CEREBRAL ISCHEMIC EMBOLIC STROKE IN WISTAR RATS**

V.I. Tsybaliuk, V.V. Kolesnyk*, A.S. Zahirnyk**, I.I. Torianyk****

Abstract. The article presents data about production and use of biodegradable substrate for transplantation of autological mesenchymal stem cells (AMSC) in cerebral ischemic embolic stroke during an experiment with Wistar rats. It has been explained that the structure of a biodegradable substrate is flexible and fibrinous by nature; it does not evoke any changes in the AMSC, neurons, glial cells and micro vessels structure. This fact provides an effective, fast, comfortable cell transplantation to ischemic/infarctical focus by means of an intracranial method.

Key words: biodegradable substrate, autological mesenchymal stem cells (AMSC), transplantation, simulated cerebral ischemic embolic stroke, male Wistar rats.

*SU "A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery of AMS of Ukraine" (Kyiv)

**V.N. Karazin Kharkiv National University, LTD "Virola" (Kharkiv)

***SU "I.I. Mechnykov Institute of Microbiology and Immunology of AMS of Ukraine" (Kharkiv)

Рецензент – проф. В.М. Пашковський

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 168-171

Надійшла до редакції 21.10.2013 року

Наукові повідомлення

УДК 340.6:616-008.8

Б.В. Михайличенко

ОСОБЛИВОСТІ ДОБОРУ ЛОКУСНОЇ ПАНЕЛІ ДНК ПРИ ПРОВЕДЕННІ СУДОВО-МЕДИЧНИХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ В УКРАЇНІ

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

Резюме. В оглядовій статті розглянуто питання щодо уніфікації в Україні діагностичної локусної панелі ДНК при проведенні судово-медичних молекулярно-

генетичних досліджень з європейською стандартною панеллю, рекомендованою ENFSI.

Ключові слова: локусна панель ДНК, молекулярно-генетичне дослідження, судово-медична експертиза.

Новим кроком у судово-медичній експертизі речових доказів біологічного походження є молекулярно-генетичні дослідження, які мають більший потенціал, ніж звичайні судово-імунологічні дослідження [3].

Загально відомо, що одним із найважливіших завдань при проведенні молекулярно-генетичних досліджень, є вирішення питання про приналежність біологічного об'єкта певній особі. Враховуючи наведене, використання молекулярно-генетичних маркерів мають мати відповідну регламентацію, яка б дозволила надавати можливість формування міжлабораторної бази даних ДНК-аналізу, її інтеграцію із закордонними базами, можливість проведення повторних судово-медичних експертиз одних і тих самих зразків в інших лабораторіях бюро судово-медичної експертизи.

Сучасний стан науки дозволяє використовувати гіперваріабельні ділянки ДНК, що мають назву локусів, і яких відкрито в геномі людини в значній кількості, для потреб судочинства [1]. Гіперваріабельність локусів вказує, що по кожному локусу в популяції наявні різні варіанти алелів, і тому люди різняться між собою. Це дає можливість їх використовувати для судово-медичних цілей – ідентифікації особи, встановлення належності біологічних об'єктів певній особі, а також визначати ймовірність батьківства.

У таких експертизах проводять дослідження ядерної автосомальної ДНК, мітохондріальної ДНК та статевих X- та Y- хромосом.

Однак можливості проведення ідентифікаційної процедури за локусами ДНК різного походження не є однаковими, у зв'язку з чим, найпоширенішим у судово-медичній практиці є використання мікросателітів ДНК - STR (short tandem repeat) локусів, які є досить розповсюдженими у геномі людини.

Невеликі розміри STR локусів дають більше шансів провести ДНК- дослідження, особливо для зразків, які мають мінімальні кількості ДНК або деградовану ДНК. Профіль ДНК може бути з'ясований навіть при судово-медичному дослідженні таких об'єктів, як відбитки пальців, слина,

плями поту, за умов, якщо в них наявні клітини з ядрами або фрагменти ДНК.

У багатьох країнах законодавчо закріплені стандарти – локусні панелі ДНК, які використовуються із судово-медичною метою при виконанні молекулярно-генетичних експертиз. Так, у США – це система CODIS – (Combined DNA Indexing System), до якої входить 13 мікросателітних локусів ДНК та локус для визначення статевої приналежності: D3S1358, D5S818, D7S820, D8S1179, D13S317, D16S539, D18S51, D21S11, FGA, TH01, vWA, TROX, CSF1PO та Amelogenin.

Діагностична панель Interpol має вісім мікросателітних локусів ДНК, серед яких D3S1358, D8S1179, D18S51, D21S11, FGA, TH01, vWA та Amelogenin. У Латинській Америці GITAG (Grupo Iberoamericano de Trabajo en Analisis de DNA) рекомендовано шість мікросателітних локусів ДНК.

На теренах об'єднаної Європи [4] робочою групою European Network of Forensic Science Institutes (ENFSI) з ДНК – досліджень рекомендована діагностична локусна панель, яка у своєму складі має такі 13 мікросателітів, як: D1S1656, D2S441, D3S1358, D8S1179, D10S1248, D12S391, D18S51, D21S11, D22S1045, FGA, TH01, vWA та Amelogenin. У 2009 р. ця локусна панель була затверджена Council of the European Union як стандартна. Рекомендації ENFSI мають дотримуватися відповідні судові лабораторії, в яких проводять ДНК-дослідження. Останнім часом ENFSI для проведення молекулярно-генетичних досліджень рекомендує до стандартної локусної панелі ДНК додавати ще локуси D2S1338, D16S539, D19S433 та SE 33.

За аналізом, проведеним ENFSI, серед 43 європейських країн система CODIS використовується у 22 країнах, свої діагностичні панельні системи використовують 12 країн, а для 9 країн, серед яких і Україна, дані невідомі.

Аналізуючи використання локусів ДНК для проведення молекулярно-генетичних досліджень судово-медичного характеру в Україні, необхідно зазначити, що єдина локусна панель, за якою мають проводитися судово-медичні експертизи, нормативними документами не закріплена. З 90-х ро-

ків, коли в судово-медичній практиці почали проводити молекулярно-генетичні дослідження, використовували цілу низку різних локусів, добір яких був зумовлений можливостями їх придбання. Так, судово-медичні експертизи проводили з використанням локусів ДНК ТАПОТЛП (Росія), діагностичних панелей Promega та Applied Biosystems (USA). Судово-медичні експертизи проводили навіть з використанням локусів У-хромосоми. Під час проведення розрахунків використовували такі частоти алелів, які були отримані виробником діагностичної панелі. Ці частоти не відповідали популяції України, а офіційна рекомендація щодо їх використання в Україні була відсутня.

Лише у 2001 р. [1] було опубліковано ґрунтовне молекулярно-генетичне дослідження та рекомендовано для судово-медичних експертних цілей використовувати панель, яка складається із мікросателітів (D6S366, TH01, CD4, CYAR04, F13A01, F13B, CSF1PO, FESFPS, TROX, HPRTB, D19S253, SE33, LPL, vWA, PAH-STR, vWF) та мінісателітів (D1S80, D1S111, IgH, RB1, ApoB, D17S5, D6S366). Автором були проведені також і популяційні дослідження, що дозволило з'ясувати частоту зустрічальності алелів в українській популяції для досліджених ним локусів ДНК.

Таке різноманіття діагностичних локусів ДНК зумовило неможливість проведення оцінки вірогідності результатів молекулярно-генетичних досліджень та утворення єдиної бази даних ДНК-типування.

У 2012 р. [2] було рекомендовано під час ДНК-досліджень використовувати такі STR локуси, як FGA, D18S51, D2S1338, D19S433, TROX, D8S1179, CSF1PO, D16S539, TH01, VWA, D5S818, D3S1358, D13S317, D7S820, D21S11, які входять до діагностичної панелі AmpFISTR®Identifiler (Applied Biosystems, USA).

Порівнюючи стандартну локусну панель ДНК, яка рекомендована ENFSI для використання на те-

ренах об'єднаної Європи, із діагностичною локусною панеллю AmpFISTR®Identifiler (Applied Biosystems, USA), видно, що вони різняться за низкою локусів: D1S1656, D2S441, D5S818, D7S820, D10S1248, D12S391, D13S317, D22S1045, TROX, CSF1PO. Крім того, залишилося не вирішеним питання про частоту зустрічальності алелів для цих локусів ДНК в українській популяції.

Зважаючи на те, що Україна прагне вступити до об'єднаної Європи, на теренах якої ENFSI рекомендовано для молекулярно-генетичних досліджень використовувати відповідну стандартну діагностичну панель локусів ДНК, перед судово-медичною службою нашої держави постає завдання імплементації цієї діагностичної панелі ДНК в практику роботи бюро судово-медичної експертизи.

Висновок

Застосування єдиної діагностичної панелі локусів ДНК як в Україні, так і в Європі, дозволить контролювати якість молекулярно-генетичних досліджень відповідно до європейських вимог, проводити повторні судово-медичні експертизи одних і тих же об'єктів у різних експертних установах та, що є найважливішим, сформувати загальну базу ДНК для України, яка матиме можливість бути зіставленою із ДНК-банком європейських даних.

Література

1. Використання аналізу ДНК у судово-медичних експертизах / Н.С. Кожухова, Г.Ф. Кривда, Ю.М. Сиволап [та ін.]. – Одеса, 2001. – 92с.
2. Використання ДНК-аналізу у судово-медичних експертизах речових доказів та експертизах спірного батьківства (материнства, підміни дітей). Методичні рекомендації. – К., 2012. – 28с.
3. Кривда Г.Ф. Ефективність ПЛР-аналізу порівняно з традиційними методами ідентифікації особи / Г.Ф. Кривда // Вісн. мор. мед. – 2002. – № 4. – С. 53-58.
4. DNA-database management: review and recommendations. – ENFSI DNA Working Group. – 2012. – 82 р.

ОСОБЕННОСТЬ ВЫБОРА ЛОКУСНОЙ ПАНЕЛИ ДНК ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В УКРАИНЕ

Б.В. Михайличенко

Резюме. В обзорной статье рассмотрена необходимость унификации в Украине диагностической локусной панели ДНК при проведении судебно-медицинских молекулярно-генетических исследований с европейским стандартом, рекомендованным ENFSI.

Ключевые слова: локусная панель ДНК, молекулярно-генетическое исследование, судебно-медицинская экспертиза.

PECULIARITIES OF CHOICE OF DNA LOCI PANEL DURING FORENSIC MEDICAL MOLECULAR-GENETICS INVESTIGATIONS IN UKRAINE

B.V. Mykhailychenko

Abstract. The peculiarities of choice of DNA loci panel for molecular-genetics investigations in forensic medical practice in Ukraine are observed. It indicates the necessity of using a standard European loci panel recommended by ENFSI.

Key words: DNA loci panel, molecular-genetics investigation, forensic medical examination.

O.O. Bohomolets National Medical University (Kyiv)

Рецензент – проф. В.Т. Бачинський

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 172-173

Надійшла до редакції 18.10.2013 року

Наукові огляди

УДК 616.12-009.72+616.127-005.8]:612.13-07:615.03

І.В. Бачинська

ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ – АКТУАЛЬНІСТЬ, ПОШИРЕНІСТЬ, ВПЛИВ НА ІНВАЛІДИЗАЦІЮ ТА СМЕРТНІСТЬ. ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ – ДОМІНАНТНА ПРОБЛЕМА СУЧАСНОСТІ: СТАТИСТИЧНІ ФАКТИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Ішемічна хвороба серця залишається лідером серед причин смерті у світі, в Європі серцево-судинна патологія зумовлює близько 40 % усіх смертей осіб віком до 75 років, а раптова зупинка серця відпові-

дальна за більш, ніж 60 % смертей дорослих від коронарної хвороби серця.

Ключові слова: нейрогуморальні, гемодинамічні, циркадіанні та психосоматичні детермінанти, хроноритміка, гострі коронарні катастрофи.

Важливою подією кінця 2010 року в лікуванні гострого коронарного синдрому (ГКС) є визначення європейського ставлення до питань реанімації в кардіології, що базується на новітніх рекомендаціях із ресуситації [1].

Згідно з представленими в «Statistical Fact Sheet – Populations 2007 Update» даними, 17,7 млн людей щорічно вмирає у світі від серцево-судинних захворювань (ССЗ), як мінімум 20 млн пацієнтів переносять серцеві напади й інсульт щороку [2]. В Європі страждають від стенокардії 20.000-40.000 осіб на 1 млн населення, від ССЗ щорічно вмирає 4,35 млн і 1,9 млн в Євроспільноті. Згідно з даними Американської асоціації серця та аналізу «Heart Disease and Stroke Statistics – 2010 Update», один із трьох американців має більш одного ССЗ, коронарна хвороба серця (КХС) реєструється у 16.800.000, стенокардія – у 9.800.000, підвищений артеріальний тиск (АТ) – у 73.600.000, інфаркт міокарда (ІМ) – у 7.900.000. Щорічно в США відбувається 1,57 млн госпіталізацій за розвитку ГКС, серцевої недостатності (СН) – у 5.700.000, інсульту – у 6.500.000 пацієнтів, кожні 38 с вмирає один американець, а кардіоваскулярна смерть відповідає за один із 2,9 випадків, в тому числі КХС – за один із шести випадку, СН – за один із 8,6 випадку. Кожні 7 хв один канадець вмирає від ССЗ. В Україні 11,7 млн – хворі на АГ та 8,5 млн – на ішемічну хворобу серця (ІХС), смертність від ІХС в Україні у 2–3 рази вища, ніж в Європі. Всі ці пацієнти потребують системної антикоагулянтної, антитромбоцитарної, антиагрегантної терапії, що в розподілі діагностів припадає, у першу чергу, на випадки ГКС, лікування ІХС за стабільної стенокардії, ІМ при гострому та віддаленому етапі за ремоделювання серця з утворенням постінфарктного кардіосклерозу, з метою профілактики тромбозів, у тому числі тромбоемболій легеневої артерії, тромботичних ускладнень гіпертонічної хвороби (ГХ) тощо.

Сучасний розподіл ГКС на прикладі 31.982 пацієнтів у 184 госпіталях у 25 країнах у межах The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) свідчить, що STEMI діагностований у 30 % випадків, ST-неелевований ІМ (NSTEMI) – у 31 %, нестабільна стенокардія – у 26 %, інші кардіальні/некардіальні діагнози – ще у 12 % випадків у розподілі середнього віку 65 років, при цьому – 24 % >75 років і 33 % жінок [3].

Одним із найвідоміших реєстрів визнано скандинавську групу (Nordic database systems), який свідчить про зростання інтенсивності госпіталізації за гострого ІМ на 14 % [4].

Госпітальна летальність при STEMI коливається в межах 7-10 %, для NSTEMI – біля 5 % згідно з даними реєстрів гострого інфаркту міокарда (ГІМ), а в окремих дослідженнях – Strong Heart Study – і сьогодні залишається високою (17 %) [5]. Отже, постає питання наскільки дані реєстрів відповідають реальності сучасної кардіології – при цьому автори визнають вплив селективності і моніторингу на отримані результати, зазначаючи вплив шлуночкових порушень ритму, кардіогенного шоку, кількості відведень зі змінами сегмента ST, роль біомаркерів, стану скоротливості міокарда і власне фракції викиду тощо [6].

Скандинавська група реєстрів також активно оперує показниками смертності, що є одним з основних факторів впливу за створення реєстрів. Так, 20-річне дослідження річної смертності при проведенні Swedish National Hospital Discharge Register серед 378,454 пацієнтів, з яких у 235,855 – виявлено нез'ясований біль у грудях і ще в 142,599 – стенокардія [7] дозволяє визначити зменшення стандартизованого показника річної смертності для нез'ясованого болю в грудях у чоловіків (з 2,19 % до 1,45 %) і жінок (з 1,85 % до 0,91 %), для стенокардії – відповідно з 6,50 % до 2,49 % і з 4,80 % до 1,68 %. У той же час розвиток скандинавських реєстрів дозволяє спрогнозувати й високу ймовірність поєднання ГІМ і інсу-

льту [8], що дорівнює для ІМ кумулятивну інцидентність при 10-річному спостереженні 25,0/100 (95 % ДІ, 19,5-31,5). Ще один шведський реєстр RIKS-HIA (Swedish Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions) при аналізі 103.459 обстежених свідчить, що STEMI пацієнти (43,5 % всіх включених у реєстр ІМ) є молодшими, мали менший кардіальний анамнез, використовували менше лікарських засобів перед госпіталізацією [9]. При цьому цікавим фактом є більша кількість пацієнтів зі STEMI (61,4 %) проти NSTEMI (45,9%), що не отримували медикаментів [9].

В іншому скандинавському реєстрі – Western Norway cardiovascular registry – при 28-денному, 1-річному та 10-річному спостереженні за 7,635 чоловіками і 4.243 жінками з'ясувалося зниження 10-річної фатальної події від 69,5-55,5 % у чоловіків ($p < 0,0001$) і від 80,8-66,1 % у жінок ($p < 0,0001$) [10], а отже, реєстр об'єктивно засвідчує ефективність методологічних змін у лікуванні пацієнтів з ІМ за тривалий період.

Польське дослідження останнього десятиріччя, результати якого оголошені 2011 року – Національний мультицентровий проспективний реєстр PL-ACS (Polish Registry of Acute Coronary Syndromes) [11], що проведене у 284,162 хворих на ГКС у 512 центрах, з яких – 88 з можливістю інвазивних втручань, свідчить про розбіжності першої декади XXI сторіччя стосовно STEMI – 35-36 % цих пацієнтів у 2003-2005 рр. та 30-32 % у 2006-2009 рр., з приблизно однаковою кількістю жінок (32,7 % і 34,6 %), зменшенням розвитку набряку легень і кардіогенного шоку (15,5 % у 2003 проти 8 % – 2009 рр.), що, можливо пов'язується зі зменшенням для Польщі часу «більш надходження» (з 240 хв у 2005 до 229 хв у 2009 рр.) та «двері-процедура» (з 32 хв у 2005 до 25 хв у 2009 рр.) із затримкою у пацієнтів літнього віку. Особливим у впровадженні Європейської програми активації лікування ГІМ із реалізацією агресивної тактики для Польщі є надзвичайно високий показник хірургічної активності – відбулося зростання частоти коронарорентрикулографії (КВГ) з 55 % у 2003 р. до 84 % у 2009 р., частота первинної PCI (percutaneous coronary intervention) / транскатанеальної ангіопластики (ТКАП) зросла з 51 до 78 % відповідно в період 2003-2009 рр., що власне і зумовило зменшення використання фібринолітичної терапії з 14 до 1 %, а отже, результати впровадження реєстрового підходу до оцінки стану інфарктної допомоги слід визнати надзвичайно ефективними за впровадження сучасних підходів негайної кардіальної допомоги в Польщі [11]. Кінцевим етапом оцінки впровадження реєстру PL-ACS стало зменшення госпітальної летальності з 11,9 до 6,4 %, 30-денної – з 13,5 до 9,6 %, 12-місячної – з 19,8 % до 15,4 % у період 2003-2009 рр.

У публікаціях 2011 року зазначається про створення угорського реєстру ІМ (Hungarian Myocardial Infarction Register Pilot Study), що

стартував 2010 року [12] і використовує звичні електронні форми, охоплює п'ять регіонів у столиці та район Szabolcs-Szatmar-Bereg із включенням 997324 реципієнтів. За період з 1.01.2010 р. і 1.05.2011 р. 4293 пацієнти увійшли в дослідження, 52,1 % із них перенесли STEMI, 42,1 % – NSTEMI, 3 % – нестабільну стенокардію, 2,8 % – інші діагнози. Реєстр свідчить про смертність хворих на ST-елевований ІМ (STEMI) на рівні 8 % у столиці і 10 % – у регіоні Szabolcs-Szatmar-Bereg.

В одному з найтриваліших іспанських реєстрових досліджень трендів ІМ у Барселоні [13] – понад майже 30 років (1978-2007 рр.) з аналогічною 28-денною оцінкою ефективності лікування та летальності 3982 пацієнтів свідчить про середню 28-денну летальність на рівні 8,96 %, що зменшилась від першого 5-річного терміну з 16,6 % до 4,7 % ($p < 0,001$) – при цьому ефективність фармакологічного лікування зменшила летальність на 51 %.

Відомим є результат французького дослідження FAST-MI (French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction) з обстеженням 3059 пацієнтів з ІМ та приєднанням ще 611 – із цукровим діабетом (ЦД), оскільки однією із задач багатьох реєстрів є вивчення впливу ЦД. Отже, внаслідок розподілу FAST-MI виявлено 53 % пацієнтів зі STEMI і 47 % – зі NSTEMI, що продемонстрували цікаву залежність – при NSTEMI реєструвався старший вік, а надходження в стаціонар від початку перших симптомів є меншим трьох годин для 22 % пацієнтів із STEMI і 14 % – із NSTEMI. Результати FAST-MI [14] більш відповідають реальному стану кардіологічної допомоги, ніж зазначається в трайлових дослідженнях. Госпітальна летальність, як і в інших реєстрах, була схожою – 5,8 % для STEMI і 4,9 % для NSTEMI, хоча рівень PCI був менший щодо інших трайлів (35 %) [14].

Оцінка змін у діагностиці і лікуванні ІМ за впровадження реєстрової тактики та оцінки трендів ІМ прийнята, і в інших країнах створено і впроваджено понад 25 років найстаріший реєстр ІМ франко-розмовляючої спільноти Бельгії (Charleroi register of ischaemic cardiopathies), який рекомендує зіставляти певні періоди розвитку медичної допомоги при ІМ у суспільстві (п'ять періодів по два роки спостереження), оскільки існує різниця співвідношення фармакологічної/агресивної інвазивної тактики при ІМ у віковому розподілі [15].

Нещодавно до програми створення реєстрових підходів до гострого ІМ підключилися також чеські кардіологи (м.Брно) із власним реєстром ІМ (BRNO Register 2), що базується на дослідженні 850 пацієнтів понад 1 міс. після події і свідчить про ефективність утримання АТ на рівні $< 140/90$ мм рт.ст. у 60,1 % пацієнтів, загального холестерину (ЗХС) $< 4,5$ ммоль/л у > 50 % хворих [16]. Це одним із пілотних досліджень чеських авторів із програми створення реєстру ІМ у краї-

ні є включення в зону скринінгового 5-річного контролю 3184 випадків ІМ [17], і що є цікавим для українського досвіду – під час перебування хворих не в PCI-спроможних госпіталах міст Cáslav, Chrudim, Jindřichův Hradec, Kutná Hora, Písek, Znojmo – а отже, наближеним до українських спроб створення реєстрів малих міст – одним із свідчень чого є відображення зменшення госпітальної летальності завдяки методичному забезпеченню лікувального процесу без проведення PCI за результатами даного дослідження з 15,2 до 8,0 %. У цьому випадку STEMI зареєстрований у 28,5 % випадків, первинна реперфузія проведена у 68,3 % випадків, відбулися суттєві зміни терапії в 5-річному контролі – так кількість призначень клопідогрелю виростає з 24,6 до 63,3 %, що також свідчить про реальну різницю між показниками, зазначених у трайлах і реєстрах, які наближають картину діагностики і лікування ІМ до життєвих показників [17].

У сьогоденній кардіологічній практиці навіть у регіоні арабського Близького Сходу, який тривалий час був закритим для таких досліджень [18], набуває популяризації створення реєстрового підходу до дослідження ефективності допомоги хворим на ГІМ, що в зіставленні реєстрів Gulf RACE (Gulf Registry of Acute Coronary Events, 6,706 пацієнтів) проти дослідження GRACE (4.445 пацієнтів) свідчить про десятиріччя розбіжності для помолодшення в Gulf RACE vs GRACE (56 vs 66 pp), також в Gulf RACE вірогідніше траплялися чоловіки, із ЦД, курінням, але не настільки вірогідно – із ГХ, ніж у GRACE.

Створення реєстру ГКС у Кувейті [19] пов'язується, як і в дослідженні в Шарлеруа [33] з оцінкою реєстрових підходів у двох періодах – реєстр-2004 (1197 пацієнтів) і реєстр-2007 (1872 пацієнти) свідчить про зменшення госпітальної смертності і зворотної ішемії в зіставленні двох періодів – 2,2 % vs 3,9 %, $p=0,0008$ і 13,7 % vs 20,4 %, $p<0,0001$ відповідно), а отже, підкреслює роль реєстрів у визначенні ефективності лікування.

Однією із задач реєстрів, на прикладі Корейського реєстру вивчення ІМ KAMIR (Korea Acute Myocardial Infarction Registry), де включено 1.621 пацієнта із NSTEMI ($63,6\pm 12,2$ р., 1.043 чоловіка) ймовірність відомого фактору оцінки – головних несприятливих серцевих подій (MACE – major adverse cardiac events) в оцінці результатів TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) згідно з TRS (TIMI risk score) свідчить про наступне зростання показника – 3,8 % для TRS-1, 9,4 % для TRS-2, 10,7 % для TRS-3 і 12,3 % для TRS-4 ($HR=1,29$, $p=0,026$), що корелює з N-термінальним промозковим натрійуретичним пептидом (NT-proBNP) (співвідношення ризиків – hazard ratio (HR) = 2,61, $p=0,001$) і класом гострої серцевої недостатності (ГСН) за Killip III свідчить про зв'язок із подіями MACE ($HR=0,302$, $p<0,001$) [20].

Продовжується поширення створення реєстрів ІМ у регіонах, що раніше не підпадала під

проведення таких програм – прикладом є створення бази дослідження ACCESS (ACute Coronary Events-a multinational Survey of current management Strategies) із включенням 12.068 пацієнта 134 центри у 19 країнах Африки, Латинської Америки, Близького Сходу, з яких в 11.731 випадку підтверджено ГКС, 46 % мали STEMI проти 54 % – із NSTEMI, клінічними факторами-прогносторами смерті впродовж 12 міс., спостереження визначені – аритмія з розвитком відмови серцевої діяльності, стан антитромбінової допомоги, кардіогенний шок, вік >70 pp. і власне розвиток форми ІМ (STEMI/NSTEMI – 8,4 % vs 6,3 %, $p<0,0001$) [21].

У різних країнах існує неоднозначне ставлення до проведення власних реєстрів або створення міжкраїнних досліджень. Так, одним із відомих локальних досліджень є MINAP (Myocardial Ischaemia National Audit Project) – реєстр гострих серцевих атак у 234 госпіталах Англії і Уелса з оцінкою стану 217157 пацієнтів (40,4 % STEMI і 59,6 % NSTEMI) та результатом лікарських впливів у 30-денному розподілі на показник стандартизованого співвідношення смертності [22].

Об'єктивізація результатів реєстрових досліджень можлива за збільшення кількості респондентів таких досліджень. Одним із найбільших є SWEDENHEART-реєстр (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies), в якому, згідно з оголошеними 2011 року даними, наявно 46.455 пацієнта (14819 (32 %) жінок і 31636 (68%) чоловіків) [23]. Відповідно до національного шведського реєстру в період – січень 1987 і грудень 2008 р. – серед 6.752.655 шведів віком 35-89 років зареєстровано 366.085 нефатальних ІМ, що вперше виникли [24].

Одне з великих досліджень перебігу ІМ – реєстр TRIUMPH (Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status) – в умовах проспективного спостереження за 31567 включень у 24 центрах США та визначенні ІМ у 6152 свідчить про надзвичайно важливу роль реєстрових досліджень не тільки стосовно звичних факторів діагностики, але вже і генетичних досліджень з метою детермінації наслідків ІМ [25], яким свого часу передувало поширення досліджень реєстрового плану більш нарисового генетичного зв'язку – власне між асоціативністю розмірів у і/або соціальних обставин у народженні та з подальшою 28-денною фатальністю гострого ІМ [26]. Відомим російським дослідженням є створення реєстру ІМ у Новосибірську, одним із висновків якого є зв'язок смертності і летальності від гострого ІМ із соціальним популяційним стресом [27]. Аналогічні проблеми спонукали авторів [28] провести дослідження постінфарктного хворого – створивши реєстр TICS-m (Telephone Interview for Cognitive Status-modified) – із телефонним опитуванням 772 пацієнтів віком

≥65 р. через 1 міс. після ІМ з оцінкою когнітивного статусу згідно з клінічними характеристиками на етапі постгоспітального лікування, а також якості життя і виживаності впродовж одного року. Як з'ясувалось, нормальна когнітивна функція (TICS-m >22) визначена у 44,4 % пацієнтів, когнітивне погіршення без деменції (CIND – cognitive impairment without dementia) (TICS-m 19-22) – у 29,8 %, помірно/виражене CIND (TICS-m <19) – ще у 25,8 % випадків. У зіставленні з клінічними проявами – частота АГ у цих групах суттєво розрізнялась (72,6, 77,4 і 81,9 %), як і ймовірність цереброваскулярних епізодів (3,5, 7,0 і 9,0 %) або ішемічних повторних катастроф (20,1, 22,2 і 29,6 %), а отже, зв'язок між ризиком кардіальних подій і зниженням TICS-m балів є достовірним ($p < 0,05$), що визначає необхідність обстеження не тільки кардіальної складової у таких хворих. Цікавим є зменшення ймовірності PCI ($p = 0,002$) і реабілітаційних заходів ($p < 0,001$) при розвитку проявів когнітивних погіршень без деменції, а за помірно/вираженого CIND зазначається деяке збільшення 1-річної смертності (adjusted hazard ratio 1,97, 95 % ДІ 0,99-3,94, $p = 0,054$; у відношення до нормального рівня TICS-m (>22), у той час як якість життя залежно пізнавального статусу була подібною [28].

Як свідчать дослідження, роль депресій у розвитку і перебігу кардіальної патології є надзвичайно обговорюваною в сучасній літературі [29, 30]. Джерела літератури свідчать про високу ефективність сучасних опитувальників у діагностиці симптомів і синдромів депресій, у тому числі з використанням шкали депресії Гамільтона (HDRS – Hamilton Depression Rating Scale) [31-37].

Література

- European Resuscitation Council Guidelines For Resuscitation 2010 Section 1. Executive Summary / J.P. Nolan, J. Soar, D.A. Zideman [et al.] // Resuscitation. – 2010. – Vol. 81, № 10. – P. 1219-1276.
- The Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 13. – P. 1598-1660.
- The expanded Global Registry of Acute Coronary Events: baseline characteristics, management practices, and hospital outcomes of patients with acute coronary syndromes / S.G. Goodman, W. Huang, A.T. Yan [et al.] // Am. Heart J. – 2009. – Vol. 158, № 2. – P. 193-201.
- Abildstrøm S.Z. Register-based studies of cardiovascular disease / S.Z. Abildstrøm, C. Torp-Pedersen, M. Madsen // Scand. J. Public Health. – 2011. – Vol. 39, № 7. – P. 165-169.
- Acute myocardial infarction quality of care: the Strong Heart Study / L.G. Best, A. Butt, B. Conroy [et al.] // Ethn. Dis. – 2011. – Vol. 21, № 3. – P. 294-300.
- Bonnefoy E. Mortality of myocardial infarction / E. Bonnefoy, G. Kirkorian // Ann. Cardiol. Angiol. – 2011. – Vol. 60, № 6. – P. 311-316.
- Twenty-year trends in incidence and 1-year mortality in Swedish patients hospitalised with non-AMI chest pain. Data from 1987-2006 from the Swedish hospital and death registries / A.J. Fagring, G. Lappas, K.I. Kjellgren [et al.] // Heart. – 2010. – Vol. 96, № 13. – P. 1043-1049.
- Appelros P. Ten-year risk for myocardial infarction in patients with first-ever stroke: a community-based study / P. Appelros, K.E. Gunnarsson, A. Terént // Acta Neurol. Scand. – 2011. – Vol. 124, № 6. – P. 383-389.
- Medication in relation to ST-segment elevation myocardial infarction in patients with a first myocardial infarction: Swedish Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA) / L. Björck, L. Wallentin, U. Stenestrand [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2010. – Vol. 170, № 15. – P. 1375-1381.
- Short-term and long-term case fatality in 11 878 patients hospitalized with a first acute myocardial infarction, 1979-2001: the Western Norway cardiovascular registry / J. Langørgen, J. Igland, S.E. Vollset [et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2009. – Vol. 16, № 5. – P. 621-627.
- What has changed in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction in Poland in 2003-2009? Data from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS) / L. Poloński, M. Gąsior, M. Gierlotka [et al.] // Kardiol. Pol. – 2011. – Vol. 69, № 11. – P. 1109-1118.
- Jánosi A. Myocardial Infarction Registry-2010. Experience and first results in Hungary / A. Jánosi, P. Ofner, B. Merkely // Orv. Hetil. – 2011. – Vol. 152, № 32. – P. 1278-1283.
- Sala C. Trends in Q-wave acute myocardial infarction case fatality from 1978 to 2007 and analysis of the effectiveness of different treatments / C. Sala, M. Grau, R. Masia // Am. Heart J. – 2011. – Vol. 162, № 3. – P. 444-450.
- The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics / J.P. Cambou, T. Simon, G. Mulak [et al.] // Arch. Mal. Coeur Vaiss. – 2007. – Vol. 100, № 6-7. – P. 524-534.
- Collart P. Trends in acute myocardial infarction treatment between 1998 and 2007 in a Belgian area (Charleroi) / P. Collart, Y. Coppieters, A. Levêque // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2011. – [Цит. 2011, 27 червня]. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21708835>
- BRNO Register 2: post-myocardial infarction pharmacotherapy / J. Spinar, O. Ludka, M. Seps [et al.] // Vnitř. Lek. – 2010. – Vol. 56, № 6. – P. 533-540.
- Pilot register of acute myocardial infarction – a 5-year evaluation of quality of care in non-PCI hospitals / Z. Monhart, H. Grünfeldová, P. Janský [et al.] // Vnitř. Lek. – 2010. – Vol. 56, № 1. – P. 21-29.
- Comparison of characteristics, management practices, and outcomes of patients between the global registry and the gulf registry of acute coronary events / H.H. Awad, M. Zubaid, A.A. Alsheikh-Ali [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 108, № 9. – P. 1252-1258.
- Trends in the Use of Evidence-based Therapies Early in the Course of Acute Myocardial Infarction and its Influence on Short Term Patient Outcomes / M. Al-Jarallah, M.H. Al-Mallah, M. Zubaid [et al.] // Open Cardiovasc. Med. J. – 2011. – Vol. 5. – P. 171-178.
- Recent changes in cardiovascular risk factors among women and men / J.K. Kim, D. Alley, T. Seeman [et al.] // J. Womens Health. – 2006. – Vol. 15, № 6. – P. 734-746.
- The ACCESS Investigators. Management of acute coronary syndromes in developing countries: ACUTE Coronary Events-a multinational Survey of current management Strategies // Am. Heart J. – 2011. – Vol. 162, № 5. – P. 852-859.
- Multiple imputation for completion of a national clinical audit dataset / B.A. Cattle, P.D. Baxter, D.C. Greenwood [et al.] // Stat. Med. – 2011. – Vol. 30, № 22. – P. 2736-2753.
- Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes:

- From the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART) / J. Alfredsson, J. Lindbäck, L. Wallentin [et al.] // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32, № 24. – P. 3128-3136.
24. Incidence and case fatality after day 28 of first time myocardial infarction in Sweden 1987-2008 / D. Yang, D.A. Dzayee, O. Beiki [et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2011. – [Цит. 2011, 7 листопада]. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Incidence%20and%20case%20fatality%20after%20day%2028%20of%20first%20time%20myocardial%20infarction%20in%20Sweden%201987-2008>
 25. Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status (TRIUMPH): design and rationale of a prospective multicenter registry / S.V. Arnold, P.S. Chan, P.G. Jones [et al.] // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. – 2011. – Vol. 4, № 4. – P. 467-476.
 26. Rajaleid K. The effect of early life factors on 28 day case fatality after acute myocardial infarction / K. Rajaleid, J. Hallqvist, I. Koupil // Scand. J. Public Health. – 2009. – Vol. 37, № 7. – P. 720-727.
 27. Гафаров В.В. Программы ВОЗ "Регистр острого инфаркта миокарда", "MONICA": треть века (1977-2006 гг.) эпидемиологических исследований инфаркта миокарда в популяции высокого риска / В.В. Гафаров, А.В. Гафарова // Терапевт. арх. – 2011. – № 1. – С. 38-45.
 28. Cognitive impairment and outcomes in older adult survivors of acute myocardial infarction: Findings from the Translational Research Investigating Underlying disparities in acute Myocardial infarction Patients' Health Status registry / S.M. Gharacholou, K.J. Reid, S.V. Arnold [et al.] // Am. Heart J. – 2011. – Vol. 162, № 5. – P. 860-869.
 29. Tully P.J. Generalized anxiety disorder prevalence and comorbidity with depression in coronary heart disease: a meta analysis / P.J. Tully, S.M. Cosh // J Health Psychol. 2013. – [Цит. 2013, 8 січня]. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23300050>.
 30. Epidemiology and management of depression following coronary heart disease diagnosis in women / S. Ye, E.G. Denton, L.T. Wasson [et al.] // Curr. Cardiovasc. Risk Rep. – 2012. – Vol. 6, № 3. – P. 210-218.
 31. Examination of premenstrual symptoms as a risk factor for depression in postpartum women / M.M. Buttner, S.L. Mott, T. Pearlstein [et al.] // Arch. Womens Ment. Health. – 2013. – [Цит. 2013, 8 січня]. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23296333>.
 32. Melancholic and atypical major depression – Connection between cytokines, psychopathology and treatment / B. Dunjic-Kostic, M. Ivkovic, N.V. Radonjic [et al.] // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2012. – № 43. – P. 1-6.
 33. Griebel G. The vasopressin V1b receptor antagonist SSR149415 in the treatment of major depressive and generalized anxiety disorders: results from 4 randomized, double-blind, placebo-controlled studies / G. Griebel, S. Beeské, S.M. Stahl // J. Clin. Psychiatry. – 2012. – Vol. 73, № 11. – P. 1403-1411.
 34. Prevalence and type of functional somatic complaints in patients with first-episode depression / S. Grover, V. Kumar, S. Chakrabarti [et al.] // East Asian Arch. Psychiatry. – 2012. – Vol. 22, № 4. – P. 146-153.
 35. Emotional triggering and low socio-economic status as determinants of depression following acute coronary syndrome / A. Steptoe, G.J. Molloy, N. Messerly-Bürge [et al.] // Psychol. Med. – 2011. – Vol. 41, № 9. – P. 1857-1866.
 36. Health status and depression remission in patients with chronic heart failure: patient-reported outcomes from the SADHART-CHF trial / G.L. Xiong, M. Fiuzat, M. Kuchibhatla [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2012. – Vol. 5, № 6. – P. 688-692.
 37. How can we use depression severity to guide treatment selection when measures of depression categorize patients differently? / M. Zimmerman, J.H. Martinez, M. Friedman [et al.] // J. Clin. Psychiatry. – 2012. – Vol. 73, № 10. – P. 1287-1291.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА – АКТУАЛЬНОСТЬ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ВЛИЯНИЕ НА ИНВАЛИДИЗАЦИИ И СМЕРТНОСТЬ. ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ – ДОМИНАНТНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОСТИ: СТАТИСТИЧЕСКИЕ ФАКТЫ

И.В. Бачинская

Резюме. Ишемическая болезнь сердца остается лидером среди причин смерти в мире, в Европе сердечно-сосудистая патология обуславливает около 40 % всех смертей лиц в возрасте до 75 лет, а внезапная остановка сердца ответственна за более чем 60 % смертей взрослых от коронарной болезни сердца.

Ключевые слова: нейрогуморальные, гемодинамические, циркадианные и психосоматические детерминанты, хроноритмика, острые коронарные катастрофы.

CORONARY HEART DISEASE – TOPICALITY, PREVALENCE, THE IMPACT ON INCAPACITATION AND MORTALITY. ACUTE CORONARY SYNDROME AS A DOMINANT PROBLEM OF THE MODERN TIMES: STATISTICAL FACTS

I.V. Bachynska

Abstract. Coronary heart disease remains the leading cause of death in the world; in Europe cardiovascular disease causes about 40 % of all deaths of people aged under 75 years, and sudden cardiac arrest leads to more than 60 % of adult deaths resulting from coronary heart disease.

Key words: neurohumoral, hemodynamic, and psychosomatic circadian determinants, chronorhythmic, acute coronary events.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д. мед.н. Т.О. Глазук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 174-178

УДК 616.329-089.844

*I.O. Винниченко, O.I. Винниченко***ЕЗОФАГОГАСТРОПЛАСТИКА ТА ПІЛОРОДРЕНУЮЧІ ОПЕРАЦІЇ
У ХВОРИХ НА РАК СТРАВОХОДУ ТА РАК КАРДІЇ З ПОШИРЕННЯМ
НА СТРАВОХІД З ТОЧКИ ЗОРУ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ**

Медичний інститут Сумського державного університету

Резюме. Проведено огляд літератури із застосуванням пошукових інструментів Medline глибиною 30 років (1983-2013) за ключовими словами «езофагогастропластика» та «пілородренуючі втручання» з метою виявлення наукових праць із найвищими рівнями (1 та 2) доказовості із зазначеного питання. Подальший аналіз цих робіт вказує, що пілородренуючі операції після езофагогастропластики є необхідним компонентом втручання, що забезпечує більш адекватне спорожнення шлунка використаного для езофагопластики.

Дані робіт із нижчими рівнями доказовості щодо можливих ускладнень пілородренуючих втручань взяті до уваги з метою подальшого їх вивчення в рамках клінічних рандомізованих досліджень.

Ключові слова: рак стравоходу, рак кардіального відділу шлунка із розповсюдженням на стравохід, хірургічне лікування, езофагогастропластика, пілородренуючі втручання.

Використання шлунка як трансплантата резектованого стравоходу у хворих на рак стравоходу та рак кардії із поширенням на стравохід є загальноприйнятою процедурою для відновлення прохідності (цілісності) травного тракту. Така операція складається із мобілізації шлунка вздовж великої та малої кривизни, переміщення трансплантата в ліву плевральну (при операції Осави-Гарлока) чи праву плевральну (при операції Льюїса) порожнини та формування стравохідно-шлункового анастомозу [1, 2].

Мобілізація шлунка та резекція стравоходу супроводжується вимушеною двобічною стовбуровою ваготомією та частковою симпатектомією. Вагальна денервація сповільнює перистальтику кукси шлунка та, особливо, дискоординує відкриття пілоричного сфінктера, що сукупно впливає на швидкість транспорту шлункового вмісту [17, 21, 26]. У клінічній практиці на симптоми, пов'язані зі сповільненням спорожнення шлункового трансплантата, вказують від 50 до 60 % пацієнтів [13, 15, 20]. Серед них особливо манифестуючими є відчуття швидкого переповнення шлунка та насичення після прийому незначної кількості їжі, тяжкості в грудній порожнині, печії, відрижки, дисфагії [3, 7]. З метою запобігання цим симптомам, а також із метою профілактики аспірації шлункового вмісту до трахеобронхіального дерева, як правило, виконують дреноуючі інтраторакальний шлунок операції [5, 14, 18]. Ідея пілороміотомії належить Dragstedt L.R. та Camp E.H (1948) [8], які довели, що після ваготомії, виконаної з метою лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, у 25-30 % прооперованих хворих виникає пілороспазм. Проте необхідність, доцільність пілородренуючих операцій для інтраторакального шлунка, використаного для пластики резектованого стравоходу, залишається нез'ясованою дотепер [3, 10, 11, 18]. Важливість цього питання межує із вирішенням більш глобальної проблеми: наскільки успішно шлунковий трансплантат виконує покладену на

нього та передбачувану функцію пасажу їжі у верхніх відділах травного тракту після резекції стравоходу [31, 32].

Попереднє знайомство з літературою, що стосується питання пасажу вмісту інтраторакального шлунка, використаного як трансплантата резектованого стравоходу, вказує на паралельне існування двох, майже зовсім протилежних точок зору: від безумовного прийняття ідеї пілоропластики як елемента езофагогастропластики [6, 12, 22, 27], так і рекомендацій до утримання від виконання цього втручання [9, 16, 24, 25]. Апологети ідеї «за пілоропластику» керуються спостереженням про можливу затримку пасажу вмісту інтраторакального шлунка, і навпаки, противники пілоропластики зауважують про те, що пілоропластика створює умови для виникнення дуоденогастрального жовчного рефлюксу і сприяє змішаному (кислотно-жовчному) гастроезофагальному рефлюксу.

Так, за даними двох, найбільш повних, оглядів літератури, що базуються на мета-аналізі дев'яти рандомізованих контрольованих досліджень, виконаних у період з 1984 по 1996 рр. [27] та шести рандомізованих контрольованих досліджень з 1986-1996 рр. [6], ідею пілородренуючих операцій після езофагогастропластики було підтримано на підставі відомостей про зменшення частоти непрохідності кукси шлунка та прискорення її спорожнення. Всі інші ускладнення езофагогастропластики (неспроможність швів стравохідно-шлункового анастомозу, аспіраційні пневмонії, післяопераційна летальність), за даними авторів, не відрізнялися в групах пацієнтів з та без пілородренуючих втручань.

Протягом 2007-2011 років опубліковані ще чотири дослідження, результати яких не вказують на доцільність пілороміотомії. Так, M. Lanuti. et al. (2007) [25] порівняли частоту непрохідності кукси шлунка у двох групах пацієнтів після езофагогастропластики: 159 особам пілороміотомія виконана, у 83 - операція не доповнюва-

лася пілородренуючим втручанням. Автори зробили свої висновки на підставі рентгенологічного обстеження шлунка на 4-7-му післяопераційну добу. Часткова шлункова непрохідність виникла у 37 осіб із 242 (15,3 %), у групі із пілоротомією ускладнення зафіксовано в 9,6 %, у групі без пілоротомії – 18,2 %, проте статистично різниця виявилася недостовірною. У ранньому післяопераційному періоді 28 пацієнтів потребували ендоскопічного розширення пілоричного каналу, одному - пілоропластики. Ретроспективний аналіз частоти ускладнень не дозволив авторам встановити різницю і щодо респіраторних розладів, пневмонії, тривалості перебування на ліжку серед зазначених груп.

Аналогічно до попередніх авторів D. Palmes et al. (2007) [9] ретроспективно визначили, що частота шлункової непрохідності, недостатності швів анастомозу, летальності в групі I (без пілородренуючої операції, n=46) не відрізняється від групи II (пілоротомія, n=118) та групи III (пілоропластика, n=34), проте в пацієнтів із груп II та III достовірно частіше визначався біліарний рефлюкс у шлунок та рефлюкс шлункового вмісту до кукси стравоходу. Висновок дослідження - під час езофагогастропластики пілородренуючих операцій потрібно уникати.

Група авторів на чолі із R. Mehran (2011) [23] вивчили функціональні результати у 181 пацієнта, яким виконана мінімально інвазивна (лапаро- та торакоскопічна) езофагогастропластика без пілородренуючих операцій. Ретроспективний аналіз порівняно із групою відкритих операцій показав, що 77 % пацієнтів першої групи були задоволені функціональними результатами втручання, у контрольній групі – 93 %.

N.T. Nguyen et al.(2010) [24] ретроспективно вивчили результати мінімально інвазивної езофагогастропластики у 145 пацієнтів. Один пацієнт (3,2 %) із 31, яким виконана пілоропластика, та п'ять пацієнтів (5,5 %) із 109 без пілоропластики мали симптоми сповільненого спорожнення шлунка; не було суттєвої різниці в обох групах у частоті недостатності швів анастомозу (9,7 % та 9,6 % відповідно). Пацієнтам із частковою шлунковою непрохідністю виконана ендоскопічна балонна дилатація пілоруса чи ін'єкції ботокса.

Автори не рекомендують рутинно проводити пілородренуючі операції, обґрунтувавши це тим, що час операції при пілоротомії подовжується, а функціональні відхилення в післяопераційному періоді можуть бути скориговані консервативними методами.

Базуючись на результатах вищезазначених досліджень чотирьох груп авторів, P.Gaur et S.J.Swanson (2013) [16] роблять не зовсім очевидний, на нашу думку, висновок, що пілородренуючі операції під час езофагогастропластики асоціюються із статистично недостовірним трендом до сповільнення спорожнення шлункової кукси та біліарного рефлюкса. Не відзначено кореляції між пілородренуючими операціями та частотою недостатності швів анастомозу, післяопераційних легневих ускладнень, тривалістю перебування на ліжку та післяопераційною летальністю. З урахуванням можливих ризиків, пов'язаних із виконанням пілородренуючих операцій, автори не підтримують ідеї рутинного доповнення езофагогастропластики пілоропластикою.

Якими повинні бути підстави для неупередженого дослідника, щоб прийняти чи, навпаки, відкинути ідею пілоропластики як елемента езофагогастропластики? Що взяти за основу для аналізу: позитивний ефект, який досягається пілоротомією, чи ті ускладнення, які з нею пов'язують? Очевидно, що будь-який вибір із наведених альтернатив буде суб'єктивним, і в подальшому аналізі даних може впливати на кінцевий висновок.

З метою досягнення найбільш оптимального вибору серед чисельних та протилежних даних досліджень у медицині пропонується оцінювати наявну інформацію з точки зору її доказовості. Такий відбір проводять з урахуванням виду (типу) дослідження та рівня очевидності (доказовості) [29]. Загальноприйнятним є наступний розподіл (табл. 1).

Очевидно, що подальший відбір наукових публікацій доцільно проводити саме за рівнем доказовості, звертаючи увагу на ті, які, насамперед, відповідають рівню 1 та 2, і відмовлятися від аналізу робіт із низьким рівнем доказовості.

Стосовно пілоротомії при езофагогастропластиці в наведених роботах [9, 16, 23, 24, 25]

Таблиця 1

Рівні доказовості інформації

1	Високий рівень доказовості: інформація отримана на підставі як мінімум одного опублікованого систематичного огляду декількох добре структурованих рандомізованих контрольованих досліджень (мета-аналіз)
2	Високий рівень доказовості: базується як мінімум на одному якісно-організованому рандомізованому дослідженні, в який включено достатню кількість пацієнтів у належній клінічній практиці
3	Середній рівень доказовості: інформація отримана за результатами дослідження, в якому не проводилася рандомізація пацієнтів, відсутня контрольна група, аналіз даних проводиться ретроспективно
4	Нижче-середнього рівень доказовості: інформація базується на якісно організованому, проте не експериментальному дослідженні, які проведені в декількох дослідницьких центрах чи групах
5	Низький рівень доказовості: думка авторитетних дослідників, яка базується на клінічних даних, описувальних (descriptive) роботах чи консенсус думок комітету експертів

Таблиця 2

Дані про рандомізовані клінічні дослідження відносно симптомів порушення евакуації з інтраторакального шлунка

Автор, дата, країна	Група пацієнтів	Тип дослідження, рівень доказовості	Дані, що вивчаються	Результати
Urschel J.D. et al., 2002, Канада [27]	Мета-аналіз рандомізованих клінічних досліджень щодо клінічних результатів, 553 пацієнти	Мета-аналіз, рівень 1	1.Смертність: пілоропластика (ПП) проти групи без пілороластики 2.Неспроможність анастомозу 3.Легеневі ускладнення 4.Ускладнення пілороластики 5.Летальна аспірація в трахеобронхіальне дерево 6.Часткова непрохідність пілоричного каналу	1.0,92 (95% СІ 0,34-2,44) p=0,77 2.0,90 (95% СІ 0,47-1,76) p=0,77 3.0,69 (95% СІ 0,42-1,14)p=0,15 4. 2,55 (95% СІ 0,34-19,0) p=0,36 5.0,25 (95% СІ 0,04-1,6)p=0,14 6.0,18 (95% СІ 0,03-0,97) p=0,046
Fok M. et al., 1991, Гонг-Конг [12]	200 хворих після операції Льюїса, група з ПП (100 осіб), група без ПП (100 осіб)	Проспективне рандомізоване клінічне дослідження, рівень 2	1.Смертність 2. Неспроможність анастомозу 3. Легеневі ускладнення 4. Летальна аспірація в трахеобронхіальне дерево 5. Часткова непрохідність пілоричного каналу 6.Загальна кількість ускладнень 7.Час 50% спорожнення шлунка від вмісту 8.Прийом грубої їжі на 2-й тиждень після операції 9. Кількість вжитої їжі на 2-й тиждень після операції 10.Відсутність болю, переповнення шлунка, регургітації	1.4 пацієнти без ПП, 3- у групі ПП 2. по 5- у кожній групі 3.23 - у групі без ПП, 16 - у групі ПП 4.2 - у групі без ПП, 0 - у групі з ПП 5. 13 - у групі без ПП, 0 - у групі з ПП 6. 39 - у групі без ПП, 24 у - групі з ПП (p=0,02) 7.24,3±31,5 хв у групі без ПП, 6,6±7,5 хв у групі ПП (p<0,001) 8.41% у групі без ПП, 65% у групі з ПП (p<0,01) 9.52% у групі без ПП, 73% у групі з ПП (p<0,01) 10. 49% у групі без ПП, 82% у групі з ПП (p<0,01)
Mannell A. et al., 1990, Південно-Африканська Республіка [22]	40 пацієнтів із загруднинною пластикою шлунком група з ПП (20 осіб), група без ПП (20 осіб)	Проспективне рандомізоване клінічне дослідження, рівень 2	1. Смертність 2. Летальна аспірація в трахеобронхіальне дерево 3.Часткова непрохідність пілоричного каналу	1.3 - у групі без ПП, 1 - у групі з ПП 2. 3 - у групі без ПП, 1 - у групі з ПП 3.9 - у групі без ПП, 1 - у групі з ПП (p=0,0106)
Zieren H.U. et al., 1995, Німеччина [28]	107 пацієнтів із анастомозом на шії, група з ПП (52 особи), група без ПП (57 осіб)	Проспективне рандомізоване клінічне дослідження, рівень 2	1.Смертність: пілоропластика (ПП) проти групи без пілороластики 2.Неспроможність анастомозу 3.Легеневі ускладнення 4.Летальна аспірація в трахеобронхіальне дерево 5.Часткова непрохідність пілоричного каналу	1. 2 - у групі без ПП, 4 - у групі з ПП 2. 11 - у групі без ПП, 9 - у групі з ПП 3. 8 - у групі без ПП, 5 - у групі з ПП 4. 0 - у групі без ПП, 0 - у групі з ПП 5. 10 - у групі без ПП, 5 - у групі з ПП
Koboyashi A. et al., 1996, Японія [30]	67 хворих після езофагогастропластики, група з ПП (34 особи), група без ПП (33 особи)	Проспективне рандомізоване клінічне дослідження, рівень 2	1.Час спорожнення від їжі 2.Симптоми статусу харчування	1.32,9±37,2 хв у групі без ПП, 19,6±31,0 хв у групі з ПП (p<0,01) 2. Відсутня різниця між обома групами

Таблиця 2 (продовження)

Автор, дата, країна	Група пацієнтів	Тип дослідження, рівень доказовості	Дані, що вивчаються	Результати
Chat-toradhyay T.K. et al., 1991, Індія [19]	24 пацієнти, анастомоз на ший, група з ПП (12 осіб), група без ПП (12 осіб)	Проспективне рандомізоване клінічне дослідження, рівень 2	1. Час спорожнення від їжі 2. Демпінг-синдром 3. Дискомфорт після прийому їжі	1. 370±25 хв у групі без ПП, 161±23 хв у групі з ПП (p<0,01) 2. 1 - у групі без ПП, 2 - у групі з ПП 3. 2 - у групі без ПП, 4 - у групі з ПП
Cheung H.C. et al., 1986, Гонг-Конг [4]	72 пацієнти езофагогастропластика, група з ПП (35 осіб), група без ПП (37 осіб)	Проспективне рандомізоване клінічне дослідження, рівень 2	1. Кількість шлункового аспірату (через зонд) 2. Розтягнення шлунка за даними рентгендослідження 3. Час спорожнення від їжі	1. 266±187 мл у групі без ПП, 170±142 мл у групі з ПП (p=0,13) 2. 3 - у групі без ПП, 0 - у групі з ПП 3. 40±38 хв у групі без ПП, 12±9,6 хв у групі з ПП (p<0,01)

(вони мають рівень доказовості 3 та 4), питання ефективності пілородренуючих операцій не було визначальним, і відповідно, симптоми часткової непрохідності пілоруса та пов'язані ускладнення оцінювалися без урахування контрольних даних (контрольної групи). Навпаки, для рандомізованих проспективних досліджень [4, 12, 19, 22, 27, 28, 30] методологічні питання, а саме наявність контрольної та дослідницьких груп, зівставних за основними біологічними параметрами та перебігом хвороби, були базисними, а отримання відповіді про ефективність пілородренуючих втручань – основним у дослідженні, що визначало і вибір методик обстеження, які були адекватними до визначеної мети.

Для забезпечення повноти пошуку наявних у світовій літературі публікацій із обговорюваного питання ми провели пошук у системі Medline за ключовими словами «езофагогастропластика = esophagogastrostomy», «пілородренуючі операції = pyloric drainage procedure» та «функціональні клінічні результати = functional clinical outcomes» за 30-річний період (з липня 1983 року по липень 2013 року) та отримали 220 наукових праць. Таких, що відповідає рівню доказовості 1, виявилась одна робота [27], рівню доказовості 2 – шість робіт [4, 12, 19, 22, 28, 30]. Подальший аналіз ефективності пілородренуючих операцій проводився стосовно цих досліджень, основні дані наведені в таблиці 2.

Таким чином, можна констатувати, що у всіх опублікованих роботах із рівнем доказовості 1 та 2, де езофагогастропластика застосовується як стандартна операція, існуюче протиріччя щодо виконання чи не виконання пілородренуючих операцій вирішується на підставі: а) оцінки частоти часткової непрохідності пілоричного каналу в ранньому післяопераційному періоді; б) частоти пов'язаних із ним аспірацій до трахеобронхіального дерева; в) часу спорожнення від їжі в ранній і більш віддалені періоди (від трьох до шести місяців після операції). Так, у мета-аналізі J.D.

Urschel et al.(2002) [27] показано, що пілородренуючі процедури під час езофагогастропластики сприяють зменшенню частоти часткової непрохідності пілоричного каналу, і ця різниця є статистично достовірною в групах із пілоропластикою та без пілоропластики. У найбільшому рандомізованому клінічному дослідженні M.Fok et al. (1991) [12] у 13 пацієнтів у групі без пілоропластики розвинулися симптоми часткової непрохідності пілоричного каналу порівняно із цілковитою відсутністю цих симптомів у групі пацієнтів із пілородренуючими втручаннями. Окрім того, час спорожнення інтра-торакального шлунка від вмісту також статистично достовірно відрізнявся в контрольній та досліджуваній групах. Невелика різниця в кількості специфічних ускладнень в обох групах не дозволила дослідникам на чолі із H.U. Zieren (1995) [28] дійти висновку щодо доцільності пілоропластики. Важливим спостереженням у тих дослідженнях, де проводилася фіксація часу спорожнення шлунка від вмісту в різні проміжки післяопераційного періоду [4, 19, 30], відзначено статистичну достовірність між групами з та без пілородренуючих втручань: затримка була меншою у пацієнтів із пілоропластикою. Частота ускладнень, пов'язаних безпосередньо із пілородренуючими втручаннями, була на рівні 13-14 % [27]. Залишилися нез'ясованими закономірності та залежність від виконання пілородренуючих втручань розвитку таких ускладнень та станів, як частота неспроможності стравохідно-шлункового анастомозу, демпінг синдрому, аспіраційних симптомів, статусу харчування в різні періоди після операції.

Однією із методологічних проблем, з якою стикаються дослідники і лікарі практичної медицини, є те, що існуючі дані щодо якоїсь медичної проблеми можуть бути не найвищої якості з точки зору доказової медицини.

Розсудливе та точне використання найбільш достовірних доказів, які накопичила медична наука та практика, є тим шляхом, який покладений в основу доказової медицини.

Література

1. Ганул В.Л. Рак пищевода: Руководство для онкологов и хирургов / В.Л. Ганул, С.И. Киркилевский. – К.: Книга Плюс, 2003. – 200 с.
2. Давыдов М.И. Рак пищевода / М.И. Давыдов, И.С. Стилиди. – М.: Практическая медицина, 2007. – 392 с.
3. Balloon dilatation of the pylorus for delayed gastric emptying after esophagectomy / J.H. Kim, H.S. Lee, M.S. Kim [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2008. – Vol. 33, № 6. – P. 1105-1111.
4. Cheung H.C. Is pyloroplasty necessary in esophageal replacement by stomach? A prospective, randomized controlled trial / H.C. Cheung, K.F. Siu, J. Wong // Surgery. – 1987. – Vol. 102. – P. 19-24.
5. Circular stapled pyloroplasty: a fast and effective technique for pyloric disruption during esophagectomy with gastric pull-up / A. Oezcelik, S.R. DeMeester, K. Hindoyan [et al.] // Dis. Esophagus. – 2011. – Vol. 24, № 6. – P. 423-429.
6. Does pyloroplasty following esophagectomy improve early clinical outcomes? / O.A. Khan, J. Manners, A. Rengarajan [et al.] // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2007. – Vol. 6. – P. 247-250.
7. Donington J.S. Functional conduit disorders after esophagectomy / J.S. Donington // Thorac. Surg. Clin. – 2006. – Vol. 16, № 1. – P. 53-62.
8. Dragstedt L.R. Follow-up of gastric vagotomy alone in the treatment of peptic ulcer / L.R. Dragstedt, E.H. Camp // Gastroenterology. – 1948. – Vol. 11, № 4. – P. 460-465.
9. Effect of pyloric drainage procedures on gastric passage and bile reflux after esophagectomy with gastric conduit reconstruction / D. Palmes, M. Weilinghoff, M. Colombo-Benkmann [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. – 2007. – Vol. 392. – P. 135-141.
10. Electrostimulation for intractable delayed emptying of intrathoracic stomach after esophagectomy / J.R. Salameh, G.M. Aru, W. Bolton [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2008. – Vol. 85, № 4. – P. 1417-1419.
11. Endoscopic pyloric balloon dilatation obviates the need for pyloroplasty at esophagectomy / E.W. Swanson, S.J. Swanson, R.S. Swanson // Surg. Endosc. – 2012. – Vol. 26. – P. 2023-2028.
12. Fok M. Pyloroplasty versus no drainage in gastric replacement of the esophagus / M. Fok, S.W. Cheng, J. Wong // Am. J. Surg. – 1991. – Vol. 162, № 5. – P. 447-452.
13. Functional disorders and quality of life after esophagectomy and gastric tube reconstruction for cancer / T. Poghosyan, S. Gaujoux, M. Chirica [et al.] // J. Visc. Surg. – 2011. – Vol. 148, № 5. – P. 327-335.
14. Gastric motor activity in gastric pull-up esophagectomized patients with and without reflux symptoms / T. Nakabayashi, E. Mochiki, Kamiyama Y. [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2012. – Vol. 94. – P. 1114-1117.
15. Gastroplasty: yes or no to gastric drainage procedure / T. Lerut, W. Coosemans, P. De Leyn [et al.] // Dis. Esophagus. – 2001. – Vol. 14. – P. 173-177.
16. Gaur P. Should we continue to drain the pylorus in patients undergoing an esophagectomy? / P. Gaur, S.J. Swanson // Dis. Esophagus. – 2011. – Vol. 24. – P. 147-152.
17. Intrathoracic gastric emptying of solid food after esophagectomy for esophageal cancer / H.S. Lee, M.S. Kim, J.M. Lee [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 80, № 2. – P. 443-447.
18. Is botulinum toxin injection of the pylorus during Ivor Lewis [corrected] esophagogastrectomy the optimal drainage strategy? / R.J. Cerfolio, A.S. Bryant, C.L. Canon [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2009. – Vol. 137, № 3. – P. 565-572.
19. Is pyloroplasty necessary following intrathoracic transposition of stomach? Results of prospective clinical study / T.K. Chattopadhyay, S. Gupta, A.K. Padhy [et al.] // Aust. N.Z. J. Surg. – 1991. – Vol. 61. – P. 366-369.
20. Long-term survivors of esophageal cancer: disease-specific quality of life, general health and complications / I. Gockel, U. Gönner, M. Domeyer [et al.] // J. Surg. Oncol. – 2010. – Vol. 102, № 5. – P. 516-522.
21. Management of delayed gastric emptying after esophagectomy with endoscopic balloon dilatation of the pylorus / M. Lanuti, P.E. DeDelva, C.R. Morse // Ann. Thorac. Surg. – 2011. – Vol. 91, № 4. – P. 1019-1024.
22. Mannell A. Role of pyloroplasty in the retrosternal stomach: result of a propetive, randomized, controlled trial / A. Mannell, A. McKnight, J. D.Essser // Brit. J. Surg. – 1990. – Vol. 77, № 1. – P. 57-59.
23. Minimally invasive esophagectomy versus open esophagectomy, a symptom assessment study / R. Mehran, D. Rice, R. El-Zein [et al.] // Dis. Esophagus. – 2011. – Vol. 24. – P. 147-152.
24. Outcomes of minimally invasive esophagectomy without pyloroplasty: analysis of 109 cases / N.T. Nguyen, C. Dholakia, X.M. Nguyen [et al.] // Am. Surg. – 2010. – Vol. 76. – P. 1135-1138.
25. Post-esophagectomy gastric outlet obstruction: role of pyloromyotomy and management with endoscopic pyloric dilatation / M. Lanuti, P.E. de Delva, C.D. Wright [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2007. – Vol. 31. – P. 149-153.
26. Prevention of delayed gastric emptying after esophagectomy: a single center's experience with botulinum toxin / J.T. Martin, J.A. Federico, A.A. McKelvey [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2009. – Vol. 87, № 6. – P. 1708-1713.
27. Pyloric drainage (pyloroplasty) or no drainage in gastric reconstruction after esophagectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials / J.D. Urschel, C.J. Blewett, J.E. Young [et al.] // Dig. Surg. – 2002. – Vol. 19. – P. 160-164.
28. Should a pyloroplasty be carried out in stomach transposition after subtotal esophagectomy with esophago-gastric anastomosis at the neck? A prospective randomized study / H.U. Zieren, J.M. Muller, C.A. Jaobbi [et al.] // Chirurg. – 1995. – Vol. 66, № 4. – P. 319-325.
29. Towards evidence-based medicine in cardio-thoracic surgery: best BETS / J. Dunning, B. Prendergast, K. Mackway-Jones // Interactive Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2003. – Vol. 2. – P. 405-409.
30. The efficacy of pyloroplasty affecting to oral-intake quality of life using reconstruction with gastric tube post esophagectomy / A. Kobayashi, H. Ide, R. Eguchi [et al.] // Nihon Kyobu Geka Gakkai Zashi. – 1996. – Vol. 44, № 6. – P. 770-778.
31. The esophageal remnant after gastric interposition / X.B. D'Journo, J. Martin, P. Ferraro [et al.] // Dis. Esophagus. – 2008. – Vol. 21. – P. 377-388.
32. Velanovich V. Esophagogastrectomy without pyloroplasty / V. Velanovich // Dis. Esophagus. – 2003. – Vol. 16. – P. 243-245.

ЭЗОФАГОГАСТРОПЛАСТИКА И ПИЛОРОДРЕНИРУЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА И КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РАКОМ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

И.А. Винниченко, А.И. Винниченко

Резюме. Выполнен обзор литературы с использованием поисковых инструментов Medline глубиной 30 лет (1983-2013) по ключевым словам «эзофагогастропластика» и «пилородренирующие операции» для определения работ с наивысшим уровнем доказательности (1 и 2). Дальнейший анализ этих работ показал, что пилородренирующие операции после эзофагогастропластики являются обязательным компонентом вмешательства, поскольку обеспечивают более адекватное опорожнение культи желудка, использованного для пластики резецированного пищевода. Данные работ с более низким уровнем доказательности о наличии осложнений, связанных с пилородренирующими операциями, могут быть предметом изучения в клинических рандомизированных исследованиях.

Ключевые слова: рак пищевода, кардиоэзофагеальный рак, хирургическое лечение, эзофагогастропластика, пилородренирующие операции.

ESOPHAGEAL AND GASTROESOPHAGEAL JUNCTION CARCINOMA: ESOPHAGOGASTROPLASTY AND PYLORIC DRAINAGE PROCEDURES FROM THE EVIDENCE-BASED MEDICINE TERMS

I.O. Vynnychenko, O.I. Vynnychenko

Abstract. A review of the literature using Medline search tools for a period of 30 years (1983-2013) with key words "esophagogastroplasty" and "pyloric drainage procedures" has been performed in order to determine the publications with the highest level of evidence (1 and 2). Further analysis of these studies showed that pyloric draining operations after esophagogastroplasty are an essential component of intervention, as they provide a more adequate emptying of the stomach stump used for resected esophagus plasty. The works with a lower level of evidence of the presence of complications related to pyloric drainage procedures could be a subject of study in randomized clinical trials.

Key words: esophageal carcinoma, gastroesophageal junction carcinoma, surgical treatment, esophagogastroplasty, pyloric drainage procedures

Medical Institute of Sumy State University

Рецензент – проф. О.І. Івашук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 179-184

Надійшла до редакції 14.10.2013 року

© І.О. Винниченко, О.І. Винниченко, 2013

УДК 618.39-06:616.24-07

В.В. Гарбузюк, С.П. Польова, В.П. Гарбузюк¹

ПРОБЛЕМА ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ПАЦІЄНТОК, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,

¹Хмельницька міська лікарня

Резюме. У статті наведені дані щодо передчасних пологів у жінок, хворих на туберкульоз легень. Показано підвищення частоти вказаної патології серед вагітних як за активних, так і за хронічних форм туберкульозного процесу. Встановлено, що за наявності тубер-

кульозу в кожній другій пацієнтки трапляються передчасні пологи.

Ключові слова: передчасні пологи, туберкульоз, діагностика.

Зниження перинатальної захворюваності і смертності у вагітних, хворих на туберкульоз (ТБ) легень, – головна медична проблема в умовах епідемії ТБ в Україні [6, 14, 15, 18, 23]. Надзвичайно актуальним як для науки, так і для практичного акушерства є вивчення чинників ризику порушень стану плода на тлі туберкульозного ураження матері, а також пошук шляхів профілактики та лікування ускладнень вагітності, зумовлених туберкульозною інфекцією [2, 3, 5, 9, 10, 13].

Ускладнені пологи спостерігаються в 36-60 % породілей, хворих на ТБ легень: передчасне виливання навколоплідних вод (48,2 %), передчасні пологи (51,2 %), гіпотонічні кровотечі в послідовому і ранньому післяпологовому періодах (15 %), аномалії пологової діяльності (14,8 %) тощо [1, 2, 3, 4, 22, 26, 27].

Проблема передчасних пологів (ПП) за наявності туберкульозу в жінок за своєю актуальністю посідає одне з провідних місць в акушерстві і міс-

© В.В. Гарбузюк, С.П. Польова, В.П. Гарбузюк, 2013

тять декілька складних за своєю значимістю питань. Передусім – це тактика лікаря щодо пролонгування вагітності, а також виходжування маловагових до терміну гестації малюків. З огляду на це актуальним є вивчення причин і наслідків ПП у жінок, хворих на ТБ легень [12, 16, 17, 19, 20].

Вивчення патогенезу звичного невиношування вагітності, внутрішньоутробної загибелі плода, передчасних пологів у жінок, хворих на ТБ легень, засвідчило тісний зв'язок вказаних ускладнень із туберкульозом [20-22, 24].

Одним із механізмів формування репродуктивних втрат є вагома частка туберкульозного ураження хоріона плаценти і плода з розвитком запальної реакції і некротичним компонентом, продуктивний або продуктивно-некротичний плацентит у ранні терміни вагітності. Туберкульозний процес викликає низку акушерських ускладнень під час вагітності в жінок: гестози, невиношування вагітності, передчасне виливання навколоплідних вод, передчасні пологи тощо.

П.А. Ковганко (2004), А.Я. Сенчук і співавт. (2010) пояснюють зростання в 1,6 раза частоти ускладнень у жінок, хворих на ТБ легень, накопиченням недоокиснених продуктів у крові вагітної при одночасному зниженні вмісту ендогенних антиоксидантів [15, 16].

Пусковими механізмами розвитку ускладнених пологів О.М. Базелюк, С.П. Польова (2006) [1, 19] вважають інтоксикацію на тлі вперше діагностованого туберкульозу легень (ВДТБ), яка поєднується з легенево-серцевою недостатністю та застоюванням гепатотоксичних туберкулоstaticів.

Н.В. Корандо і співавт. (2012) вказують, що частота невиношування вагітності в ранні терміни трапляється в 23,7 раза частіше у жінок, що хворіють на ТБ легень, загроза передчасних пологів – у 27,1 раза порівняно зі здоровими.

Поширеним патологічним станом під час вагітності є передчасне виливання навколоплідних вод, яке становить 45,8 % випадків і пов'язане з активністю туберкульозного процесу, який призводить до біохімічних змін у плодових оболонках та сприяє їх розриву. Основною причиною передчасних пологів слід вважати тканинну гіпоксію внаслідок легенево-серцевої недостатності, яка має місце практично у всіх вагітних, хворих на ТБ легень, а туберкульозна інтоксикація значно посилює гіпоксію та гіпоксемію [17, 19, 21, 23, 25, 27].

М.М. Савула і співавт. (2007) зазначають, що в пацієнок, хворих на ТБ легень, протягом вагітності частіше спостерігають: ранній токсикоз (78,2 %), анемію (74,5 %), хронічну внутрішньоутробну гіпоксію плода (38,2 %), загрозу викидня (29,1 %), загрозу передчасних пологів (20 %), фетоплацентарну дисфункцію (20 %), внутрішньоутробну затримку розвитку плода (14,5 %) тощо [26, 27].

З іншого боку, частка акушерських ускладнень під час вагітності, у тому числі передчасних пологів, залежить від клінічної форми туберку-

льозного процесу. Найтяжче проходять пологи за фіброзно-кавернозної, дисемінованої форми і туберкуломи легень. У пацієнок із даними формами ТБ спостерігається найбільша кількість ускладнень: ранній токсикоз, загроза передчасних пологів, передчасний розрив плідних оболонок [12, 17, 21, 25, 26].

Науковці зазначають про суттєві порушення функціонування фетоплацентарного комплексу (ФПК) за умов ТБ. При цьому спостерігається зниження рівня естріолу, прогестерону та плацентарного лактогену, що зумовлено тяжким перебігом ТБ легень та впливають на антенатальний розвиток плода і сприяють ПП. Ці несприятливі чинники призводять до зниження гормонального фону жінок, порушення гемодинаміки та розвитку, в більшості випадків, фетоплацентарної дисфункції (ФПД). Слід зазначити, що ФПД у вагітних, хворих на активні форми туберкульозу, формується з ранніх термінів вагітності, що пов'язано з порушенням інвазії трофобласта, формуванням імунних комплексів, які ушкоджують структуру плаценти [20-23].

Показано, що у хворих на ТБ легень, ФПД трапляється у 8,4 раза частіше, ніж у здорових, анемія вагітних – у 6,1 раза, загроза передчасних пологів – в 11,2 раза, токсикоз першої половини вагітності – у 3,2 раза. Аналіз функціонального стану легень та кислотно-лужної рівноваги артеріальної крові вагітних, хворих на ТБ легень, показав наявність респіраторного алкалозу крові, що супроводжується підвищенням парціального тиску вуглекислого газу (pCO_2), дефіцитом основ і зниженням парціального тиску кисню (pO_2) та рН крові. Ці чинники призводять до гіперкапнії, гіпоксемії та інших несприятливих ускладнень, що негативно впливають на перебіг вагітності [2, 4, 8, 12].

При туберкульозному запаленні плаценти, окрім порушень дозрівання хоріальних ворсин, спостерігають підсилення відкладання інтервільозного та перибазального фібриноїду, збільшення частоти та розмірів кальцинатів, виражений склероз стовбурових ворсин, а також окремих дрібних ворсин. У плацентах породіль, хворих на ТБ легень, у тих випадках, коли не розвинулося запалення, так само відмічають перелічені явища. У всіх плацентах від породіль, хворих на ТБ легень, спостерігають зростання утворення синцитіальних вузликів. Такі структури за останніми дослідженнями є одними із морфологічних доведень апоптозу синцитіотрофобласта, що часто призводить до переривання вагітності в будь-які терміни гестації. Таким чином, морфологічні зміни в плацентах жінок, хворих на ТБ легень, призводять до відповідних клінічних та функціональних порушень, які сприяють передчасним пологам [7, 12, 15, 21].

Специфічні та неспецифічні прояви туберкульозного запалення у плаценті залишаються предметом ґрунтовних досліджень при ПП, тоді коли зміни в структурах посліду поза межами ділянок з інфламаторним процесом, а також ура-

ження плаценти без запальних змін при туберкульозі у вагітної висвітлені в науковій літературі недостатньо [24, 25].

Аналіз даних літератури показав вагомі психоемоційні порушення в жінок, хворих на ТБ легень, з обтяженим акушерським анамнезом (наявність спонтанних викиднів, передчасні пологи, пологовий травматизм). У цих жінок спостерігається високий рівень внутрішнього напруження і постійної тривоги з тенденцією до загрози передчасних пологів. Тривожне ставлення до вагітності виявляється в переживаннях за неповноцінність плода, страх інфікувати туберкульозом немовля та уроджених вад розвитку дитини, ускладнень пологів і післяпологового періоду [21, 25, 27].

Імунологічні дослідження вагітних, хворих на ТБ легень, мають прогностичне значення для визначення їх імунологічного стану, прогнозу перебігу туберкульозного процесу та наслідків вагітності.

Питання про стан специфічного і неспецифічного імунітету вагітних за наявності туберкульозу вимагає всебічного вивчення щодо впливу його на перебіг ПП. На тлі імуносупресії, що зумовлена власне вагітністю, значно поглиблюється імунодепресія, зумовлена туберкульозною інфекцією.

Аналіз неспецифічних і специфічних показників захисту, наявність виражених порушень під час вагітності має особливу значимість щодо виношування та пролонгації вагітності на тлі ТБ [4, 7, 24, 25, 27].

Загроза передчасних пологів у вагітних, хворих на ВДТБ, виникає у 2-9 разів частіше, ніж у здорових осіб. Здебільшого це трапляється у випадку пізньої діагностики ТБ з прогресуванням легеневої недостатності.

За даними літератури, передчасне виливання навколоплідних вод у жінок, хворих на ТБ, трапляється у 48,2 %. Дородове виливання навколоплідних вод спостерігається у 2,7 раза (28,1 %), раннє виливання вод – в 1,8 раза (20,8 %) частіше, ніж у жінок групи порівняння. Це пов'язано з інтоксикацією, що викликає біохімічні зміни в плодових оболонках, зменшення їх щільності та підвищенням здатності до розриву [11, 13, 17].

Таким чином, дослідження науковців щодо ефективних заходів профілактики передчасних пологів та тактики медичного супроводу в жінок, хворих на ТБ легень, потребують поглибленого вивчення.

Висновки

1. Аналіз даних літератури показав негативний вплив туберкульозного процесу на перебіг вагітності та пологів.

2. Пацієнтки, хворі на активні форми туберкульозу, належать до групи високого ризику перинатальних ускладнень, зокрема, передчасних пологів.

Перспективи наукових досліджень будуть направлені на вивчення метаболічних та морфо-

логічних змін структури навколоплідних оболонок з метою профілактики передчасних пологів.

Література

1. Базелюк О.М. Оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок, хворих на активний туберкульоз легень: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук.: спец. 14.01.01 "Акушерство та гінекологія" / О.М. Базелюк. – К., 2008. – 22 с.
2. Вагітність і пологи у жінок, хворих на туберкульоз / М.М. Савула, С.В. Хміль, Д.П. Вітик [та ін.] // Здобутки клініч. і експерим. мед. – 2003. – № 1. – С. 11-15.
3. Вагітність, пологи та післяпологовий період у жінок, хворих на туберкульоз легень, залежно від наявності деструкції легеневої тканини / А.Я. Сенчук, О.В. Голяновський, О.О. Берестовий [та ін.] // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту, серія "Медицина". – 2001. – Вип. 13. – С. 191-193.
4. Ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у хворих на туберкульоз легень: метод. рекомендації // А.Я. Сенчук, О.В. Голяновський, В.С. Артамонов [та ін.]. – К., 2001. – 37 с.
5. Вікторов О.П. Побічні явища при лікуванні хворих на туберкульоз / О.П. Вікторов, Ю.І. Гунський, Л.В. Гайова // Сучасні інфекції. – 2004. – № 3. – С. 61-66.
6. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / В.И. Краснополянский, О.Ф. Серова, В.А. Туманова [и др.] // Рос. вестн. акуш.-гинекол. – 2004. – № 5. – С. 26-29.
7. Гойда Н.Г. Репродуктивне здоров'я (ситуаційний аналіз) / Н.Г. Гойда, Н.Я. Жилка // Мед.-соц. пробл. сім'ї. – 2003. – № 2 (8). – С. 3.
8. Голяновський О.В. Комплексний підхід щодо лікування туберкульозу легень у вагітних та породіль / О.В. Голяновський, В.П. Мельник // Укр. пульмонол. ж. – 2003. – № 4. – С. 31-34.
9. Горбач Н.А. Результаты экспертной оценки факторов риска заболевания туберкулезом / Н.А. Горбач, И.А. Большакова, Н.М. Корецкая // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 5. – С. 32-34.
10. Гусейнов Г.К. Противотуберкулезные мероприятия по результатам пробы Манту / Г.К. Гусейнов, И.А. Мамаев, З.К. Абдулаева // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 1. – С. 14-17.
11. Дорошенкова А.Е. Туберкулез – общемедицинская проблема современной медицины / А.Е. Дорошенкова, Н.Н. Дробот // Вестн. сем. мед. – 2008. – № 7. – С. 39-40.
12. Дужий І.Д. Туберкульоз внутрішньогрудної локалізації і вагітність / І.Д. Дужий, В.І. Бойко, О.І. Дужа // Вісн. наук. досліджень. – 2003. – № 1. – С. 145-147.
13. Єгоров О.М. Медико-соціальні проблеми туберкульозу / О.М. Єгоров, М.С. Панченко, Л.В. Степаненко // Мед. залізничного транспорту України. – 2004. – № 3. – С. 84-86.
14. Жученко О.Г. Репродуктивное здоровье женщин, страдающих легочным и урогенитальным туберкулезом / О.Г. Жученко // Пробл. туберкулеза. – 2004. – № 4. – С. 58-62.
15. Ковганко П.А. Исходы беременности и родов у женщин с выполненным по поводу туберкулезного процесса оперативным вмешательством на легких / П.А. Ковганко // Рос. вестн. акуш.-гинекол. – 2004. – № 2. – С. 45-47.
16. Сенчук А.Я. Ведення вагітності та лікування активного туберкульозу легень з бациловидінням ускладненого туберкульозом гортані / А.Я. Сенчук, О.М. Базелюк, М.І. Павлюченко // ПАГ. – 2010. – № 3. – С. 109-112.
17. Польова С.П. Перебіг і наслідки вагітності у жінок, хворих на туберкульоз / С.П. Польова // Вісн. наук. досліджень. – 2005. – № 4. – С. 106-107.
18. Польова С.П. Порушення репродуктивного здоров'я та психоемоційного стану у жінок, хворих на туберку-

- льоз / С.П. Польова // Клін. та експерим. патол. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 70-72.
19. Польова С.П. Порушення мікробіоценозу піхви у жінок репродуктивного віку, що хворіють на туберкульоз / С.П. Польова // Клін. та експерим. патол. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 73-74.
 20. Польова С.П. Морфофункціональні зміни фетоплацентарного комплексу у хворих на туберкульоз / С.П. Польова // Клін. анат. та операт. хірургія. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 33-36.
 21. Польова С.П. Особливості змін плаценти у вагітних, хворих на туберкульоз (за даними імуногістологічних досліджень) / С.П. Польова // Лікар. справа. Врач. дело. – 2007. – № 5-6. – С. 40-43.
 22. Польова С.П. Клінічно-морфологічні особливості перебігу пологів у жінок, інфікованих мікобактеріями туберкульозу / С.П. Польова, І.С. Давиденко // Бук. мед. вісник. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 67-70.
 23. Польова С.П. Комплексне лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних, інфікованих мікобактеріями туберкульозу / С.П. Польова, І.С. Давиденко // Клін. та експерим. патол. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 92-95.
 24. Польова С.П. Порушення гуморальної ланки імунітету у вагітних, хворих на туберкульоз // С.П. Польова, Ю.І. Бажора, О.Д. Малетич // Бук. мед. вісник. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 32-34.
 25. Польова С.П. Порушення імунної системи у вагітних, хворих на туберкульоз / С.П. Польова, Ю. І. Бажора, О.Д. Малетич // Клін. та експерим. патол. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 59-63.
 26. Савула М.М. Результати лікування, перебіг вагітності і пологів у жінок, яким виконані операції з приводу туберкульозу / М.М. Савула // Шпит. хірургія. – 2005. – № 2. – С. 128-130.
 27. Савула М.М. Туберкульоз вагітних: перебіг, лікування / М.М. Савула, М.І. Сахелашвілі // Укр. пульмонол. ж. – 2004. – № 1. – С. 60-62.

ПРОБЛЕМА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У ПАЦИЕНТОК, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

В.В. Гарбузюк, С.П. Полевая, В.П. Гарбузюк¹

Резюме. В статье наведены данные, касающиеся преждевременных родов у женщин, больных туберкулезом легких. Показано увеличение частоты данной патологии среди беременных как при активном, так и при хронических формах туберкулезного процесса. Установлено, что при туберкулезе у каждой второй пациентки возникают преждевременные роды.

Ключевые слова: преждевременные роды, туберкулез, диагностика.

PROBLEM OF PREMATURE DELIVERY IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

V.V. Harbuziuk, S.P. Poliova, V.P. Harbuziuk¹

Abstract. The article presents data about preterm delivery in women with pulmonary tuberculosis. An increased frequency of the disease among pregnant women is shown, with both active and chronic tuberculosis forms. It was established, that every other patient, suffering from tuberculosis, experience a preterm delivery.

Key words: premature delivery, tuberculosis, diagnosis.

Vinnitsia National Medical University named after M.I. Pirogov
¹Khmelnysky City Hospital

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 184-187

Надійшла до редакції 27.09.2013 року

УДК 616.24-002.5-085:577.117

В.І. Сливка

**ПЕРОКСИДНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ
НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Одним з універсальних механізмів ушкодження клітинних мембран є пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ), надмірній активації якого в нормі запобігають фактори системи антиоксидантного захисту. До мембранозв'язаних ферментів, що беруть участь в утворенні продуктів ПОЛ, належать ліпоокси- та циклооксигенази. Процеси ліпопероксидації змінюють структуру та фосфоліпідний склад мембран клітин, що негативно

вно впливає на клітинну імунну відповідь внаслідок ушкодження механізмів передачі інформації від позаклітинних регуляторів до внутрішньоклітинних ефекторних систем.

Ключові слова: туберкульоз легень, протитуберкульозні препарати, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист.

Регуляція ПОЛ здійснюється через систему антиоксидантного захисту - антикисневими, антирадикальними та антиперекисними механізмами. Порушення рівноваги між процесами ліпопероксидації та антиоксидантною системою призводить до лавиноподібної реакції переокиснення, яка закінчується загибеллю клітини [4, 7, 15].

Серед факторів антиоксидантного захисту найважливішими є антирадикальні ферменти. Супероксиддисмутаза (СОД) здійснює рекомбінацію супероксиданіон-радикалів з утворенням перекису водню та кисню. За її відсутності дисмутація супероксидних радикалів призводить до утворення перекису та найбільш агресивної форми кисневих радикалів – синглетного кисню [2, 4]. Регуляція активності СОД здійснюється редокс-системою клітини [3, 10], що запобігає лізису еритроцитів, забезпечує стабільність мембран та форми еритроцитів, а також регулює функціональну активність тромбоцитів при згортанні крові. Антиоксидантна функція СОД у біологічних середовищах особливо важлива при станах, пов'язаних з інтенсивною генерацією активних форм кисню [8, 16].

Глутатіонпероксидаза (ГПО) – фермент, який інактивує перекис водню, гідроперекиси жирних кислот, перекиси білкового та нуклеїнового походження, кумен- і третбутилгідроперекиси та інші органічні перекиси. Біологічна роль глутатіонпероксидази полягає в захисті мембранних структур клітини від активних форм кисню та продуктів ліпопероксидації при патологічних процесах [2, 18].

У пацієнтів із захворюваннями легень виявлено зниження активності СОД, причому ступінь її пригнічення залежала від нозологічної форми. Встановлено, що зміни активності СОД при туберкульозі легень залежать від характеру процесу: при вогнищевому туберкульозі відмічається збільшення активності ферменту, а при інфільтративному – її зниження [5, 1].

У комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень в останні роки використовуються антиоксиданти, зокрема, натрію тіосульфат, α -токоферол [9, 17]. Застосування цих засобів з-

мовлено саме тим, що при туберкульозі встановлено підсилення ПОЛ у крові з порушенням систем антирадикального захисту. У хворих на інфільтративний туберкульоз легень інтенсифікація ліпопероксидації відбувається за різкого зниження активності СОД, що свідчить про декомпенсацію антирадикального захисту клітин. Застосування при туберкульозі сумісно з хіміопрепаратами α -токоферолу, вітаміну С або натрію нуклеїнату підвищує ефективність лікування, поліпшує суб'єктивні та об'єктивні показники зовнішнього дихання, помітно покращує ефективність лікування з нормалізацією порушеної рівноваги в системі ліпопероксидація - антиокиснювальна активність [6, 12].

Варто зазначити, що деякі протитуберкульозні препарати здатні провокувати ПОЛ. Встановлено, що профібротична дія ізоніазиду пов'язана з властивістю гідразину (продукту перетворення ізоніазиду в організмі) пригнічувати активність каталази [22].

Ізоніазид викликає додаткову активацію ліпопероксидації, що зумовлено трансформацію субстратної активності моноамінооксидази, яка при цьому набуває властивостей лізиноксидази – ферменту, що формує зрілий колаген – основу фіброзних змін. Крім того, ізоніазид пригнічує активність піридоксалькінази, внаслідок чого відбувається накопичення піридоксалу в організмі, який стимулює лізиноксидази. Оскільки в профібротичні дії ізоніазиду бере участь інтенсифікація ліпопероксидації, можна розраховувати, що застосування антиоксидантів буде послаблювати цей ефект [21].

Ена Я.М. [5] встановив, що у хворих на туберкульоз легень, які страждають хронічним алкоголізмом, спостерігаються більш виражені порушення рівноваги анти- і прооксидантних систем крові. Застосування в комплексному лікуванні антиоксидантів призводить до відновлення їх нормального співвідношення, але за умов проведення тривалої антиоксидантної терапії (не менше чотирьох місяців) [19].

У хворих на інфільтративний туберкульоз легень електроннографічно виявили структурні зміни МБТ, що виникли під впливом сироватки

крові хворих, які отримували тільки антиоксиданти (α -токоферол і натрію тіосульфат). Ушкоджувальний вплив антиоксидантів на МБТ підтверджує їх потенціюючий ефект щодо дії антибактеріальних препаратів. Автори [19] вказують, що застосування двох антиоксидантів у комплексному лікуванні хворих на інфільтративний туберкульоз легень дозволяє зменшити кількість антибактеріальних препаратів. При цьому досягається скорочення строків припинення бактеріовиділення і підвищення частоти загоєння порожнин розпаду (у поєднанні з традиційними методами терапії).

Доведено, що система антиоксиданти – ліпопероксидаза бере активну участь у патогенезі розвитку у хворих на туберкульоз легень побічних нейротоксичних реакцій на антибактеріальні препарати, що свідчить про доцільність застосування антиоксидантів у комплексному лікуванні [6]. Найбільший ефект досягається при використанні двох антибактеріальних препаратів у комплексі з двома антиоксидантами [11, 20].

За даними Грищука Л.А. [6] при вогнищевому туберкульозі легень відбувається пригнічення окиснювального фосфорилювання та активізація утворення енергії анаеробним шляхом, але без активації ПОЛ. Водночас у хворих на інфільтративний і фібрознокавернозний туберкульоз легень глибокі порушення внутрішньоклітинного метаболізму супроводжуються збільшенням інтенсивності ПОЛ за зниження антиоксидантного потенціалу крові. Під впливом хіміотерапії, у міру клінічного покращання стану хворих, виявляється тенденція до підвищення активності енергетичних ферментів та ПОЛ [24].

Растворов О.А. та ін. [11] у хворих на інфільтративний туберкульоз легень до лікування спостерігав значну активацію ПОЛ, що призводило до збільшення рівня дієвих кон'югатів за пригнічення ферментів антирадикального захисту. У процесі лікування інтенсивність ліпопероксидації дещо зменшувалася, але не нормалізувалася, що вказує на доцільність додаткового застосування антиоксидантних препаратів.

Зв'язок ПОЛ із механізмами ушкодження легеневої тканини при туберкульозі підтверджений експериментально: у плазмі крові щурів через три тижні після зараження тварин МБТ спостерігалася достовірне збільшення вмісту малонового альдегіду з максимальним його підвищенням на шостому тижні спостереження. Рівень атокоферолу був зменшений у всі строки дослідження, особливо в період максимальної інтенсивності патологічного процесу в легенях [13]. Встановлено, що в процесі розвитку специфічного запалення різко зростає загальна інтенсивність окиснювального метаболізму в альвеолярних макрофагах, у тому числі, кисневого вибуху, що реалізується при зустрічі з МБТ [14]. На етапі сформованої протитуберкульозної резистентності організму щурів, яка документована початком інволюції специфічних змін, стабільність системи ліпопе-

роксидація-антирадикальний захист при високому рівні окиснювального метаболізму у фагоцитах забезпечувалася збільшенням активності супероксиддисмутази за нормальних або знижених значень активності каталази [25].

Узагальнюючи дані літератури зазначимо, що одним із важливих ранніх зсувів, які супроводжують розвиток патогенетичних змін при туберкульозі легень, є гіпоксія тканин. Причини, що призводять до розвитку кисневої недостатності та енергетичного дисбалансу при туберкульозі, полягають у безпосередньому ураженні легеневої тканини патологічним процесом. Вивчення динаміки кислотно-лужного стану крові у вперше виявлених хворих показало, що ступінь прояву ацидотичних зсувів пропорційна туберкульозній інтоксикації. Про це свідчать і результати експериментальних досліджень, які вказують на порушення дихальної функції мітохондрій легень та печінки, а також постійне зменшення спряженості окиснення та фосфорилювання у заражених тварин. Причиною порушення мітохондріальної функції може бути і посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів, яке ініціюється як розвинутою гіпоксією, так і туберкульозною інтоксикацією. Однією з важливих причин зниження доставки кисню та наростання гіпоксії є ушкодження мікроциркуляторного русла в зоні запалення та розвиток фіброзу. Порушення мікроциркуляції підтримується змінами в системі згортання крові, які найбільш виражені у фазі інфільтрації [23].

Література

1. Бескова А.И. Поражение бронхов у больных с впервые выявленным туберкулезом легких / А.И. Бескова, К.А. Байарстанова, А.А. Семенов // Пробл. туберкулеза. – 2010. – № 8. – С. 70.
2. Бутов Д.О. Зміни деяких показників оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень при застосуванні органозберігаючої фармакотерапії / Д.О. Бутов // Експерим. і клініч. мед. – 2009. – № 4. – С. 53-56.
3. Бялик І.Б. Полихимиотерапия больных деструктивным туберкулезом / И.Б. Бялик // Укр. пульмонол. ж. – 2011. – № 1. – С. 42-46.
4. Воейков В.Л. Активные формы кислорода – патогены или целители? / В.Л.Воейков // Клини.геронтол. – 2003. – № 3. – С. 27-40.
5. Внутрисосудистое свертывание крови при заболеваниях органов дыхания / Я.М. Ена, Л.Ю. Шелест, В.Д. Шкапо [и др.] // Патол. физиол и эксперим. терапия. – 2010. – № 3. – С. 138-141.
6. Грищук Л.А. Динаміка перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в щурів при гострому ураженні легень / Л.А. Грищук, М.І. Марущак // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2. – С. 16-19.
7. Жадан В.М. Оцінка деяких показників оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії / В.М. Жадан // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2. – С. 34-36.
8. Зенков Н.К. Фенольные биоантиоксиданты / Н.К. Зенков, Н.В. Кандалинцева, В.З. Ланкин. – Новосибирск. – 2003. – 328 с.
9. Иммунологический статус больных туберкулезом пожилого и старческого возраста и его изменения в

- процессе комплексного лечения с использованием Т-активина / Д.А. Адамбеков, В.И. Литвинов, К.Б. Мамбетов [и др.] // Пробл. туберкулеза. – № 5. – 2008. – С. 46-48.
10. Механизмы развития антипротеолитической недостаточности при туберкулезе и неспецифических заболеваний легких / Г.О. Каминская, Г.Ю. Блонская, Н.Л. Пуряева [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2011. – № 6. – С. 55-58.
 11. Особливості перекисного окиснення білків у пацієнтів з ВІЛ/СНІД-асоційованим туберкульозом, у порівнянні з хворими на туберкульоз і ВІЛ/СНІД / О.А. Растворов, А.В. Абрамов, І.Ф. Беленічев [та ін.] // Запоріж. мед. ж. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 34-37.
 12. Отчич О.О. Оцінка окремих показників прооксидантно-антиоксидантної рівноваги крові при застосуванні хіміоозонотерапії деструктивних форм туберкульозу легень / О.О. Отчич, К.Д. Мажак, Д.І. Санагурський // Біологічні студії. – 2010. – Т. 4, № 3. – С. 45-54.
 13. Показники перекисного окиснення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит при застосуванні антигомотоксичних препаратів / О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеєнко, В.М. Фролов [та ін.] // Укр. морфол. альманах. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 3-8.
 14. Процеси перекисного окислення ліпідів та стан активності супероксиддисмутази у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з вторинною імунною недостатністю / І.С. Лемко, М.Л. Габор, Д.В. Решетар [та ін.] // Укр. пульмонол. ж. – 2006. – № 3. – С. 20-22.
 15. Свободно-радикальное окисление в генезе болезней органов дыхания / Ю.И. Тольденберг, А.Н. Кокосов, В.П. Тищенко [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 1. – С. 50-53.
 16. Сиренко И.А. Состояние перекисного окисления липидов у детей и подростков с активным туберкулезом органов дыхания / И.А. Сиренко, С.А. Шматько // Укр. пульмон. ж. – 2004. – № 1. – С. 40-42.
 17. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания / С.К. Соодаева // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С. 5-10.
 18. Фархутдинов У.Р. Состояние процессов свободнорадикального окисления и возможности их коррекции у больных неспецифическими заболеваниями легких: автореф. дис. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук / У.Р. Фархутдинов. – СПб., 2003. – 44 с.
 19. Худзик Л.Е. Применение препаратов ингибиторов протеолитических ферментов при бронхолегочных заболеваниях / Л.Е. Худзик, Т.И. Морозова // Пробл. туберкулеза. – 2008. – № 1. – С. 68-71.
 20. Чучалин А.Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 111-115.
 21. Analysis of the local kinetics and localization of IL-1 alpha/tumor-necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta, during the course of experimental pulmonary tuberculosis / R. Hernandez-Pando, H. Orozco, K. Arriga [et al.] // Immunology. – 2006. – Vol. 90, № 4. – P. 607-617.
 22. Chemotheraple evaluation of pulmonary tuberculosis patients with a complication of hepatic dysfunction / I. Shlchi, A. Sato, K. Chlda [et al.] // Kek-kaku. – 2011. – Vol. 66, № 4. – P. 19-27.
 23. Involvement of Tachykinin NK1 Receptor in the Development of Allergen-induced Airway Hyperreactivity and Airway Inflammation in Conscious, Unrestrained Guinea Pigs / M. Schuling, A.B. Zuidhof, J. Zaagsma [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 159. – P. 423-430.
 24. Nakanishi S. Mammalian tachykinin receptors / S. Nakanishi // Annu. Rev. Neuro-sci. – 2011. – Vol. 14. – P. 123-136.
 25. Substance P and beta-endorphin-like immunoreactivity in lavage fluid of subjects with and without allergic asthma / K. Neiber, C.R. Baumgarten, R. Rathsack [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 90. – P. 646-654.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

В.И. Сливка

Резюме. Одним из универсальных механизмов повреждения клеточных мембран является перекисное окисление липидов (ПОЛ), чрезмерная активация которых в норме предотвращает факторы системы антиоксидантной защиты.

К мембраносвязующим ферментам, участвующим в образовании продуктов ПОЛ, относятся липооксигеназы и циклооксигеназы. Процессы липопероксидации изменяют структуру и фосфолипидный состав мембран клеток, что отрицательно влияет на клеточный иммунный ответ вследствие повреждения механизмов передачи информации от внеклеточных регуляторов к внутриклеточным эффекторным системам.

Ключевые слова: туберкулез легких, противотуберкулезные препараты, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

V.I. Sliyva

Abstract. One of the universal mechanisms of a damage to the cell membranes is a lipid peroxidation (LPO), whose excessive activation normally prevents the factors of the antioxidant defense system.

Cyclooxygenase and peroxide lipids are the membrane-bounding enzymes, taking part in LPO products formation. The processes of lipid peroxidation change the structure and phospholipid composition of cell membranes, which affects negatively the cellular immune response due to the damage to information transfer mechanisms, carrying information from extracellular regulators to intracellular effector systems.

Key words: pulmonary tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, lipid peroxidation, antioxidant protection.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.І. Швець

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 188-190

Надійшла до редакції 18.09.2013 року

УДК 615.035.9

О.В. Стопінчук

**РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО ДІУРЕТИКІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ
СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ, ШЛЯХИ ПОДОЛАННЯ**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Резюме. Набряковий синдром – один з основних проявів хронічної серцевої недостатності (ХСН). Терапія набряків, зумовлених ХСН, включає використання петльового діуретика з одночасним обмеженням вживання рідини та солі. Проте в частини пацієнтів терапевтична ефективність сечогінних суттєво знижується або втрачається, виникає відсутність або неадекватно малий приріст діурезу у відповідь на діуретики, у тому числі їх комбінації та призначення в зростаючих дозах.

Вступ. Набряковий синдром – один з основних проявів ХСН. При затримці рідини, що супроводжується застоєм крові в легенях та периферичними набряками, діуретики – необхідний компонент симптоматичного лікування серцевої недостатності. Їх використання швидко зменшує задуху та підвищує толерантність до фізичного навантаження (клас рекомендацій I) [20]. І хоча діуретики не покращують прогнозу в пацієнтів із ХСН, ці препарати, зменшуючи затримку рідини, покращують якість життя хворих. Тому в рекомендаціях по лікуванню ХСН [5] діуретики розглядаються як стандарт комплексної терапії, до складу якої входять β-адреноблокатори, інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II, дигоксин. Терапія набряків, зумовлених ХСН, включає використання петльового діуретика з одночасним обмеженням вживання рідини та солі. Проте в частини пацієнтів терапевтична ефективність сечогінних суттєво знижується або втрачається, виникає відсутність або неадекватно малий приріст діурезу у відповідь на діуретики, у тому числі їх комбінації та застосування в зростаючих дозах. Такий стан називають резистентністю до діуретиків. При ХСН низьких функціональних класів резистентність формується рідко. Справжньою проблемою неефективність сечогінних препаратів стає при тяжкій серцевій недостатності. Так, у дослідженнях Taylor S.H. та співавт. [27] резистентність до діуретиків (потреба в фуросеміді більше 80 мг/добу або буметаніду більше 2 мг/добу) траплялись у кожного третього пацієнта з ХСН. За визначенням Benjamin J. та співавт. [13], резистентність до діуретиків – це збереження симптомів застою, незважаючи на оптимальне застосування в/в діуретиків, визначене, як одне з перерахованого: фуросемід (у добовій дозі більший за 160-240 мг) або інший петльовий діуретик в еквівалентній дозі; тривала в/в інфузія петльового діуретика; комбінована терапія оптимальними дозами петльового діуретика з дистальним діуретиком (наприклад, метолазон). Benjamin J. та співавт. [13] виділяють фактори

Такий стан називають резистентністю до діуретиків. У статті проаналізована доступна інформація з цієї проблеми, та дано практичні рекомендації щодо подолання резистентності до діуретичної терапії при лікуванні хворих на ХСН.

Ключові слова: петльові діуретики, резистентність до діуретиків, фуросемід, торасемід, фармакокінетика.

ризик формування резистентності до діуретиків: гіпертензія, знижена функція нирок, тяжкі симптоми ХСН, гіпонатріємія, значна кардіальна дисфункція. Резистентність до діуретиків розглядається як незалежний предиктор зростання загальної та раптової смертності при ХСН [15].

Мета дослідження. Проаналізувати доступну літературу та надати практичні рекомендації щодо подолання резистентності до діуретиків, яка виникає при хронічній серцевій недостатності.

Важливе значення має виявлення резистентності ще на стадії її формування, коли навіть незначна корекція лікування може запобігти негативній динаміці та формуванню розгорнутої клінічної картини резистентності до діуретичної терапії. Початковими проявами цього стану слід вважати: зменшення кількості сечі на тлі прийому стандартної терапії, немотивоване збільшення маси тіла, появу набряків, наростання задишки.

Якщо діагностовано резистентність до діуретичної терапії, то необхідно виключити зниження комплаєнсу до лікування: надмірне вживання кухонної солі та порушення рекомендованого режиму вживання ліків. Зменшення вживання солі може компенсувати постдіуретичну затримку натрію, що виникає при використанні, перш за все, короткодійних петльових діуретиків [12]. Активна діуретична терапія достатньо часто супроводжується міалгіями, зумовленими зниженням рівня калію, гіпотензивними та ортостатичними реакціями, гіперурикемією та розвитком подагричних артритів, порушенням еректильної функції в чоловіків, які погіршують якість життя. Якраз перераховані небажані лікарські реакції і стають найчастішими причинами зниження прихильності пацієнтів до діуретичної терапії.

Наступним кроком повинно стати упорядкування стандартної терапії, на тлі якої використовуються діуретики – це інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, β-адреноблокатори, дигоксин.

Знизити ефективність діуретиків можуть особливості фармакокінетики препаратів при ХСН. У таких пацієнтів порушується абсорбція,

транспорт і розподіл, біотрансформація та елімінація різних ліків, у тому числі й сечогінних. Перераховані розлади відображаються зниженням клінічної ефективності та наростанням затримки рідини. Причому вираженість порушень фармакокінетики залежить від тяжкості серцевої недостатності. Так, у компенсованих пацієнтів всмоктування фуросеміду, прийнятого перорально, суттєво не змінюється, що дозволяє використовувати такий шлях введення препарату для підтримувальної діуретичної терапії. У той же час, декомпенсація ХСН суттєво знижує всмоктування фуросеміду з шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що призводить до неефективності доз препарату, які використовувалися раніше. Існує певна відмінність впливу тяжкості ХСН на фармакокінетику для різних петльових діуретиків. Так, якщо фуросемід при декомпенсації ХСН погано всмоктується із ШКТ, то абсорбція тора-семіду практично не змінюється. Тому в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів [20] пропонується (при зниженні ефективності фуросеміду) замінювати його на тора-семід. Зменшення всмоктування діуретика при пероральному призначенні відстрочує час досягнення пікової концентрації та виникнення терапевтичного ефекту. Одним із предикторів ефективності петльового діуретика є саме час досягнення діуретиком місця його дії – каналців нирок. Перехід до внутрішньовенного шляху введення частково нівелює вплив порушення фармакокінетики на ефекти петльових діуретиків. Ще одним позитивним моментом в/в введення фуросеміду є швидке зменшення задишки в пацієнтів із гострою лівошлунковою недостатністю, ще до виникнення діуретичного ефекту. Недолік в/в введення діуретиків – збільшення ототоксичності, яка в більшості випадків зворотна [25]. Отже, подолати резистентність до перорального фуросеміду можна трьома шляхами: збільшивши дозу препарату (табл.) або перейти на внутрішньовенне введення, замінивши пероральний фуросемід на тора-семід.

Ще одна причина резистентності – міжлікарська взаємодія діуретиків з іншими, одночасно призначеними препаратами. Так, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), пригнічуючи синтез простагландинів, порушують гемодинаміку в нирках через зниження ниркового кровотоку і зменшують натрійуретичний ефект діуретиків. Практичне значення може мати вживання хворим навіть невисоких доз аспірину. Hall D. [21] відмічає підвищення діуретичної активності після відміни аспірину, призначеного в дозі 100 мг/добу. Крім цього вживання НПЗП асоціюється зі збільшенням частоти госпіталізацій у пацієнтів із ХСН [7].

Одним із факторів, що знижують ефективність діуретичної терапії, слугує гіпоальбумінемія. Цей розлад у пацієнтів із ХСН може бути наслідком супутньої патології, але частіше, все ж таки, є складовою симптомокомплексу серцевої недостатності, як наслідок порушення процесів

всмоктування амінокислот у ШКТ і порушення білковосинтетичної функції печінки. При гіпоальбумінемії порушується фармакокінетика петльових діуретиків (ПД), особливо тих, що мають високий ступінь зв'язування з білками (фуросемід). Вихід із цієї ситуації – використання ПД із низьким ступенем зв'язування з білком – тора-семіду. З другого боку, при гіпоальбумінемії знижується онкотичний тиск плазми крові, і вода не утримується в судинному руслі, що стає важливим чинником зниження ефективності діуретичної терапії. Тому для підвищення ефективності лікування осіб із гіпоальбумінемією можливе використання альбуміну або плазми [1].

Важливим механізмом, який спричиняє резистентність до петльових діуретиків короткої дії, може бути компенсаторна постдіуретична затримка натрію. Подолати постдіуретичну затримку натрію та відповідно резистентність до діуретика можна збільшивши частоту в/в болюсного введення петльового діуретика до 2-3 р/добу або тривалою в/в інфузією петльового діуретика [12]. Метааналіз кількох контрольованих досліджень показав переваги тривалої в/в інфузії петльових діуретиків над болюсним в/в введенням [10]. Використання тривалої інфузії фуросеміду в різних дослідженнях від 3 до 200 мг/годину (у середньому 10-20 мг/год) переважало болюсне введення по натрійуретичному та діуретичному ефектах і рідше викликало ототоксичний ефект через нижчі пікові концентрації петльового діуретика в крові пацієнтів [22, 9, 14, 24]. Тривала в/в інфузія діуретика виявилася кращою в пацієнтів із порушеною функцією нирок [28]. Проте в одному сучасному дослідженні [16] не виявлено достовірних переваг тривалої в/в інфузії над дво-разовим, на добу, болюсним введенням петльового діуретика.

Формування мікротромбів при ХСН порушує внутрішньониркову гемодинаміку і проковує зниження ефективності діуретиків. Приєднання до стандартної терапії нефракціонованого гепарину або низькомолекулярного гепарину запобігає тромбоутворенню в дрібних судинах нирок. Гепарин, крім впливу на гемокоагуляцію та покращання мікроциркуляції, блокує рецептори АТ II у клітинах клубочкової зони надниркових залоз, зменшуючи стимульований АТ II синтез альдостерону, при цьому не впливаючи на синтез АКГГ-індукованого альдостерону [32]. Подібним чином, на синтез альдостерону, впливає еноксапарин [2].

У пацієнтів із нормальною функцією нирок 99 % профільтованого натрію реабсорбується. Приблизно 66 % натрію реабсорбується в проксимальних каналцях, до 25 % – у товстому висхідному коліні петлі Генле, решта припадає на дистальні каналці. Петльові діуретики, що традиційно вважаються препаратами вибору терапії ХСН, блокують реабсорбцію натрію у висхідному коліні петлі Генле. Підвищити ефективність діуретичної терапії можна шляхом одночасної

Таблиця

Дозування діуретиків при лікуванні хворих на ХСН [за Greenberg et al., 2005]

Препарати		Форма	Стартова доза	Максимальна добова доза	Тривалість дії, години (приблизно)
Петльові	Фуросемід	в/в	10-200 мг	600 мг/добу	2-4
		табл.	20-200 мг х 1-2	400 мг/добу	6-8
	Буметанід	в/в	0,5-2 мг	10 мг/добу	2-4
		табл.	1,0-4 мг х 1-2	10 мг/добу	6-8
	Торасемід	в/в	10-200 мг	200 мг/добу	3-6
		табл.	10-200 мг	200 мг/добу	6-12
Тіазидні	Гідрохлортіазид	табл.	25-50 мг	200 мг/добу ¹	6-12
	Хлорталідон	табл.	15-50 мг	200 мг/добу	40-60
	Метолозон	табл.	2,5-5,0 мг х 1-2	10 мг/добу	8-24
Калій-зберігаючі	Амілорид**	табл.	5-20 мг	20 мг/добу	18-24
	Трімтерен**	табл.	100 мг х 1-2	200 мг/добу	8
	Спіронолактон*	табл.	12,5-200 мг	200 мг/добу	8-24

Примітка. * – використання спіронолактону у випадку декомпенсації ХСН разом із петльовими діуретиками як калій-зберігаючий діуретик, а також регулятора нейроендокринного балансу; ** – використання неконкурентних антагоністів альдостерону повинно обмежуватися випадками непереносимості спіронолактону. Рекомендовано частий контроль електролітів. ¹ - В Україні - 100 мг

блокади реабсорбції натрію в кількох відділах нефрону. Такий терапевтичний підхід називають «послідовною блокадою нефрону». Інгібітори карбоангідази «працюють» у проксимальному звивистому каналці. Комбінація петльового діуретика з ацетазоламідом теоретично здається привабливою через вираженість реабсорбції натрію в проксимальному каналці. Але така стратегія пов'язана з високим ризиком метаболічного ацидозу при тривалій терапії інгібітором карбоангідази. Тому в практиці вона не використовується. Оскільки при тривалому застосуванні петльових діуретиків виникає гіпертрофія та гіперплазія епітеліоцитів у дистальних звивистих каналцях, і компенсаторно зростання реабсорбції натрію в цих відділах, то доцільним виглядає додаткове використання тіазидних діуретиків, які «працюють» якраз у цій ділянці нефрону. Ефективність такої комбінації діуретиків у пацієнтів із ХСН доведено в кількох контрольованих дослідженнях [23, 8, 17]. Тіазидні діуретики блокують реабсорбцію 5-10 % профільтованого натрію, у той час як петльові – 25 %. Відповідно тіазиди володіють слабким натрійуретичним ефектом, тому монотерапія цими препаратами малоефективна при ХСН. Але коли ми призначаємо їх додатково до петльового діуретика, то можемо отримати вищий терапевтичний ефект, «зламавши» один із механізмів формування резистентності.

У пацієнтів із тяжкими формами ХСН (III, IV функціональний клас за NYHA) спостерігається надмірна активація нейроендокринних систем, у тому числі й альдостеронової. Тому використання антагоніста альдостерону верошпірону разом із петльовими діуретиками та іншими препаратами, що входять до стандартів терапії ХСН,

в осіб із III та IV функціональним класом за NYHA дозволяє подолати резистентність до діуретика [29]. Крім цього, якщо петльові та тіазидні діуретики не мають позитивного впливу на прогноз, то верошпірон вважається діуретиком, що подовжує тривалість життя при ХСН. Проте це пов'язано не стільки з діуретичним ефектом препарату, як з його антагонізмом до альдостерону [29].

Гіпонатріємія розглядається як один із факторів ризику формування резистентності до діуретичних препаратів. Тому корекцію зниженого рівня цього електроліта можна використати в терапії ХСН. Результати дослідження SМАС-HFStudy [26] показали перевагу введення невеликого об'єму (150 мл) гіпертонічного розчину натрію хлориду разом із болосним введенням високої дози фуросеміду (250 мг) двічі на добу над одним фуросемідом у такій же дозі. У першій групі виявилися достовірно вищі діурез та натрійурез, середній термін перебування в стаціонарі достовірно меншим (3,5 проти 5,5 дня), нижча частота повторних госпіталізацій (18,5% проти 34,2%) і смертність 12,9% проти 23,8%). У другій групі достовірно вищими виявились рівні сечовини та креатиніну [26].

У тяжких пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю внаслідок зниження насосної функції серця та гіпотонії виникає гіпоперфузія нирок, що в даному випадку є домінуючим компонентом формування неефективності діуретиків. Використання невисоких («ниркових») доз дофаміну до 2 мкг/кг/хв дозволяє збільшити перфузію нирок та покращити клубочкову фільтрацію, що підвищує ефективність діуретичної терапії. Оптимальна тривалість такого терапевтичного

го втручання – до 24 годин [1]. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [20], за наявності вираженого зниження насосної функції серця із симптомами гіперперфузії доцільна інотропна підтримка: дофамін – більше 3 мкг/кг/хв, добутамін – 2-20 мкг/кг/хв, левосимендан – 0,05-0,2 мкг/кг/хв. Короткочасне використання дофаміну або добутаміну покращує кардіоренальну гемодинаміку та ниркову функцію [31]. Проте тривале використання кардіотоніків для терапії ХСН асоціюється зі зростанням смертності [6].

Зростання рівня сечової кислоти, під впливом сечогінних препаратів, збільшує ризик кристалізації уратів у ниркових канальцях і подальше порушення функції нирок. Гіперурикемічний ефект ПД менш виражений у торасеміду. Тому цей препарат слід розглядати як препарат вибору при наростанні урикемії у хворого на ХСН [3, 4].

При неефективності медикаментозної терапії доцільне використання ізольованої ультрафільтрації. Цей апаратний метод ефективно знижує центральний венозний тиск, покращує показники насосної функції серця, зменшує розлади вентиляції та газообміну, відновлює чутливість до діуретиків. Ізольована ультрафільтрація дозволяє проводити дегідратацію дозовано, без значного впливу на електролітний склад та кислотно-лужний баланс крові. Результати дослідження UNLOAD [30] вказують на зменшення кількості госпіталізацій із приводу декомпенсації ХСН у групі пацієнтів, що лікувалися за допомогою ізольованої ультрафільтрації, порівняно з тими, хто отримував медикаментозну діуретичну терапію [30, 11]. У пацієнтів із тяжкою ХСН ультрафільтрація забезпечувала вираженіше клінічне покращання порівняно з в/в інфузією діуретика за клінічними, гемодинамічними показниками, фракцією викиду лівого шлуночка, за рівнями NT-proBNP та альдостерону [18].

Висновок

Всебічний розгляд ситуації резистентності та оптимізації діуретичної терапії дозволяє надати практичні рекомендації:

- ретельний моніторинг стану пацієнта із хронічною серцевою недостатністю з метою виявлення резистентності до діуретиків на стадії її формування, з подальшою корекцією терапії для стабілізації стану хворого та запобігання розвитку розгорнутої клінічної картини резистентності до діуретиків;
- контроль прихильності пацієнта до лікування (обмеження вживання кухонної солі, регулярність використання призначеного діуретика);
- упорядкування терапії хронічної серцевої недостатності відповідно до стандартів, включення в терапію інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів-рецепторів ангіотензину II, β-адреноблокатора, дигоксину;

- обмеження одночасного з діуретиками вживання лікарських препаратів, які внаслідок взаємодії знижують сечогінний ефект;
- збільшення дози препарату для перорального застосування;
- заміна перорального фуросеміду на торасемід, у якого рівномірніша біодоступність;
- перехід від перорального до внутрішньовенного уведення петльового діуретика;
- використання тривалої внутрішньовенної інфузії діуретика;
- застосування комбінованої діуретичної терапії (петльовий діуретик + тіазидний діуретик; петльовий діуретик + антагоніст альдостерону);
- використання кардіотоніків, що покращує перфузію нирок при хронічній серцевій недостатності і може допомогти подолати резистентність до діуретиків;
- використання прямих антикоагулянтів: гепарин або еноксапарин;
- при документованій гіпоальбумінемії та відсутності вираженого порушення функції нирок – застосування альбуміну або плазми;
- уведення невеликого об'єму (150 мл) гіпертонічного розчину натрію хлориду разом із болюсним уведенням високої дози фуросеміду (250 мг) двічі на добу;
- застосування апаратних методів лікування (ізольована ультрафільтрація), за неефективності медикаментозної терапії.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні механізмів формування резистентності до діуретиків, розробці шляхів подолання цього стану, що дозволить підвищити ефективність лікування пацієнтів із декомпенсацією хронічної серцевої недостатності.

Література

1. Воронков Л.Г. Диуретики при хронической сердечной недостаточности. Пособие для врачей / Л.Г. Воронков, М.Р. Ильницкая. – Киев, 2011. – 95 с.
2. Досвід застосування еноксапарину в терапії тяжкого набрякового синдрому у хворих з хронічною серцевою недостатністю / Л.Г. Воронков, Є.М. Бесага, С.Ю. Савицький [та ін.] // Укр. кардіол. ж. – 2003. – № 1. – С. 80-83.
3. Моисеев С. В. Клиническая эффективность и безопасность применения петлевого диуретика торасемида / С.В. Моисеев // Кардиология. – 2006. – № 4. – С. 1-7.
4. Мухин Н. А. Лечение петлевыми диуретиками: время новых приоритетов / Н.А. Мухин // Клини. нефрол. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 89-93.
5. Рекомендації Асоціації Кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих (перегляд 2011). Робоча група: Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрій А.Е., Дзяк Г. В., Дядик О.І., Жарінов О.Й., Коваленко В.М., Коркушко О.В. // Серцева недостатність. – 2011. – № 1. – С. 101-116.
6. A dose-dependent increase in mortality with venaconazole among patients with severe heart failure. Venaconazole Trail Investigators / J.N. Cohn, S.O. Goldstein, B.H. Greenberg [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339, № 25. – P. 1810-1816.
7. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart

- failure / J. Fenstra, E.R. Heerdinck, D.E. Grobbee [et al.] // Arch Intern Med. – 2002. – Vol. 162, № 3. – P. 262-270.
8. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial / K.S. Channer, K.A. McLean, P. Lawson-Matthew [et al.] // Br heart J. – 1994. – Vol. 71, № 2. – P. 46-50.
 9. Continuous infusion of furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure and diuretic resistance / J.J. Van Meijel, P. Smits, T. Dormans [et al.] // Journal of Internal Medicine. – 1994. – Vol. 235, № 4. – P. 329-334.
 10. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure / D.R. Salvador, N.R. Rey, G.C. Ramos [et al.]. – Cochrane Database Syst Rev, 2004. – 1: CD003178.
 11. Dahle G.T. A Practical Guidelines Ultrafiltration in Acute Decompensated Heart Failure / G.T. Dahle, A.P. Sobotka, J.A. Boyle // Congestive Heart Failure. – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 83-88.
 12. De Bruyne L.K. M. Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure / L.K. M. De Bruyne // Postgraduate medical journal. – 2003. – Vol. 79, № 931. – P.268-271.
 13. Decongestive Treatment of Acute Decompensated Heart Failure. Cardiorenal Implications of Ultrafiltration and Diuretics / J.F. Benjamin, M. Slawsky, J. Mallidi [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2011. – Vol. 58, № 6. – P. 1005-1017.
 14. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion / T.P. J. Dormans, J.J. Van Meijel, P.G. G. Gerlag [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 28, № 2. – P. 376-382.
 15. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure / G.W. Neuberger, A.B. Miller, C.M. O'Connor [et al.] // Am. Heart J. – 2002. – Vol. 144, № 1. – P. 31-38.
 16. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure / G.M. Felker, K.L. Lee, D.A. Bull [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364, № 9. – P. 797-805.
 17. Dormans T.P.J. Combination of high-dose furosemide and hydrochlorothiazide in treatment of refractory congestive heart failure / T.P.J. Dormans, P.G.G. Gerlag // Eur Heart J. – 1996. – Vol. 17, № 12. – P. 867-874.
 18. Effects of ULTRAFiltration vs. Diuretic Sonclinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOmpensated heart failure: the ULTRADISCO study / C. Giglioli, D. Landi, E. Cecchil [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13, № 3. – P. 337-346.
 19. Greenberg H. B. Digitalis, Diuretics, and Vasodilator Therapy. Contemporary Diagnosis and Management of Heart Failure. 3-th ed. / H.B. Greenberg, D.D. Barnard. – Pennsylvania, 2005. – P. 57-93.
 20. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26, № 11. – P. 1115-1140.
 21. Hall D. Controversies in heart failure. Are beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors attenuated by aspirin in patients with heart failure? / D. Hall // Cardiol Clin. – 2001. – Vol. 19, № 4. – P. 597-603.
 22. Intermittent administration of furosemide vs continuous infusion preceded by a loading dose for congestive heart failure / M. Lahav, A. Regev, P. Ra'anani [et al.] // Chest. – 1992. – Vol. 102, № 3. – P. 725-731.
 23. Metolazone in treatment of severe refractory congestive cardiac failure / A. Kiyangi, M.J. Field, C.C. Pawsey [et al.] // Lancet. – 1990. – Vol. 335, № 6. – P. 29-31.
 24. Role of duration of diuretic effect in preventing sodium retention / J.A. Ferguson, K.J. Sundblad, P.K. Becker [et al.] // Clin Pharmacol Ther. – 1997. – Vol. 62, № 2. – P. 203-208.
 25. Ryback L.P. Ototoxicity of loop diuretics / L.P. Ryback // Otolaryngol Clin North Am. – 1993. – Vol. 26, № 5. – P. 829-844.
 26. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study) / S. Paterna, S. Fasullo, G. Parrinello [et al.] // Am. J. Med. Sci. – 2011. – Vol. 342, № 1. – P. 27-37.
 27. Taylor S. H. Diuretic therapy in congestive heart failure / S.H. Taylor // Cardiol Rev. – 2000. – Vol. 8, № 2. – P. 104-114.
 28. The comparison of the diuretic and natriuretic efficacy of continuous and bolus intravenous furosemide in patients with chronic kidney disease / S. Sanjay, R.A. Annigeri, R. Seshadri [et al.] // Nephrology (Carlton). – 2008. – Vol. 13, № 3. – P. 247-250.
 29. The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure / B. Pitt, F. Zannad, W. J. Remme [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341, № 10. – P. 709-716.
 30. UNLOAD Irnl Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure / M.R. Costanzo, M.E. Guglin, M.T. Saltzberg [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49, № 6. – P. 675-683.
 31. Varriale P. The benefit of low-dose dopamine during vigorous diuresis for congestive heart failure associated with renal insufficiency: does it protect renal function? / P. Varriale, A. Mossavi // Clin Cardiol. – 1997. – Vol. 20, № 7. – P. 627-630.
 32. Weber K. T. Structural remodeling of the heart by fibrosis tissue: role of circulating hormones and locally produced peptides / K.T. Weber, Y. Sun, S.E. Campbell // Eur. Heart J. – 1995. – Vol. 16, suppl. 12. – P. 12-18.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ДИУРЕТИКАМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ

А.В. Стопинчук

Резюме. Отечный синдром – одно из основных проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН). Терапия отеков, обусловленных ХСН, включает использование петлевого диуретика с одновременным ограничением приема жидкости и соли. Однако, у части пациентов терапевтическая эффективность мочегонных существенно снижается или теряется, возникает отсутствие или неадекватно малый прирост диуреза в ответ на диуретики, в том числе их комбинации и применение в возрастающих дозах. Такое состояние называют резистентностью к диуретикам. В статье проанализирована доступная информация по этой проблеме, и даны практические рекомендации по преодолению резистентности к диуретической терапии при лечении больных с ХСН.

Ключевые слова: петлевые диуретики, резистентность к диуретикам, фуросемид, торасемид, фармакокинетика.

RESISTANCE TO DIURETICS IN CHRONIC HEART FAILURE, WAYS OF OVERCOMING

O.V. Stopinchuk

Abstract. Edema syndrome is one of principal manifestations of chronic heart failure (CHF). The treatment of edema stipulated by CHF includes the use of a loop diuretic with a simultaneous restriction the consumption of fluid and salt. However the therapeutic efficacy of diuretics in part of patients is essentially reduced or lost, there occurs the absence or an inadequately slight increase of diuresis in response to diuretics, including their combinations and a prescription of increasing doses. Such a condition is called resistance to diuretics. The paper has analyzed the available information on this problem and has given practical recommendations as to overcoming resistance to diuretic therapy, whilst treating patients with CHF.

Key words: loop diuretics, resistance to diuretics, furosemide, torasemide, pharmacokinetics.

M.I. Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – д. мед.н. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 191-196

Надійшла до редакції 15.06.2013 року

© О.В. Стопінчук, 2013

УДК 616.379-008.64: 616.894

І.Р. Тимофійчук, В.В. Гордієнко, В.І. Швець

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, ЯК ФАКТОР НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ АЛЬЦГЕЙМЕРІВСЬКОГО ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Хвороба Альцгеймера (ХА) представляє собою тяжке нейродегенеративне захворювання, яке призводить до втрати пам'яті, вираженим когнітивним розладам і неминучої смерті. Кінцевим результатом розвитку патологічного процесу є масова загибель нейронів у специфічних структурах мозку, які пов'язані зі зберіганням і переробкою інформації. Показник розповсюдження ХА зростає з віком. Цукровий діабет (ЦД)

вважається процесом, який може бути аналогічним до прискореного старіння - при цьому захворюванні зростає схильність до дегенеративних станів. В останні роки отримано дані, що діабет може стати причиною прискореного старіння мозку.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, цукровий діабет, нейродегенерація.

Вступ. Характерною тенденцією розвитку сучасного суспільства в більшості країн світу є збільшення тривалості життя і пов'язане з цим підвищення в структурі населення долі людей літнього і старечого віку [6, 26].

За результатами наукових досліджень Інституту геронтології АМН України, однією з найважливіших характеристик здоров'я людей літнього віку є високий рівень захворюваності та зниження фізичних можливостей. Зменшення тривалості життя прямо пов'язано зі зростанням числа нейродегенеративних захворювань (сенильна деменція, паркінсонізм, хвороба Альцгеймера). Вивчення когнітивних порушень набуває сьогодні все більшої актуальності у зв'язку з підвищенням вимог до ефективної інтелектуальної діяльності у всіх сферах функціонування суспільства [6, 7].

Тенденція до постаріння населення економічно розвинених країн світу зберігатиметься і навіть буде посилюватися, тому до 2030 р. понад третину популяції держав становитимуть люди літнього віку. Ведучими "старечими" патологіями залишаються захворювання серцево-судинної системи, органів травлення, опорно-рухової сис-

теми, органів дихання, злоякісні новоутворення. Поряд з ними зростає частка таких хронічних захворювань, як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, цукровий діабет, зазначають у МОЗ України [6, 7, 27]. Старіння є тим важливим чинником, який модифікує нейрохімічний статус головного мозку, а наявність супутньої патології стає фактором, який пришвидшує процес старіння. Проблема когнітивних розладів, які в більшості випадків розвиваються при нейродегенеративних захворюваннях пізнього віку, визнається на даний час однією з найбільш актуальних і значних із медико-соціальної точки зору [10, 18, 37].

Результатом дослідження останніх років стало усвідомлення ролі інсуліну в діяльності мозку. До недавнього часу цей гормон виділяли, як регулятор рівня цукру в крові, але були відкриті функції інсуліну по регуляції діяльності нейротрансмітерів, а саме ацетилхоліну; безперечною є функція інсуліну по забезпеченню нейронів глюкозою. Інсулін надає нейронам пластичність, завдяки чому нейрони утворюють нові зв'язки і укріплюють старі; інсулін важливий для росту і функціонування кровеносних судин, які

забезпечують мозок киснем і глюкозою. Як наслідок, зниження рівня інсуліну в мозку відбивається на когнітивних здібностях [26, 31, 34, 36].

**Сучасні погляди на патогенез хвороби
Альцгеймера**

Що ж таке хвороба Альцгеймера (ХА)? Це процес дегенерації з характерними нейрогістологічними ознаками, це неухильно прогресуюча патологія, яка має несприятливий прогноз, клінічно проявляється порушенням когнітивних функцій. В основі ХА є характерні патогістологічні ознаки, які дають можливість виділити цю хворобу з ряду інших деменцій. До них відносять церебральний амілоїдоз (амілоїдні бляшки), внутрішньоклітинні нейрофібрилярні сплетення і загибель нейронів. Сформована амілоїдна бляшка включає ядро і дегенеруючі нейрони, які розташовані поряд. Основу ядра складає гіперагрегований β -амілоїд (39-42 амінокислоти) і ряд додаткових компонентів (аполіпропротеїн Е, залишки мікроглії та ін.) [4, 9, 10, 34]. Вважають, що відкладений β -амілоїд у вигляді агрегованих скупчень (сенильних бляшок) в екстрацелюлярному просторі кори головного мозку володіє нейротоксичністю і відповідає за розвиток дегенеративних змін у довколишніх нейронах [25, 27].

β -амілоїд (А β) являє собою продукт фізіологічного протеолітичного руйнування високомолекулярного білка APP (amyloid precursor protein). Цей трансмембранний білок відіграє важливу роль у рості нейронів, його виживанні і відновленні після пошкоджень [10, 13, 34]. Останніми роками в літературі з'явилися дані, що β -амілоїд – природний регулятор синаптичної передачі і пластичності. Викликана активність гіпокампальних нейронів підвищує продукцію А β , що запобігає ексайтотоксичності і загибелі нейронів від перебудження. Доведено, що пригнічення активності β - і γ -протеаз викликає загибель нейрона, що може бути пов'язано зі змінами експресії калієвих каналів [14, 22, 23]. Встановлено, що введення β -амілоїдного пептиду (1-42) у нейрональну структуру підсилює захоплення глюкози і метаболізм шляхом активації фактора гіпоксії [10, 14, 34, 36]. Проте лише викликана мутаціями в гені β -APP гіперпродукція А β або подовження його молекули за рахунок приєднання двох додаткових амінокислот призводить до патологічного процесу. У ранніх дослідженнях ролі А β у нейродегенерації встановлено, що найбільшою нейротоксичністю володіють розчинні його форми (димери і тримери). Передбачено, що нерозчинні форми А β можуть зберігатись у вигляді депо, з яких утворюються розчинні форми А β [37, 34, 36]. Значущими для розвитку амілоїдозу, а саме амілоїдної ангіопатії, може бути порушення елімінації А β з мозку, яка в нормі здійснюється вздовж периваскулярних просторів. Цей механізм блокується в старіючому мозку. Причиною цього, ймовірно, є ослаблення пульсації гіалінізованих або склерозованих судин, що знижує їх дренажні можливості [34, 36].

Є дані про індукцію β -амілоїдом гіперфосфорилування тау-протеїну. Внутрішньонейрональні сплетення представляють собою клубки гіперфосфорилуваного тау-протеїну. За норми цей білок пов'язаний із системою мікротрубочок і підтримує внутрішню структуру нейрона. При ХА підвищене фосфорилування тау-протеїну призводить до порушення інтранейронального транспорту і загибелі нейронів. Патологічний процес незворотний і його наслідок – прогресуюча атрофія головного мозку. Морфологічні зміни розвиваються в певній топографічній послідовності. Першими страждають медіобазальні відділи лобних часток, які є джерелом холінергічної проєкції в задні відділи мозку. Деякі дослідники вважають холінергічний дефіцит провідною ланкою в пошкоджувальних механізмах забезпечення пам'яті при ХА [19, 27, 30].

На наступній стадії патологічного процесу альцгеймерівські зміни виявляються в структурах гіпокампа, амігдалярного ядра і в медіальних відділах скроневої часток [27].

Епідеміологічні дослідження дозволили встановити спадкову (автосомно-домінантну) причину розвитку хвороби Альцгеймера. Гени ХА локалізовані в 1, 14, 19, 21-й хромосомах. Це полігенне захворювання. Ген розташований у 21-й хромосомі, кодує синтез протеїну – попередника амілоїду (APP). У «нормальних умовах» APP секретується переважно в розчиненому вигляді («APP_с») під дією α -протеаз і відіграє трофічну функцію. З віком, або за наявності терапії і мутацій у гені APP відбувається зміна розщеплення цього білка, яка призводить до зниження рівня sAPP_с і утворення під дією β - і γ -протеаз β -форми пептиду (APP). Подальша агрегація призводить до утворення, які пов'язані з формуванням сенильних бляшок [13, 14, 36, 37]. Залежно від того, що α -секретаза або β -секретаза ініціює протеоліз, розщеплення APP може проходити по неамілоїдогенному (нейропротекторному) або амілоїдогенному (нейротоксичному) механізму. α -секретаза «розрізає» APP всередині β -амілоїдного домену, що запобігає утворенню β -АП, а β -секретаза розщеплює APP на межі між β -АП та позаклітинним доменом, а далі γ -секретаза довершує процес з утворенням β -АП, який володіє схильністю до агрегації і випадіння в нерозчинному вигляді [13, 34, 36].

На даний час чітко встановлено участь глутаматергічної системи ЦНС у розвитку цілого ряду нейродегенеративних захворювань, а саме ХА. Встановлено, що в гіпокампі і стріатумі хворих на ХА відбувається значне зниження вмісту глутаматних рецепторів. З іншого боку виявлено, що глутаматні рецептори відіграють важливу роль у патогенезі ХА шляхом реалізації нейротоксичної дії бета-амілоїдного пептиду (AP β) [11, 13, 14].

На сьогоднішній день пояснення механізмів нейродегенерації ґрунтується на конкуруючих гіпотезах. Найстаріша «холінергічна» – пов'язана з процесами дегенерації холінергічних нейронів і

зниженням продукції ацетилхоліну, але замісна терапія інгібіторами ацетилхолінестерази не мала бажаних ефектів, що вказує на можливі недоліки цієї теорії [12, 20]. «Амілоїдна гіпотеза» розглядається як більш імовірна причина розвитку ХА, але і ця теорія має багато білих плям.

Окисний стрес, як одна з причин розвитку ХА

На думку сучасних дослідників, патогенез ХА, як нейродегенеративне захворювання, включає три основних процеси: окисний стрес, запальну відповідь і накопичення А β [15, 20].

Необхідно відзначити ряд факторів, які сприяють переходу розчинного APP у нерозчинний AP, а саме: зсув рН міжклітинного середовища в кисло сторону, недостатність процесів мітохондріального окиснення, підвищення вмісту вільних радикалів, а також зниження активності лізосомальних ферментів, що стає причиною порушення резорбції AP [15, 20, 22, 23].

Можливо, що при ХА поштовхом до прогресії APP до А β амілоїду є пошкодження мозку, а також атака H $_2$ O $_2$ і іншими активними формами кисню (АФК). Мутація гена супроводжується порушенням метаболізму APP, його протеолізом до А β , який складається з 39-42 амінокислотних залишків і частково розщеплюється до ще менших фрагментів. А β амілоїд відкладається у вигляді бляшок у паренхімі мозку: corpus striatum, pallidum, nucleus caudatum, accumbens і судинних депозитів, порушуючи архітектуру мозкових структур. Однак А β не просто відкладається, як інертний матеріал, він веде себе як нейротоксин, безпосередньо продукуючи більшу кількість активних форм кисню (АФК) і викликає окисний стрес. Виділений з мозку хворих А β і його фрагменти безпосередньо продукують АФК у культурі нейронів, викликаючи пошкодження дендритного апарату, аж до деаферентації, і глибокі пошкодження периядерного і дендритного цитоскелета, нейрофібрилярну патологію, зумовлену утворенням гіперфосфорированого тау-білка, асоційованого з мікротрубочками [14, 15, 20, 34, 36].

Згущення нейрофібрил при ХА, які спостерігаються в нейронах, порушують аксонний транспорт, що супроводжується зменшенням експресії тубуліну. Особливо ефективно генерує вільні радикали фрагмент А β , який складається з 25-35 амінокислотних залишків. Вільнорадикальна атака мембран нейронів, індукована А β і його фрагментами, полегшує надходження вільного Ca $^{2+}$ всередину клітин із порушеною енергетикою і зумовлює їх загибель. Можлива участь і інших генів, а саме c-Jun і c-Fes, які сприяють продукції А β , а також мітохондріальні, при ХА виявлені порушення функції мітохондрій – зниження ефективності роботи піруватдегідрогеназного, α -кетоглутаратного комплексів і цитохромоксидази. У пошкодженні α -кетоглутаратного комплексу беруть участь генетичні фактори, а в інших –

зміни носять вторинний характер. Вони є наслідком вільнорадикальної атаки [14, 34, 67].

При ХА виявлені й інші метаболічні зміни, патогенетична роль яких нез'ясована. До них відносять значне збільшення ди- і моноацилгліцероліпазної активності у фракції мембран нейронів гіпокампа і базальних ядер, значне зменшення вмісту фосфоінозитидів у корі скроневої частки і збільшення співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот, збільшення вмісту в корі ліпопротеїдів низької щільності і зменшення ліпопротеїдів високої щільності, холестерину, корелюючи із вмістом А β . Ці зсуви пов'язані з окисним стресом і можуть бути вторинними. У нейронах мозку хворих на ХА виявлено порушення інсулін-інсулінорецепторного шляху сигналізації трансдукції, яке може послужити патобіохімічним базисом глибокого зниження глікозоенергетичного метаболізму при ХА. На тлі окисного стресу цей процес може призвести до накопичення кінцевих продуктів, які сприяють утворенню А β і амілоїдних бляшок. Виявлені деякі зміни вмісту металів при ХА, патогенетична роль яких неясна і по всій імовірності невелика, і може полягати в підсиленні ліпопероксидації. Алюміній – прооксидант і може стимулювати продукцію А β . У крові хворих на ХА вміст ртуті у два рази перевищує норму, а в лікворі знижений рівень цинку [13, 15, 20, 34].

Гіперпродукція активних форм кисню (АФК) біоенергетичними і нейрохімічними системами головного мозку призводить до окиснювальної модифікації і деструкції білків, ліпідів, нуклеїнових кислот. Подібні порушення змінюють білкові, ліпідні фрагменти мембран нейроцитів, погіршують чутливість і специфічність рецепторів, генерацію, утворення і проведення нервового імпульсу, порушують синаптичну передачу [16, 20, 24].

Більшість дослідників відводять провідну роль в утворенні АФК глутамат-аспартатергічним системам. В утворенні АФК при нейродеструкції певна роль належить монотропним глутаматергічним рецепторам: кайнатним, AMPA, NMDA (N-метил-D-аспартат). Активація NMDA – рецепторів на постсинаптичній мембрані глутаматергічного синапсу призводить до зростання внутрішньоклітинного потоку іонів кальцію і натрію в середину клітини. Наслідком активації цих рецепторів є індукція АФК (су пероксидрадикала, гідроксил-радикала, NO-радикала). Так, у цих нейронах відбувається активація кальцій-залежної нейрональної NO-синтази, що призводить до гіперпродукції NO-радикала, і в умовах дефіциту субстрату NO, L-аргініну, призводить до утворення су пероксид-радикала і гідроксид-радикала [13, 16, 20].

При взаємодії NO-радикала і супероксид-радикала утворюється більш агресивна молекула – пероксинітрит (ONOO $^{\cdot}$), яка пошкоджує макромолекулу. Останніми роками з'явилися роботи,

які переконливо доводять участь АФК у патогенезі ХА [25].

Більш суттєва роль в гіперпродукції NO-радикала і ONOO⁻ при нейродеструкції належить індукцибельній NO-синтазі, яка менш залежна від кальцію і експресується в гліальних клітинах під дією різних цитокінів (1 α -1 β , TNF- α , HIF-1) і факторів транскрипції (NF- κ B, JNK, AP-1). Джерелом АФК у біоенергетичній системі нейронів є реакція окиснення гіпоксантину і ксантину в сечову кислоту, яка каталізується ксантиндегідрогеназою, що перетворюється в ксантиноксидазу і генерує АФК [16, 20, 24, 25].

Підсилене утворення АФК в умовах нейродеструкції спостерігається на тлі зниження активності супероксиддисмутази (СОД), що призводить до підсиленого утворення су пероксид-радикала і ONOO⁻. Подібні прояви спостерігаються при ХА. Підвищений внутрішньоклітинний рівень іонів Ca²⁺, який опосередкований активацією NMDA-рецепторів, може суттєво знизити активність каталази. При гальмуванні активності каталази надлишок H₂O₂ під дією мієлопероксидази перетворюється в гіпохлориданіон-радикал (OCL⁻). Певну роль в утворенні АФК при нейродеструкції відіграє надлишкова кількість іонів Fe²⁺, які беруть участь в утворенні всіх активних форм кисню в реакціях Фентона і Габер-Вейса [16, 20, 25, 30].

АФК в умовах антиоксидантної недостатності, яка розвивається в умовах нейродегенерації, «атакує» макромолекули мембран і інших органел нейрона, що призводить до їх окиснювальної модифікації і деструкції. Мембрани нейронів мають високий вміст арахідонової кислоти, дезоксигексанової і інших поліненасичених кислот, які легко окиснюються під дією АФК, особливо су пероксид-радикала і гідроксил-радикала [13, 20, 25].

Окиснювальне пошкодження молекул білків (ОМБ) і нуклеїнових кислот відбувається також під дією АФК. У білкових молекулах окисненню піддаються аміно- і сульфгідрильні групи амінокислот, а також відбувається нітрування. В ОМБ особлива роль належить гідроксид-радикалу, NO-радикалу, пероксинітриту. У сечі і крові хворих на ХА знаходять підвищений вміст карбонільних продуктів окиснення білків: 6 – нітротриптофан, 3- нітротирозин, дитирозин [34, 36].

Багато хто вважає, що дитирозин є специфічним маркером ОМБ головного мозку. ОМБ призводить до порушення здатності мембран генерувати, проводити і відтворювати нервовий імпульс, порушенням рецепторних, медіаторних і енергетичних, секреторних і метаболічних систем нейрона. Так, гідроксид-радикал і пероксинітрит модифікує тирозинкіназу (ключова ланка нейротрофіки) і Na-K-АТФ-азу, ксантиндегідрогеназу, СОД, глутаматдекарбоксилазу й інші ферменти, які беруть участь в утилізації глутамату в астроглії. Крім того, АФК (пероксинітрит і гідроксил-радикал) модифікують антиапоптозні білки (bcl-2 і інші), знижуючи їх функції, а надлишок NO-

радикала підсилює синтез проапоптичних білків (FAS, APO-1), що виявляється при ХА. Надлишок NO-радикала підсилює експресію каспаз, які відносяться до сімейства 1 α -1 β – конвертуючих протеаз. Експресія каспази-3 була виявлена в нейронах і астроцитах у хворих на ХА [13, 14].

Гострий або тривалий окисний стрес стає причиною патохімічних проявів нейродегенеративної патології. Дисфункційні розлади, які стають причиною порушення структури мітохондрій, у кінцевому результаті призводять до прогресування окисного стресу і поглиблюють нейродегенерацію.

Цукровий діабет, як фактор нейродегенерації альцгеймерівському типу

У ході багатьох популяційних досліджень був встановлений зв'язок між діабетом другого типу і підвищеним ризиком розвитку деменції, яка включає і ХА і судинну патологію. І хоча спочатку зв'язок між діабетом другого типу і судинною деменцією здавався більш імовірним, ніж зв'язок між діабетом і ХА, недавні дослідження надали точні докази зв'язку діабету і «чистої» ХА. Ми з впевненістю можемо стверджувати, що в людей із діабетом підвищений ризик розвитку інсультів, але ми не настільки впевнені, що діабет викликає нейродегенерацію. У бляшках, які виникають при хворобі Альцгеймера, і нейрофібрилярних клубках міститься глікозильований білок. Наявність гіперглікемії у хворих на цукровий діабет, розвиток окисного стресу, наявність супутньої судинної патології і, як наслідок гіпоксія, нейронів та нейродегенерація дає можливість передбачити, що нейрони лобної кори і гіпокампа, які найбільш чутливі до гіпоксії, залучаються в патологічний процес [1, 2, 26].

Експериментальні моделі на тваринах з індукованим діабетом передбачають прямий нейродегенеративний вплив. Більшість дослідників вказує на зміни в гіпокампі. В одному з патологоанатомічних досліджень було виявлено, що в людей із діабетом, а особливо при наявності алелі ApoE 4, ризик утворення гіпокампальних бляшок зростає, також зростає формування нейрофібрилярних клубків у корі головного мозку і гіпокампі і підвищує ризик церебральної амлоїдної ангіопатії – за якої білок, який зумовлює ризик розвитку ХА, збирається на стінках судин головного мозку [3, 6, 28].

Хрестоматійно, що основним енергетичним субстратом для мозку є вуглеводи, а саме глюкоза. У здорових людей артеріовенозна різниця по кисню і вуглекислому газу складає відповідно 6,77+0,8мл на 100мл крові, при цьому мозок поглинає 1,87+0,17мг глюкози і виділяє 1,67+0,9 мг лактату. У середньому потреба мозку людини складає 5 мг глюкози на 100 г мозкової тканини за одну хвилину, що складає 70 мг глюкози на весь мозок за 1 хвилину або 100,8 г глюкози за добу. Незважаючи на таку потребу мозку в глюкозі, у мозку практично відсутня можливість депонування вуглеводів, а вся потреба нейронів у глюкозі забезпечується вилученням її з крові [24, 27, 28].

Розпад вуглеводів у мозку здійснюється як анаеробним, так і аеробним шляхом, при цьому аеробні механізми в мозку відіграють важливішу роль, оскільки 85% всієї глюкози, яка споживається мозком, повністю окиснюється до вуглекислого газу і води, а 13 % – перетворюється в молочну кислоту і 2% – у піровиноградну. У дорослої людини кровотік мозку становить 15% від загального кровотоку організму [5, 24, 27].

Адекватне забезпечення киснем мозку залежить від гемодинаміки. При цукровому діабеті внаслідок мікроангіопатій розвивається ішемія і гіпоксія. Тобто, першою умовою для розвитку енергодефіциту є недостатня оксигенація нейронів, яка і виникає при цукровому діабеті. Другою умовою адекватного енергетичного метаболізму є наявність достатньої кількості енергетичного субстрату (глюкози). При ЦД, незважаючи на гіперглікемію, порушується утилізація глюкози, тому створюється друга умова для розвитку енергодефіциту. Саме тому при діабеті порушується енергетичний метаболізм у клітинах нервової системи [4, 28].

Діабет зазвичай розглядається як тяжке метаболічне захворювання, яке пов'язано з порушенням усіх видів обміну. Провідна роль у цьому належить насамперед клітинам печінки, які відтворюють великий надлишок глюкози і β -клітинам підшлункової залози, які продукують інсулін і пошкодження яких, у кінцевому результаті, призводить до поступових змін у всіх метаболічних і транспортних процесах, що беруть участь в обміні глюкози в організмі. При діабеті розвивається окиснювальний стрес, який викликається вільними кисневими радикалами. У хворих на ЦД різко погіршуються антиокиснювальні властивості крові, при експериментальному діабеті знижується активність антиокиснювального захисту в мозку щурів і мишей, активується ПОЛ в мозку, печінці, нирках і крові [5, 17, 31].

ЦД II типу розглядається як найважливіша нозологічна причина зниження когнітивних функцій. У низці робіт було встановлено, що гіперглікемія та тривалість ЦД асоціюються з когнітивним порушенням і деменцією. Висока частота когнітивних порушень за наявності ЦД II типу визначила позицію багатьох авторів, які пропонують внести ці порушення до переліку ускладнень. Однією з провідних патогенетичних причин когнітивних порушень, за наявності ЦД, вважається гіперглікемія. Хронічна гіперглікемія є головним чинником розвитку діабетичних судинних ускладнень. Вона призводить до підвищеної продукції кінцевих продуктів глікування, активації протеїнкінази C, стимуляції поліолового шляху, збільшення кількості вільних радикалів, судинного запалення, експресії генів інсуліноподібних факторів росту й цитокінів, активації тромбоцитів і макрофагів, визначаючи виникнення і прогресування діабетичних судинних ускладнень [17, 21, 29].

Про значення гіперглікемії свідчать дані багатьох досліджень, які демонструють асоціацію ви-

сокого рівня глікемії та HbA1c і порушень вищих мозкових функцій за наявності ЦД I і II типу [8].

Найчастіше патогенетичною основою когнітивного порушення вважається судинна мозкова недостатність, хронічна ішемія мозку або нейродегенеративний процес, а нерідко – їх поєднання. ЦД II типу є важливим фактором ризику як судинної патології головного мозку, так і, за деякими даними, хвороби Альцгеймера. Хронічну цереброваскулярну патологію можна розглядати як один із характерних проявів ЦД II типу, що розвивається одночасно з порушеннями вуглеводного обміну.

Результати популяційних досліджень свідчать про достовірний зв'язок між наявністю ЦД II типу і ризиком виникнення судинної деменції. Так, відзначено дворазове збільшення ризику розвитку судинної деменції або хвороби Альцгеймера у хворих на ЦД. Дані про високу частоту та різний ступінь вираженості зниження чутливості до інсуліну серед пацієнтів із хворобою Альцгеймера підтверджують уявлення про значення інсулінорезистентності (ІР) у формуванні деменції [5, 17, 25, 26].

Інсулін спричинює чимало ефектів у тканині головного мозку, зокрема у скроневих частках, де і локалізовані інсуліночутливі рецептори. Ці відділи головного мозку значною мірою пов'язані з процесами консолідації пам'яті. Наявні дані, що інсулін може брати безпосередню участь у реалізації низки когнітивних функцій, а порушення його метаболізму можуть супроводжуватися виникненням багатьох неврологічних синдромів і когнітивних розладів. Крім виконання в головному мозку медіаторних функцій, інсулін бере участь у регуляції синтезу білка-попередника амілоїду та продукту його метаболізму А β – основного компонента амілоїдних ускладнень, а також регулює фосфорилування тау-протеїну, що становить основу нейрофібрилярних утворень. Таким чином, підтверджено зв'язок ЦД II типу не лише із судинним ураженням головного мозку, а й із нейродегенеративним процесом, зокрема із хворобою Альцгеймера. Ці дані підтверджуються багатьма дослідженнями, які встановили асоціацію між ЦД і нейродегенерацією [14, 15, 17, 26].

Патологія гіпокампа при ЦД представляє собою один із видів діабетичної енцефалопатії, яка трапляється у 69 % пацієнтів з діабетичним анамнезом. На 9-й день розвитку діабету в гіпокампі відбувається ретракція і ампліфікація апікальних дендритів. У ранні строки стрептозотоцинового цукрового діабету (СТЦД) зменшується кількість нейронів у пірамідному шарі гіпокампа. Як можливу причину, автори вказують на токсичну дію гіперглікемії, гіпоінсулінемії, глюкокортикоїдів. Однак молекулярні механізми пошкодження нейронів гіпокампа ймовірніше всього визначаються регуляторними механізмами, які запускають апоптоз і некроз нервових клітин. Вирішальною ланкою в запуску апоптозу є гіперпродукція оксиду азоту, під дією ішемії, імунно-

го запалення. У досліджах на щурах із СТЦД виявлено активацію експресії індукованої синтази оксиду азоту (особливо в зонах CA₂ і CA₃ гіпокампа) на 3-тню добу експериментального діабету, що корелює з процесами дегенерації нейронів у пірамідному шарі цих зон [3, 5, 26, 32].

Підвищений рівень цукру в крові викликає неферментативне гліколізування білків. Модифіковані таким чином молекули білка – одна із найнебезпечніших ознак цукрового діабету. Крім того, підвищений рівень цукру викликає запальну відповідь. І те і інше здійснює ушкоджувальний вплив на тканини. Амілоїдні відкладення при діабеті починаються з астроцитів, службових клітин, які забезпечують нейрон поживними речовинами. Запалення, гліковані білки й інші наслідки підвищеного цукру наносять шкоду астроцитам і викликають у них відкладення A β і тау – білків. Астроцити, забиті білковими відкладеннями, перестають виконувати свої функції і, як наслідок, нейрони починають голодувати й відмирають [5, 17, 35].

Пошкодження нейронів головного мозку, за умов гіперглікемії, зумовлено розвитком окиснювального стресу з гліколізуванням білків базальної мембрани чи переваженням нейронів глюкозою і неможливістю утилізації її [9, 18]. Таким чином, цукровий діабет стає причиною послаблення пам'яті й інших вищих когнітивних функцій, він стає причиною швидкого старіння мозку і здійснює це через механізм, що дуже схожий із хворобою Альцгеймера [34, 35].

Огляд джерел літератури встановив неоднороззначність поглядів ролі цукрового діабету в патогенезі розвитку хвороби Альцгеймера, що вказує на перспективи подальших досліджень.

Література

1. Боровкова С.О. Питання патогенезу діабетичних ангіопатій / С.О. Боровкова, А.Г. Іфтодій // Бук. мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 132-136.
2. Бродяк І.В. Особливості метаболізму L-аргініну в лейкоцитах крові за умов експериментального цукрового діабету / І.В. Бродяк, Н.О. Сибірна // Фізіол. ж. – 2008. – Т. 54, № 1. – С. 63-68.
3. Зак К.П. Цитокини і сахарний діабет 1-го типу у человека (обзор с включением собственных данных) / К.П. Зак, В.В. Попова // Укр. мед. часопис. – 2006. – Т. I/II, № 1 (51). – С. 78-89.
4. Магура І.С. Мозкова ішемія-гіпоксія та біофізичні механізми нейродегенеративних і нейропротекторних впливів / І.С. Магура // Фізіол. ж. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 7-11.
5. Орловський М.А. Активация экспрессии индуцируемой синтазы оксида азота в гиппокампе при развитии экспериментального сахарного диабета / М.А. Орловский // Укр. неврол. ж. – 2007. – № 4. – С. 88-92.
6. Пінчук І.Я. Фактор задоволеності родичів пацієнта взаємодією, як підхід до забезпечення якості психіатричної допомоги / І.Я. Пінчук // Вісн. психіатрії та психофармакотерапії. – 2009. – Т. 1 (15) – С. 32-34.
7. Чайковська В.В. Стан організації гериатричної допомоги населенню літнього віку в Україні / В.В. Чайковська, Н.В. Вержиковська, Н.А. Хаджинова // Пробл. старения и долголетия. – 2006. – № 6. – С. 358-366.
8. Антиоксидантная защита и структурные изменения в головном мозге у крыс при экспериментальном сахарном диабете / С.А. Шестакова, Р.П. Степанов, Г.А. Григоренко [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 37-47.
9. Арушанян Э.Б. Гиппокамп и нарушения познавательной деятельности / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Ж. неврол. и психиатрии. – 2007. – № 7. – С. 72-77.
10. Баранов В.С. Генетические аспекты старения / В.С. Баранов, Е.В. Баранова // Успехи геронтолог. – 2007. – Т. 20. – С. 26-34.
11. Вастьянов Р.С. Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста / Р.С. Вастьянов, А.А. Олейник // Успехи физиол. наук. – 2007. – Т. 38, № 1. – С. 39-54.
12. Генная и клеточная терапия нейродегенеративных заболеваний / Р.Р. Исламов, А.А. Ризванов, Д.С. Гусева, А.П. Киясов // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 29-37.
13. Мухамедьяров М.А. Влияние бета-амилоидного пептида на функции возбудимых тканей: физиологические и патологические аспекты / М.А. Мухамедьяров, А.Л. Зефирова // Успехи физиол. наук. – 2013. – Т. 44, № 1. – С. 55-71.
14. Мухамедьяров М.А. Механизмы кратковременной формы синаптической пластичности / М.А. Мухамедьяров, А.Л. Зефирова // Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 8. – С. 1041-1059.
15. Науменко В.Г. Патогенетическая терапия осложненного сахарного диабета / В.Г. Науменко // Междунар. эндокринолог. ж. – 2006. – № 1 (3). – С. 71-76.
16. Попова М.С. Индукция клеточного цикла, амилоид-бета и свободные радикалы в механизме развития свободно-радикальных процессов в мозге / М.С. Попова, М.Ю. Степанов // Нейрохимия. – 2008. – Т. 25, № 3. – С. 1-9.
17. Повищенко А.Ф. Цитокины и факторы нейроэндокринной регуляции / А.Ф. Повищенко, В.В. Абрамов, В.А. Козлов // Успехи физиол. наук. – 2007. – Т. 38, № 3. – С. 40-46.
18. Роль глутаматных рецепторов в развитии и лечении болезни Альцгеймера / С.О. Бачурин, В.В. Григорьев, Т.А. Иванова [и др.]: материалы симпозиума «Современное состояние исследований, диагностики и терапии нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, Паркинсона и др.)» 17-18 ноября 2005г, Москва. – М., 2005. – С. 99-104.
19. Эффект нооглотила на поведение и память мышей линии SAM (Senescence-accelerated mouse) с генетически детерминированным ускоренным старением / Т.Л. Гарибова, Т.А. Воронина, С.А. Литвинова [и др.] // Эксперим. клин. фармакол. – 2007. – Т. 70, № 4. – С. 3-6.
20. Crouch P.J. Mechanism of A beta mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease / P.J. Crouch, S.M. Harding, A.R. White // Internat. J. Biochemistry @ Cell Biol. – 2008. – Vol. 40, № 2. – P. 181-98.
21. Conde J.R. Microglia in the aging brain / J.R. Conde, W.J. Streit // Neuropathol Exp Neurol. – 2006. – Vol. 65 (3). – P. 199-203.
22. Devi L. Accumulation of amyloid precursor protein in the mitochondrial import channels of human Alzheimer's disease brain is associated with mitochondrial dysfunction / L. Devi, B.M. Prabhu, D.F. Galati // J. Neurosci. – 2006. – Vol. 26 (35). – P. 905.
23. Intraneuronal beta-amyloid accumulation and synapse pathology in Alzheimer's disease / G.K. Gouras, D. Tampellini, R.H. Takahashi, E. Capetillo-Zarate // Acta Neuropathol. – 2010. – № 119. – P. 523-541.
24. Fjell A.M. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences / A.M. Fjell, K.B. Walhovd // Rev Neurosci. – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 187-221.
25. Foster E. Calcium homeostasis and modulation of synaptic plasticity in the aged brain / E. Foster // Aging Cell. – 2007. – Vol. 7. – P. 319-25.

26. Moreira R.O. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: from physiopathology to treatment implications / R.O. Moreira, S.C. Campos, A.L. Soldera // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2013. – Vol. 10. – P. 1002.
27. Mora F. Aging, plasticity and environmental enrichment: structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain / F. Mora, G. Segovia, A. del Arco // *Brain Res Rev.* – 2007. – Vol. 55 (1) – P. 78-88.
28. Nocolls M.R. The clinical and biological relationship between Type II diabetes mellitus and Alzheimer's disease / M.R. Nocolls // *Curr. Alzheimer Res.* – 2004. – Vol. 1. – P. 47-54.
29. Pari L. Influence of tetrahydrocurcumin on tail tendon collagen contents and its properties in rats with streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetes / L. Pari, P. Murugan // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 21 (6) – P. 665-671.
30. Priller C. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein / C. Priller, T. Bauer, G. Mitteregger // *J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 26 (27) – P. 7212-7221.
31. Predrag Š. Insulin and insulin-like growth factor prevent brain atrophy and cognitive impairment in diabetic rats / Š. Predrag, N.I. Douglas // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 16 (3). – P. 601-610.
32. Robinson L.E. Inflammation, obesity, and fatty acid metabolism: influence of n-3 polyunsaturated fatty acids on factors contributing to metabolic syndrome / L.E. Robinson, A.C. Buchholz, V.C. Mazurak // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2007. – Vol. 32 (6). – P. 1008-1024.
33. Rodríguez-Mañas L. Endothelial dysfunction in aged humans is related with oxidative stress and vascular inflammation / L. Rodríguez-Mañas, M. El-Assar, S. Vallejo // *Aging Cell.* – 2009. – Vol. 8 (3) – P. 226-38.
34. Reddy P.H. Amyloid-beta and mitochondria in aging and Alzheimer's disease: implications for synaptic damage and cognitive decline / P.H. Reddy, M. Manczak, P. Mao // *J. Alzheimers Dis.* – 2010. – Vol. 20 (2). – P. 499-512.
35. Shi J. Mutation Screening and Association Study of the Nprilysin Gene in Sporadic Alzheimer's Disease in Chinese Persons / J. Shi, S. Zhang, M. Tang // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* – 2005. – Vol. 60. – P. 301-306.
36. Smith D.G. The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid beta peptide / D.G. Smith, R. Cappai, K.J. Barnham // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2007. – Vol. 1768 (8). – P. 1976-1990.
37. The aging brain: less neurons could be better / B.P. Ruten, H. Korr, H.W. Steinbusch, C.H. Schmitz // *Mechanisms of Ageing and Development.* – 2003. – Vol. 124 (3). – P. 349-355.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, КАК ФАКТОР НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ АЛЬЦГЕЙМЕРОВСКОГО ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.Р. Тимофійчук, В.В. Гордиенко, В.І. Швець

Резюме. Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой тяжелое нейродегенеративное заболевание, которое приводит к потере памяти, выраженным когнитивным расстройствам и неминуемой гибели. Конечным результатом патологического процесса является массовая гибель нейронов в специфических участках мозга, которые связаны с сохранением и переработкой информации. Показатель распространения БА возрастает с возрастом. Сахарный диабет (СД) считается процессом, который может быть аналогичным ускоренному старению – при этом заболевании возрастает склонность к дегенеративным состояниям. В последние годы получены данные, что диабет может стать причиной ускоренного старения мозга.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, сахарный диабет, нейродегенерация.

DIABETES MELLITUS AS THE FACTOR OF THE NEURODEGENERATIVE PROCESS OF THE ALZHEIMER'S TYPE (A REVIEW OF THE LITERATURE)

I.R. Tymofiychuk, V.V. Gordienko, V.I. Shvets

Abstract. Alzheimer's disease (AD) represents a severe neurodegenerative disease which leads to a loss of memory, morbid cognitive disorders and inevitable death. The end result of the pathological process is a mass destruction of neurons in specific structures of the brain which are connected with the preservation and processing of information. The parameter of the spread of AD grows with age. Diabetes mellitus (DM), is considered to be a process which can be similar to accelerated ageing – in case of this disease a propensity to degenerative conditions grows. In recent years data have been received to the effect that diabetes may become a cause of accelerated brain aging.

Key words: Alzheimer's disease, diabetes mellitus, neurodegeneration.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.М. Пашковський

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 196-202

Надійшла до редакції 10.09.2013 року

Соціологічні дослідження

УДК 616.12:613.64:656.2-057.5

С.В. Балабан, Б.В. Панов, О.О. Свірський, О.Г. Матвеев, І.В. Савицький

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПРАЦІВНИКІВ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ «ШУМОНЕБЕЗПЕЧНИХ» ПРОФЕСІЙ ТА КОНТИНГЕНТУ ПОЗА ДІСЮ ВИРОБНИЧИХ ФАКТОРІВ

ДП «Український НДІ медицини транспорту», м. Одеса

Резюме. У 246 пацієнтів кардіологічного відділення Дорожньої лікарні ДП «Одеська залізниця» у 2009-2011 рр. досліджена серцево-судинна захворюваність «шумонебезпечних» професій і працівників керівного складу, не пов'язаних із впливом шкідливих виробничих факторів.

У відносно ранньому віці (18-30 років) і стажі до 10 років розвивається патологія серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця та ін.), що пов'язано з негативним впливом на організм

виробничого шуму, вібрації, інфра- й ультразвуку, несприятливого мікроклімату, психоемоційного й фізичного перенапруження та ін. У працівників керівного складу аналогічна захворюваність розвивається значно пізніше.

Ключові слова: «шумонебезпечні» професії, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, вегетативно-судинна дистонія, професійний стаж.

Вступ. Завдання медицини транспорту, зокрема, й у залізничників, – збереження здоров'я працівників, своєчасна експертиза їх професійної придатності, вивчення та усунення негативної дії шкідливих чинників на організм, розробка системи ранньої діагностики функціональних порушень різних органів та систем, своєчасна реабілітація хворих.

До представників «шумонебезпечних» професій залізничного транспорту належать машиністи (працівники локомотивних бригад та ін.), групи шляху, численні групи працівників ремонтних професій (ковалі, обрубувачі, формувальники, слюсарі різних найменувань та ін.), у яких виробничий шум значно перевищує допустимі санітарно-гігієнічні нормативи як на об'єктах рухомого складу, так і на території стрілочного посту та району, а також у залізнично-шляховому та вагонному господарстві і в окремих цехах підприємств залізниці [1, 2, 3].

Дія шуму в багатьох випадках поєднується з вібрацією та пилом, токсичними і подразнюючими шкіру чи слизові оболонки речовинами, з несприятливими чинниками мікро- та макроклімату, з вимушеним незручним (без можливості покращити) виробничим станом тіла, фізичним перенапруженням та підвищеною увагою, а також нервово-емоційним перенапруженням, що прискорює розвиток патології та зумовлює поліморфізм клінічної картини [2, 3].

Специфічна дія шуму позначається на слуховому аналізаторі, зокрема, на його звукоаналітичній частині, починаючи з волоскових клітин спірального органа, які є рецепторами для нейронів спірального ганглія, і закінчуючи нейронами кори звивини Гешлі скроневої частки, де розташоване кіркове закінчення слухового аналізатора, що й призводить до розвитку професійної приглухуватості [3].

У цій статті привернута увага до неспецифічної дії шумового фактору, а саме до його підсиленого впливу разом із комплексом інших фізичних факторів на серцево-судинну систему залізничників «шумонебезпечних» професій. Роботами Куприенко С.І. с соавт. [4] та Лавриненко І.А. [5] показано поєднаний розвиток порушень слуху та серцево-судинної патології.

За даними Головного управління медичних закладів «Укрзалізниця» (2009 р.), працівники залізничного транспорту України найчастіше страждають на захворювання серцево-судинної системи (21,26 %) та органів дихання (20,21 %).

Мета дослідження. Вивчити серцево-судинну захворюваність у залізничників «шумонебезпечних» професій порівняно з працівниками керівного складу залізничного транспорту з урахуванням віку та стажу роботи.

Матеріал і методи. Нами обстежені 246 залізничників, яким після профілактичних оглядів упродовж 2009-2011 рр. проведено лікування в кардіологічному відділенні державного закладу Дорожня лікарня Державного Підприємства «Одеська залізниця». Середній вік даного контингенту становив $51,23 \pm 4,5$ року, а середній професійний стаж – $31,45 \pm 3,8$ року. Усіх працівників розподілили за професійною ознакою на вісім груп: I група – машиністи та їх помічники (ГМіП), II група – диспетчерсько-операторська (ГДО), III група – станційно-маневрова (ГСМ), IV – група супроводу поїздів (ГСП), V – група шляхів, тунельних споруд, інженерно-технічного устаткування і приладів (ГШТСІТУіП), VI – група електропостачання, сигналізації, централізації і зв'язку, інформаційно-обчислювального центру (ГЕСЦІЗІОЦ), VII – група керівного складу (ГКС), VIII – група підвищеної особистої безпеки для працівників (ГПООБП). Та ще й крім цього, у розробку були також взяті ще дві профгрупи: 1)

ГМіП, куди увійшли «шумонебезпечні» професії та 2) ГКС – група, яка не поєднана ні з впливом виробничого шуму, ні з комплексом будь-яких інших виробничих чинників. Що ж до захворюваності з боку серцево-судинної системи, то вона вивчалась у зазначених останніх двох профгруп з урахуванням віку та фахового стажу.

Результати дослідження та їх обговорення. Серцево-судинна захворюваність у залізничників представлена здебільшого трьома нозологічними одиницями: вегето-судинною дистонією (ВСД) за кардіальним та гіпертонічним типами, гіпертонічною хворобою (ГХ) та ішемічною хворобою серця (ІХС). В окрему групу об'єднані кардіоміопатії, міокардіодистрофії та ін.

У результаті порівняння захворюваності з боку серцево-судинної системи в залізничників групи машиністів та їх помічників, а також у групі керівного складу залізниці залежно від віку (табл. 1 та 2) були отримані достовірні результати про те, що машиністи та їх помічники уже з 18-30-річного віку частіше за членів групи керівного складу хворіють на ВСД, ГХ та ІХС. Причому в першій віковій групі понад половину (55,56 %) усієї захворюваності припало на ВСД

та вегетативні розлади, а в групі керівного складу такого ж 18-30-річного віку захворювання на ВСД, ГХ та ІХС взагалі не були зареєстровані.

ГХ та ІХС частіше з абсолютною достовірністю ($P < 0,001$) виявлялися в машиністів та їх помічників 31-50-річного віку, тобто у віці професійного розквіту, тоді як залізничники керівного складу на ГХ та ІХС частіше хворіли у старшій віковій групі понад 50 років, – така тенденція пов'язана, ймовірно, через вікові зміни, а не через вплив виробничих факторів.

У результаті порівняння серцево-судинної захворюваності серед залізничників у групі машиністів, їх помічників та осіб керівного складу залежно від стажу роботи (табл. 3 та 4) також були отримані достовірні результати про те, що в групі машиністів та їх помічників уже навіть при стажі за професією до 10 років реєструються випадки ГХ та ІХС, тоді як у групі керівного складу аналогічного віку таких захворювань взагалі не вдалося визначити. Практично більшість випадків вегетативних розладів (біля 80 %) у машиністів та їх помічників фіксуються в осіб ще до 10-річного стажу. А в такій же віковій групі машиністів та їх помічників спостерігається прямо про-

Таблиця 1

Захворюваність машиністів та їх помічників на хвороби серця та судин (1-ша профгрупа) у віковій оцінці

Нозо-форми	18-30 років	31-50 років	51 і більше років	Значення Р між 1-ю та 2-ю групами	Значення Р між 1-ю та 3-ю групами	Значення Р між 2-ю та 3-ю групами
ВСД	55,56±1,57	44,44±1,57	-	$P < 0,001$	-	-
ГХ	11,11±0,71	50,00±0,79	38,89±0,78	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$
ІХС	7,69±0,95	30,77±1,07	61,54±1,08	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$
Інші	25,00±3,42	25,00±3,42	50,00±3,54	$P > 0,05$	$P < 0,001$	$P < 0,001$

Таблиця 2

Захворюваність залізничників VII профгрупи (керівний склад) на хвороби серця та судин залежно від віку

Нозо-форми	18-30 років	31-50 років	51 і більше років	Значення Р між 1-ю та 2-ю групами	Значення Р між 1-ю та 3-ю групами	Значення Р між 2-ю та 3-ю групами
ВСД	-	100,00±0	-	-	-	-
ГХ	-	38,89±0,78	61,11±0,78	-	-	$P < 0,001$
ІХС	-	9,09±1,14	90,91±1,14	-	-	$P < 0,001$
Інші	25,00±3,42	75,00±3,42	-	$P < 0,001$	-	-

Таблиця 3

Захворюваність машиністів та їх помічників (1-ша профгрупа) на хвороби серця та судин залежно від стажу

Нозо-форми	до 10 років	11-20 років	21 і більше років	Значення Р між 1-ю та 2-ю групами	Значення Р між 1-ю та 3-ю групами	Значення Р між 2-ю та 3-ю групами
ВСД	77,78±1,50	22,22±1,50	-	$P < 0,001$	-	-
ГХ	16,67±0,73	33,33±0,78	50,00±0,79	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$
ІХС	7,69±0,95	23,08±1,05	61,54±1,08	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$
Інші	20,00±2,67	20,00±2,67	60,00±2,81	-	$P < 0,001$	$P < 0,001$

Таблиця 4

**Захворюваність залізничників VII профгрупи (керівний склад)
на хвороби серця та судин залежно від стажу**

Нозо-форми	до 10 років	11-20 років	21 і більше років	Значення P між 1-ю та 2-ю групами	Значення P між 1-ю та 3-ю групами	Значення P між 2-ю та 3-ю групами
ВСД	50,00±7,07	50,00±7,07	-	-	-	-
ГХ	-	55,56±0,78	44,44±0,78	-	-	P<0,001
ІХС	-	45,45±1,28	54,55±1,28	-	-	P<0,001
Інші	25,00±3,43	50,00±3,52	25,00±3,43	P<0,001	-	P<0,001

порційний зріст захворюваності на ГХ та ІХС водночас зі збільшенням стажу роботи з абсолютною достовірною відмінністю (P<0,001).

Висновки

1. Патологія серцево-судинної системи серед залізничників у групі машиністів та їх помічників переважає над такою ж у групі керівного складу.

2. Захворюваність на хвороби серця та судин у машиністів та їх помічників реєструється уже з 18-30-річного віку ще до досягнення ними 10-річного стажу роботи, тоді як у групі керівного складу ця ж захворюваність констатується лише з 31-річного та старшого віку і при стажі роботи – 11 та більше років.

3. Шкідливі виробничі фактори (виробничий шум та комплекс інших чинників) впливають негативно на організм працівників «шумонебезпечних» професій (машиністи та їх помічники) та призводять до раннього розвитку патології серцево-судинної системи – найбільше до гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця.

Література

1. Боженков Ю.Г. Немедикаментозна терапія гіпертонічної хвороби в період початкових проявів

2. Капцов В.А. Производственно-профессиональный риск железнодорожников / В.А. Капцов, А.П. Мезинцев, В.Б. Панкова. – М.: Медицина, 2002. – 350 с.
3. Капцов В.А. Профилактика производственно-зависимых заболеваний на транспорте / В.А. Капцов, В.Б. Панкова, Л.П. Коротич // Профессия и здоровье: материалы I Всероссийского конгресса. – М.: Златоград, 2002. – С. 527-528.
4. Куприенко С. И. Изменения центральной гемодинамики и слуха у рабочих при воздействии производственного шума / С.И. Куприенко, Н.И. Перевозникова, Н.С. Козак // Ж. уш., нос. и горл. болезней. – 1986. – № 6. – С. 38-41.
5. Лавриненко И. А. Особенности применения физических факторов лечения и профилактики заболеваний у работников железнодорожного транспорта: Сб. науч. статей, посвященный 110-летию НУЗ ОКБ на станции Омск – Пассажирский ОАО «РЖД». – Омск, 2006. – С. 143-146.

**ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНИКОВ
«ШУМООПАСНЫХ» ПРОФЕССИЙ И КОНТИНГЕНТА ВНЕ ДЕЙСТВИЯ
ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ**

С.В. Балабан, Б.В. Панов, А.А. Свирский, А.Г. Матвеев, И.В. Савицкий

Резюме. У 246 пациентов кардиологического отделения Дорожной больницы Государственного Предприятия «Одесская железная дорога» в 2009-2011 гг. исследована сердечно-сосудистая заболеваемость «шумоопасных» профессий и работников руководящего состава, не связанных с влиянием вредных производственных факторов.

В относительно раннем возрасте (18-30 лет) и стаже до 10 лет развивается патология сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и др.), что связано с отрицательным влиянием на организм производственного шума, вибрации, инфра- и ультразвука, неблагоприятного микроклимата, психоэмоционального и физического перенапряжения и др. У работников руководящего состава аналогичная заболеваемость развивается значительно позже.

Ключевые слова: «шумоопасные профессии», ишемическая болезнь сердца, вегетативно-сосудистая дистония, профессиональный стаж.

**THE INCIDENCE OF THE CARDIO-VASCULAR SYSTEM IN RAILWAY MEN
OF HAZARDOUS PROFESSION AND A CONTINGENT OUTSIDE
THE ACTION OF PRODUCTION FACTORS**

S.V. Balaban, B.V. Panov, A.A. Svirsky, A.G. Matveiv, I.V. Savitsky

Abstract. The authors have investigated the cardio-vascular morbidity rate of “noise-related hazardous” professions and the employees of the managerial personnel not connected with the influence of hazardous production factors in 246 patients of the cardiological department of the “Road Hospital of the State Enterprise “Odessa railroad” during the period

from 2009 to 2011. Pathology of the cardio-vascular system (hypertensive disease, ischemic heart disease and others) develops in a relatively early age (18-30 years) and job seniority up to 10 years, that is, connected with a negative effect on the organism of industrial noise, vibration, infra- and ultrasound, unfavorable microclimate, psycho-emotional and physical overstrain etc. The similar incidence in the employees of the managerial personnel develops significantly later.

Key words: "noise-dangerous professions", ischemic heart disease, vegetovascular dystonia, professional length of service.

SE "Ukrainian SRI of Transport Medicine" (Odesa)

Рецензент – доц. І.В. Навчук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 203-206

Надійшла до редакції 16.07.2013 року

© С.В. Балабан, Б.В. Панов, О.О. Свірський, О.Г. Матвєєв, І.В. Савицький, 2013

УДК 616.15-005-036.12-07

А.С. Бідучак

ОЦІНКА ПОІНФОРМОВАНІСТІ НАСЕЛЕННЯ З ПИТАНЬ ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНИХ НЕІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ЗДОРОВОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Вивчено обізнаність дорослого населення Чернівецької області з питань профілактики хронічних неінфекційних захворювань та здорового способу життя. Встановлено, що більшість населення потребує

знань із профілактики хронічних неінфекційних захворювань та здорового способу життя.

Ключові слова: хронічні неінфекційні захворювання, профілактика, здоровий спосіб життя, чинники ризику.

Вступ. У наш час загальноновизнано, що епідемія хронічних неінфекційних захворювань значною мірою пов'язана зі способом життя і виникненням внаслідок цього фізіологічних чинників ризику. Зниження підвищених рівнів ризик-факторів супроводжується спадом захворюваності та смертності населення. На підставі цих взаємозв'язків створено концепцію чинників ризику, суть якої полягає в тому, що, хоча причини розвитку хронічних неінфекційних захворювань остаточно невідомі, проте, за даними експериментальних, клінічних та епідеміологічних досліджень, визначені чинники, пов'язані з довкіллям, способом життя, генетичними особливостями людини, які сприяють розвитку і прогресуванню цих хвороб, що є науковою базою для профілактики [1-3].

Мета дослідження. З'ясувати рівень обізнаності дорослого населення Чернівецької області з питань профілактики хронічних неінфекційних захворювань та здорового способу життя.

Матеріал і методи. Для досягнення мети дослідження нами розроблено оригінальну анкету, яка містить 15 запитань, з приводу проблем здорового способу життя (ЗСЖ). До анкети увійшли питання – «меню», тобто коли респондент може вибрати будь-яке поєднання варіантів відповідей, та питання, що припускають один із двох варіантів відповіді («так» або «ні»). У низці питань передбачалось, що респондент напише те, що вважає за необхідне, у спеціально відведено-

му рядку. Дані про пацієнта, який заповнив анкету, містили питання, що характеризують соціальний статус (вік, стать, сімейний статус, освіта).

Анкетування проводили протягом 2012-2013 років серед осіб, які мешкають у Чернівецькій області. Проведено аналіз результатів опитування 1656 респондентів (840 чоловіків та 816 жінок). Анкета заповнювалася пацієнтами самостійно та була анонімною. Розрахунок результатів вівся у відсотках. Загальна кількість опитаних бралася за 100 %, і методом рівняння розраховувався потрібний відсоток опитаних.

Результати дослідження та їх обговорення. Всього в опитуванні взяло участь 1656 респондентів віком від 18 років і старше; з них: чоловіків 50,7% та 49,3% жінок.

На запитання «Який Ваш сімейний статус?»: одружених – 44,8 % (377) чоловіків, 35,4 % (289) жінок; неодружених – 15,6 % (131) чоловіків, 14,1 % (115) жінок; живуть разом, але не одружені – 15,6 % (131) чоловіків, 16,4 % (134) жінок; розлучені – 19,9 % (167) чоловіків, 22,8 % (186) жінок.

На запитання «Яка у Вас освіта?»: неповну середню освіту мають 6,4 % (54) чоловіків проти 8,1 % (66) жінок; середню спеціальну – 27,1 % (228) чоловіків, 29,4 % (240) жінок; незакінчену вищу освіту – 21,7 % (182) чоловіків, 21,1 % (172) жінок; вищу освіту – 39,5 % (332) чоловіків, 33,8 % (276) жінок; не мають освіти – 5,2 % (44) чоловіків, 8,3 % (68) жінок.

На запитання «Як Ви оцінюєте рівень свого здоров'я?» відповідь виявилася такою: відмінно – 8,8 % (74) чоловіків проти 4,4 % (36) жінок; добре – 46,4 % (390) чоловіків, 40,2 % (328) жінок; задовільно – 39,5 % (332) чоловіків, 58,2 % (475) жінок; погано – 5,2 % (44) чоловіків, 8,3 % (68) жінок; дуже погано – 1,1 % (9) жінок. Отже, більшість респондентів, як чоловіків, так і жінок, почувують себе «задовільно», що може свідчити про наявність у них одного або декілька хронічних захворювань.

На запитання «Яка на Вашу думку причина виникнення хвороб?»: неправильне харчування – 55,1 % (463) чоловіків, 56,5 % (461) жінок; шкідливі звички – 62,0 % (521) чоловіків, 67,4 % (550) жінок; малорухливий спосіб життя – 51,0 % (428) чоловіків, 62,4 % (509) жінок; спадковий фактор – 44,0 % (370) чоловіків, 47,9 % (391) жінок. Наведені дані свідчать, що опитані респонденти усвідомлюють «шкідливість поведінки». Тому медичний працівник (сімейний лікар або медична сестра) серед закріпленого контингенту населення, під час проходження стандартних, періодичних, попередніх профілактичних оглядів та при зверненні за медичною допомогою з будь-якого приводу, повинні проводити моніторинг чинників ризику розвитку хронічних хвороб. Висновок очевидний, що практичній охороні здоров'я необхідно розробити модель роботи медичного працівника з профілактики хронічних хвороб, а також алгоритми дій з усунення того чи іншого чинника ризику (тютюнокуріння, вживання спиртних напоїв, нераціональне харчування, надлишкова маса тіла, низька фізична активність).

На запитання «Ви курите?»: відповіли «так» – 52,0 % (437) чоловіків, 38,2 % (312) жінок; «ні» – 48,0 % (402) чоловіків та 61,8 % (504) жінок. Отже, шкідлива звичка «курити» охоплює більшість чоловічого населення, проте жінки теж призвичаїлися до неї, що в подальшому може призвести до розвитку хронічних захворювань.

На запитання «Як часто Ви вживаєте алкогольні напої?»: рідше одного разу на місяць – 15,2 % (128) чоловіків проти 22,1 % (180) жінок; один раз на місяць – 20,4 % (171) чоловіків, 36,6 % (299) жінок; один раз на тиждень – 36,8 % (309) чоловіків, 19,0 % (155) жінок; майже щодня – 15,0 % (126) чоловіків, 3,7 % (30) жінок; взагалі не вживають – 12,6 % (106) чоловіків, 18,6 % (152) жінок.

Вражає той факт, що людство не навчилася правильно, без шкоди власному здоров'ю, вживати алкогольні напої і в останні роки призвичаїлось до цієї пагубної звички [1]. Покращати таке становище можна через застосування нового підходу до формування здорового способу життя, який би ґрунтувався на сучасному підході збереження здоров'я, тобто враховувати усі його аспекти. Важливо також, щоб вони спиралися на активізацію участі в даному процесі молоді та дітей. Мова йде про те, щоб дорослі ініціювали таку роботу, а самі діти та молодь – її підтримували. Саме від їхньої активності й буде залежати

успішність поширення формули – «здоровим бути модно, стильно і красиво».

На запитання «Ваші захоплення у вільний від роботи час?»: спорт – 29,4 % (247) чоловіків, 15,0 % (122) жінок; література – 26,0 % (218) чоловіків, 45,7 % (373) жінок; музика – 18,7 % (157) чоловіків, 29,8 % (243) жінок; техніка – 43,0 % (361) чоловіків, жінки технікою не захоплюються; комп'ютер – 42,7 % (359) чоловіків, 42,2 % (344) жінок; інше – 22,4 % (188) чоловіків, 28,8 % (235) жінок. Як бачимо, населення в теперішній час надає перевагу комп'ютеру, а це відповідно сидячий та малорухливий спосіб життя, що в подальшому може призвести до надлишкової маси тіла, яка у свою чергу, призведе до розвитку хвороб системи кровообігу та ін. Активний відпочинок у вихідні дні, помірні заняття та регулярні прогулянки протягом 40 хв і більше на день істотно знижують загальну смертність [4].

На запитання «Чи проводить з Вами Ваш сімейний лікар профілактику з питань здорового способу життя?»: «так» – 5,6 % (47) чоловіків, 17,3 % (141) жінок; «ні» – 94,4 % (793) чоловіків, 82,7 % (675) жінок. В умовах вітчизняної медицини пацієнти скаржаться на те, що лікарі їх не вислуховують, поспішають, не дозволяють брати участі в обговоренні лікування, а питання профілактики взагалі не обговорюється. У свою чергу, лікарі вказують на брак часу для подібного спілкування [5]. Надання якісної медичної допомоги має починатися з поліклінік за місцем проживання. І саме від взаємодії з сімейним лікарем, довіри до нього залежить поведінка хворого, прихильність його до профілактичних і лікувальних заходів та можливість контролю стану його здоров'я.

На запитання «Чи потребуєте Ви знань з питань здорового способу життя, профілактики різних захворювань?»: «так» – 87,1 % (732) чоловіків проти 61,5 % (502) жінок; «ні» – 12,9 % (108) чоловіків проти 38,5 % (314) жінок. Більшість респондентів висловлюють бажання одержувати інформацію про здоров'я, засоби його збереження та зміцнення від лікарів, які, на жаль, недостатньо використовують ресурс контакту і спілкування з пацієнтом для проведення детального і повного профілактичного консультування. Але зазначимо, що існує істотний дефіцит знань серед медичних працівників стосовно профілактики хронічних хвороб та ЗСЖ, погана поінформованість не дозволяє очікувати серед населення формування мотивації до їх контролю, ні тим більше усвідомлення зусиль із профілактики захворювань, ведення ЗСЖ та методів корекції чинників ризику, тому необхідно проводити навчання медичних працівників технологіям профілактики хронічних неінфекційних захворювань та ЗСЖ у рамках реалізації освітньої програми підвищення кваліфікації і самопідготовки за наявності джерел інформації (методичні рекомендації, інформаційні листи, підручники тощо). Саме отримана від лікаря інформація користується в

населення найбільшою довірою. Висновок очевидний: необхідні методичні рекомендації, у яких було б викладено теоретичні та практичні основи профілактики та ЗСЖ, і забезпечити ними медичних працівників, студентів-медиків, вчителів загальноосвітніх шкіл.

На запитання «З яких джерел переважно Ви отримуєте інформацію з питань збереження та зміцнення здоров'я?»: засоби масової інформації (телебачення, радіо, преса) – 54,0 % (454) чоловіків проти 47,5 % (388) жінок; індивідуальна бесіда з лікарем – 5,6 % (47) чоловіків проти 17,3 % (141) жінок; лекції – 4,5 % (38) чоловіків проти 21,4 % (175) жінок; Інтернет – 50,2% (422) чоловіків, проти 50,4 % (411) жінок; інші джерела – 40,7 % (342) чоловіків проти 36,9 % (301) жінок. Водночас не можна недооцінювати в цьому роль первинних структур охорони здоров'я. Дуже важливо, щоб «знеособлена» інформація, яка йде до людини через ЗМІ, була підкріплена персонально адресованою і конкретно сформульованою порадою медичного працівника.

На запитання «Які заходи, на Ваш погляд, необхідно розробити системі охорони здоров'я для поліпшення Вашого здоров'я?»: організувати більше шкіл здоров'я – 24,0 % (201) чоловіків проти 20,8 % (170) жінок; збільшити кількість теле- і радіопередач про здоров'я – 45,4 % (381) чоловіків проти 51,2 % (418) жінок; збільшити кількість публікацій в місцевій пресі – 41,1 % (345) чоловіків проти 39,1 % (320) жінок; підвищити доступність отримання інформації щодо профілактики захворювань на прийомах у лікувальних закладах – 58,7 % (493) чоловіків проти 68,1 % (556) жінок; організувати спеціалізовані консультативні прийоми з питань здорового способу життя – 43,2 % (363) чоловіків проти 49,4 % (403) жінок; організувати лекторії – 15,8 % (133) чоловіків проти 20,5 % (167) жінок. На думку респондентів, потрібно підвищити доступність отримання інформації щодо профілактики захворювань на прийомах у лікувальних закладах. Тому, ще раз підкреслюємо, що медичний працівник первинної ланки охорони здоров'я 40 % робочого часу повинен приділяти профілактичному напрямку роботи.

Профілактика не може бути успішною тільки за рахунок сил охорони здоров'я – необхідне тісне співробітництво з іншими секторами суспільства. Партнерство між міністерствами, недержавними і громадськими організаціями, науково-дослідними установами і професійними науковими товариствами за активної участі самого населення дозволило б об'єднати ресурси для проведення спільної профілактичної роботи і впливати

на поведінку населення через різні сектори суспільства. Залучення професійних кадрів, технічних і фінансових ресурсів із різних секторів суспільства на етапах планування, реалізації та оцінки ефективності заходів із профілактики хронічних захворювань – невід'ємна складова створення партнерства «лікар і пацієнт разом проти захворювань». Реалізація цих заходів дозволить поліпшити якість і подовжити життя населення, збільшити трудові ресурси та економічний потенціал країни. Для цього необхідні державна підтримка, міжсекторальне співробітництво, діючі законодавчі та нормативно-правові акти, достатні кадрові та фінансові ресурси.

Висновки

1. Встановлено, що більшість населення (87,1 % чоловіків та 61,5 % жінок) потребує знань профілактики різних захворювань. Це свідчить про необхідність активного втручання медичного працівника (сімейний лікар, медична сестра) у процес виявлення та постійного моніторингу й корекції «шкідливої поведінки» серед населення.

2. Для вирішення існуючих складних проблем здоров'я населення необхідно, насамперед, значною мірою зміцнити профілактичний напрямок охорони здоров'я, а саме – 40 % робочого часу медичний працівник повинен витратити на профілактику хвороб.

Перспективи подальших досліджень. Результати проведеного дослідження засвідчують потребу розробки моделі роботи медичного працівника та алгоритмів дій із профілактики хронічних неінфекційних захворювань.

Література

1. Борьба с основными болезнями в Европе – актуальные проблемы и пути их решения / Факты и цифры ЕРБ ВОЗ/03/06. – Копенгаген, 2012. – 7 с.
2. Гурина Н.А. Комплексный подход к оценке долгосрочной эффективности профилактических программ на примере болезней системы кровообращения / А.Н. Гурина, С.Л. Плавинский // Рос. сем. врач. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 13-16.
3. Калинина А.М. Качество профилактического консультирования по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения / А.М. Калинина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 5-10.
4. Методичні рекомендації розробки та застосування основних профілактичних технологій у діяльності профілактичної охорони здоров'я / А.Р. Уваренко, Б.О. Ледошук, О.П. Яворовський, Н.В. Марчук. – К., 2006. – 16 с.
5. Оцінка поширеності та контролю факторів ризику серцево-судинних захворювань серед населення та лікарів / І.М. Горбась, О.М. Барна, В.Ю. Сакалош [та ін.] // Ліки України. – 2010. – № 1. – С. 4-9.

ОЦЕНКА ИНФОРМИРОВАННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ВОПРОСАМ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ

А.С. Бидучак

Резюме. Изучено осведомленность взрослого населения Черновицкой области вопросам профилактики хронических неинфекционных заболеваний и здорового образа жизни. Установлено, что большинство населения нуждается в знании профилактики хронических неинфекционных заболеваний и здорового образа жизни.

Ключевые слова: хронические неинфекционные заболевания, профилактика, здоровый образ жизни, факторы риска.

ASSESSMENT OF PUBLIC AWARENESS ON PREVENTION OF CHRONIC NON-INFECTIOUS DISEASES AND HEALTHY LIFESTYLE

A.S. Biduchak

Abstract. The awareness of adults in Chernivtsi region on prevention of chronic non-infectious diseases and healthy lifestyle has been studied. It was established that the majority of the population needs to know how to prevent chronic non-infectious diseases and how to lead a healthy way of life.

Key words: chronic non-infectious diseases, prophylaxis, healthy way of life, risk factors.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. І.В. Навчук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 206-209

Надійшла до редакції 18.09.2013 року

© А.С. Бидучак, 2013

УДК 616.853:615.015.46]-036-058:614.1

Л.Б. Мар'єнко, С.С. Пшик, К.М. Мар'єнко

СОЦІАЛЬНО-ДЕМОГРАФІЧНИЙ ПАТОМОРФОЗ ЕПІЛЕПСІЇ У ХВОРИХ ІЗ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНИМ ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. Проведено дослідження змін, що відбулись у клініці, діагностиці та лікуванні епілепсії за останні 10 років (2003-2013рр.), та їх впливу на соціально-демографічний патоморфоз захворювання. На основі порівняння двох груп хворих на епілепсію із фармакорезистентним перебігом і тривалістю захворювання понад 10 років, зазначено, що особи з активною епілепсією у 2013р., за умови своєчасної діагностики захворювання

та застосування протиепілептичних препаратів нового покоління, мали менш виражені психічні розлади, більш рідкісні епілептичні напади, а відтак, вищий рівень освіти, працевлаштування, кваліфікації, більше число повних сімей та менший ступінь інвалідизації.

Ключові слова: епілепсія, патоморфоз, фармакорезистентність, соціально-демографічний патоморфоз.

Вступ. Хворі на епілепсію (Е), одним із найбільш поширених хронічних неврологічних захворювань, обтяжені великою кількістю не тільки медичних, але і психологічних, соціальних, економічних проблем, вирішення яких набуває нерідко більшого значення, ніж самі епілептичні напади [14]. У зв'язку з цим у 2005 році Міжнародною протиепілептичною лігою змінено концептуальне визначення епілепсії і підкреслено власне соціально-психологічні аспекти хвороби: "Е – це розлад мозку, що характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів, а також нейробіологічними, когнітивними, психологічними і соціальними наслідками цього стану" [7].

Сплеск досліджень детермінант якості життя хворих на Е припав на минуле десятиліття. В усіх країнах світу, в тому числі й в Україні [2], проходили численні опитування хворих на Е щодо впливу на якість їх життя різних аспектів епілепсії, з яких найбільше значення, як з'ясувалось, мали частота нападів, побічні дії протиепілептичних препаратів (ПЕП), психічна коморбідність, стигматизація і дискримінація в суспільстві [9].

Не вдаючись до обговорення поглядів на сутність Е в минулих століттях, варто зазначити, що в наш час економічної і культурної глобалізації, величезного поступу в інформаційних технологіях, значних досягненнях медичних наук рівень стигматизації хворих на Е, особливо в краї-

© Л.Б. Мар'єнко, С.С. Пшик, К.М. Мар'єнко, 2013

нах, що розвиваються, є вражаючим. Так, на теренах Африки і Азії ще досі вважають Е наслідком чаклунства, контагіозним інфекційним захворюванням, тяжким психічним розладом [13]. Проведене в Україні дослідження [1] показало, що більшість опитаних категорично проти мати своїм супутником життя хворого на Е, а також не хотіли б навіть спілкуватись із такою особою. У розвинутих країнах Заходу рівень стигматизації хворих на Е є значно меншим завдяки більш успішній індивідуалізованій терапії та освітнім заходам у суспільстві щодо сутності захворювання [10]. Ефективність лікування з повним контролем нападів вважається ключовим чинником, що впливає на становище хворих на Е у суспільстві: можливість здобути освіти, працевлаштуватись, створити сім'ю. Так, особи без когнітивних порушень з доброякісними ідіопатичними формами Е і одужанням до пубертатного періоду можуть мати такі ж можливості для навчання, створення сім'ї і вибору професії, як і здорові особи [11]. Це стосується також осіб з ідіопатичною і криптогенною Е, що знаходяться в ремісії, а нижчі рівні освіти та працевлаштування відмічені в пацієнтів із симптоматичною Е, а також у осіб, що хворіють з дитинства [8].

Матеріал і методи. Ретроспективно були проаналізовані архівні історії хвороби 150 осіб з Е, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній психіатричній лікарні у 2003 р. З них до групи порівняння (1-ша група) увійшли 121 пацієнт (61 чоловік (50,4 %) і 60 (49,6 %) жінок) із активною рефрактерною Е, тривалістю захворювання понад 10 років, без гострих психотичних розладів та епілептичного статусу на момент госпіталізації. Оскільки пацієнти, які лікуються в психіатрів, мають, як правило, більш тяжкий перебіг захворювання з персисентцією нападів і різноманітною психічною коморбідною симптоматикою, для коректності порівняльного аналізу в групу пацієнтів 2013 року (2-га група) були уведений фармакорезистентні особи з такою ж тривалістю Е (понад 10 років). Пацієнти 2-ї групи перебували в проспективному дослідженні на базі Львівського обласного протиепілептичного центру в середньому протягом $(8,5 \pm 3,0)$ років. Цю групу склали 112 осіб (53 чоловіки (47,3 %) і 59 жінок (52,7 %)). Середній вік пацієнтів у 1-й групі становив 49,9, у 2-й групі – 41,4 року. Середня тривалість захворювання – 25,7 і 20,9 року відповідно. Всім пацієнтам 2-ї групи протягом періоду спостереження неодноразово проводилося стандартне комплексне обстеження: загально-соматичне, клінічно-неврологічне, клінічно-психопатологічне, електроенцефалографічне (ЕЕГ) та нейровізуалізаційне (КТ/МРТ). В обох групах бралися до уваги етіологія захворювання, частота нападів, особливості діагностики та лікування, а також соціально-демографічні показники: рівень освіти, працевлаштування, інвалідність, сімейний стан, наявність дітей. Статистичний аналіз проводився за

допомогою програми Statistica 6.0. Для визначення ступеня та характеру відмінностей та зв'язку між параметрами дослідження був використаний статистичний метод групування та порівняльний аналіз (t-критерій Стюдента).

Результати дослідження та їх обговорення.

Для проведення повноцінного обстеження хворих на Е за стандартами Міжнародної протиепілептичної ліги [6] у 2003 р. були доступні всі необхідні методи дослідження, включаючи обов'язкові ЕЕГ та КТ або МРТ. Всім пацієнтам 1-ї групи неодноразово проводились записи ЕЕГ, але методи нейровізуалізації застосовувались тільки в 11,6 % пацієнтів (виключно КТ), що далося взнаки при встановленні клінічного діагнозу. Оскільки в психіатричному стаціонарі для кодування епілепсії згідно з МКХ-10 застосовується шифр F00-F99 і на перший план виносяться діагнози психічних порушень, то в більшості осіб 1-ї групи (82 – 67,8 %) не було можливості визначити етіологічного діагнозу Е за даними історії хвороби. У таких випадках, за відсутності КТ або МРТ обстеження, доводилось відносити хворих до криптогенної Е (невідомої етіології). Діагноз ідіопатичної абсансної Е встановлено, за даними ЕЕГ і клінічної картини пароксизмів, тільки в одного пацієнта (0,8 %). До симптоматичної Е було віднесено 38 (31,4 %) осіб у випадках, коли простежувався прямий зв'язок між дією імовірного етіологічного чинника (ЧМТ, родова травма, перенесений менінгіт, енцефаліт тощо) з розвитком Е, або були результати комп'ютерної томографії (11,6 % осіб).

У 2-й групі пацієнтів методи нейровізуалізації застосовували всім (з них – у 73,2 % МРТ, якій надається перевага у хворих на Е [6]), що дозволило у 72 осіб (64,3 %) діагностувати симптоматичну Е різної етіології: післятравматичну (29,2 %), післяінфекційну (27,8 %), перинатальну (11,1 %), метаболічно-гіпоксичну (6,9 %) судинну (4,2 %), Е внаслідок склерозу гіпокампа (6,9 %), пухлин головного мозку або наслідків їх видалення, вад розвитку головного мозку (по 5,6 %), розсіяного склерозу (2,7 %). Ідіопатична Е зазначена в шести осіб (5,3 %), криптогенна – у 34 (30,4 %). Статистична обробка матеріалу підтвердила, що криптогенна Е достовірно переважала серед пацієнтів 1-ї групи ($t=6,1$, $p<0,01$), тоді як ідіопатична ($t=2,03$, $p<0,05$) та симптоматична Е ($t=5,3$, $p<0,01$), навпаки, у пацієнтів 2-ї групи. Якщо взяти до уваги, що в 1-й групі діагноз симптоматичної Е був встановлений вдвічі рідше, ніж криптогенної та в жодного пацієнта не виявлено можливого склерозу гіпокампа ($t=-2,4$, $p<0,05$) або вад розвитку чи об'ємного утвору головного мозку ($t=-2,1$, $p<0,05$), то очевидно стає незадовільність діагностики Е за відсутності застосування методів нейровізуалізації. Клінічно в осіб обох груп домінувала скронева форма Е (76,8 % і 80,3 % відповідно), за якої найчастіше розвивається фармакорезистентність. Така локалізація ураження головного мозку підтверджувалася клінічними типами епілептичних нападів і результатами ЕЕГ. У групі пацієнтів психіатрич-

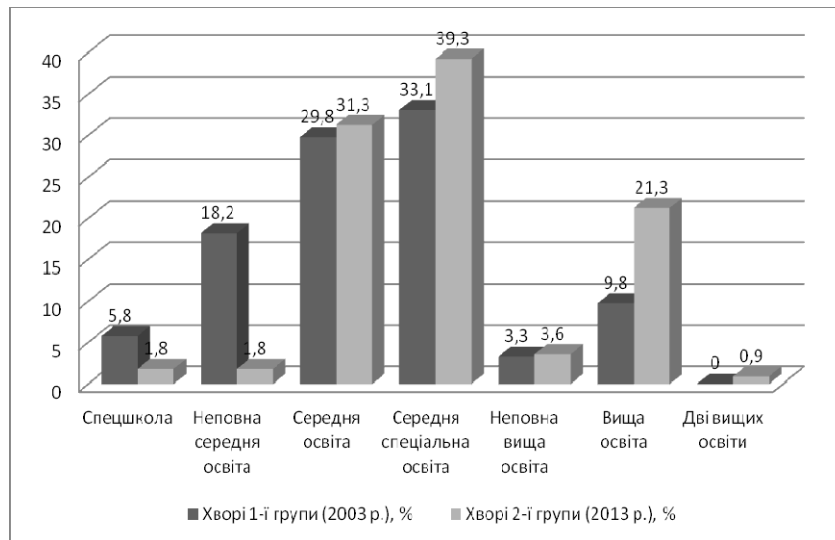


Рис. 1. Рівень освіти у хворих на епілепсію двох груп дослідження

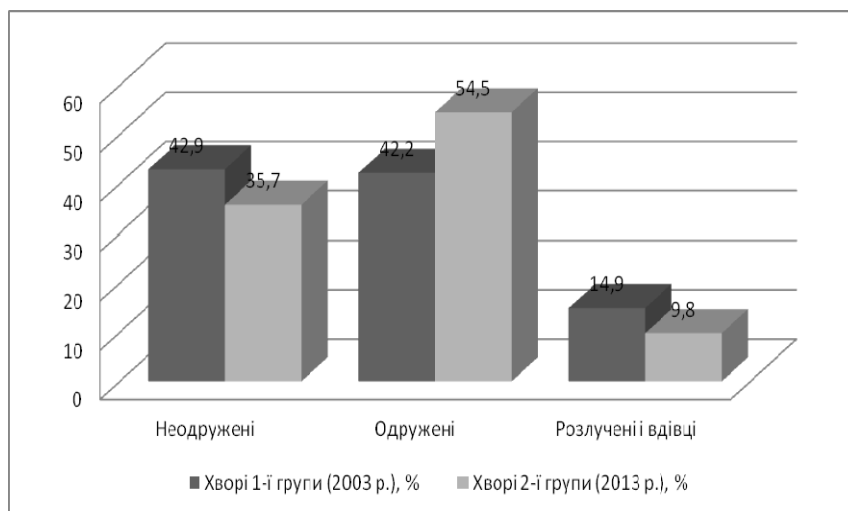


Рис. 2. Сімейний стан хворих на епілепсію у двох групах дослідження

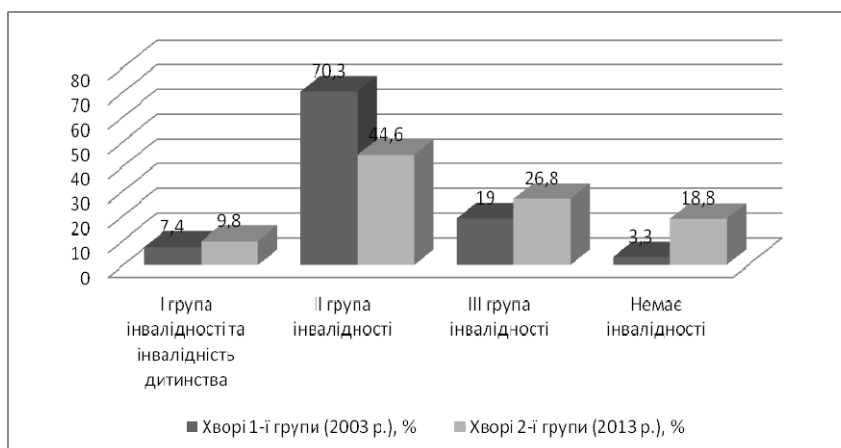


Рис. 3. Ступені втрати працездатності у двох групах дослідження

ної лікарні домінувала (із врахуванням двобічних розладів) лівобічна локалізація епілептогенного вогнища: 81,7 % пацієнтів порівняно із 58,9 % осіб у 2-й групі. Це може ще раз підтвердити тезу, що психічні розлади різного регістру частіше виникають в осіб власне з лівобічним ураженням скроневої частки [5]. У пацієнтів 1-ї групи виявлена також більша частота нападів (від одного-

двох до десяти-п'ятнадцяти на місяць) ($t=3,7$, $p<0,01$) з переважанням генералізованих судомних нападів ($t=2,1$, $p<0,05$).

Суттєву в 1-й групі домінували традиційні (старі) ПЕП – фенобарбітал і його похідні (бензонал, примідон), фенітоїн та карбамазепін. Із традиційних ПЕП рідко застосовувалися препарати вальпроєвої кислоти (9,1 % осіб), а ліки нового

покоління (ламотриджин, топірамат та ін.) не призначалися взагалі. Монотерапія у таких пацієнтів не використовувалась, що може знайти пояснення у тяжкості перебігу Е. Частіше, ніж у 2-й групі, призначалася дуотерпія ($t=5,1$, $p<0,01$) або політерапія ($t=5,02$, $p<0,01$) старими препаратами. У 2-й групі всього п'ять осіб (4,1%) перебували на препаратах фенобарбіталового ряду, яких ми намагались уникати через їх найбільший негативний вплив на когнітивні функції [12]. Натомість ПЕП нового покоління (топірамат, ламотриджин, леветирацетам, габапентин) застосовувались як у монотерапії, так і в різних комбінаціях із традиційними ПЕП майже у половини пацієнтів (44,6%). Незважаючи на те, що ці пацієнти, як і в 1-й групі, були фармакорезистентними, частота нападів у них була достовірно меншою ($t=-3,7$, $p<0,01$).

Психічні порушення значно частіше демонстрували пацієнти 1-ї групи, що зумовлювало їх часті госпіталізації в психіатричний стаціонар. Психози в анамнезі були в 14,0% осіб, суїцидальні спроби – у 2,5%, деменція – у 13,2%, легкі і помірні когнітивні порушення – у 16,5%, афективні розлади, включно з дисфоріями – у 60,3%. У пацієнтів 2-ї групи в анамнезі не було психотичних епізодів та спроб самогубства, когнітивні розлади різного ступеня виявлені у 8,0%, деменція – у 2,7%, емоційні розлади діагностовано у 42,8% осіб. Якщо депресивні і тривожні розлади були порівнянними за частотою в осіб обох груп, то психотичний рівень психічної коморбідності та інтелектуальні розлади були більш вираженими в пацієнтів 1-ї групи. Імовірно, це зумовлено тривалістю захворювання та багаторічним прийомом ПЕП старого покоління із їх негативним впливом на психічний стан пацієнтів.

Соціально-демографічні показники в обох групах пацієнтів представлені на рис. 1, 2, 3.

Тяжкий перебіг захворювання в осіб 1-ї групи не міг не позначитися на соціально-демографічному профілі. Вони були менш освіченими ($t=-4,1$, $p<0,01$), мали тяжчу інвалідність ($t=-3,6$, $p<0,05$), частіше не мали сім'ї ($t=-2,01$, $p<0,05$), були самотніми. Якщо хворі на Е перебували в шлюбі, то за числом дітей різниці між групами не було.

Продовжували працювати в 1-й групі 14 осіб (11,6%), у 2-й групі рівень працевлаштування був у п'ять разів вищим – 71 (63,4%), причому чверть осіб мали висококваліфіковану роботу. Зазначимо, що бажання і можливість працювати, незважаючи на неповний контроль нападів, у групі 2013р. мали не лише особи без призначеної групи інвалідності, але й інваліди третьої, а подекуди і другої групи. Отже, рівень працевлаштованості і кваліфікації був вищим у пацієнтів 2-ї групи ($t=9,5$, $p<0,01$).

Висновки

1. За останнє десятиріччя відбувся позитивний соціально-демографічний патоморфоз епілепсії із зростанням рівня освіченості і працевлаштування хворих, зниженням їх інвалідизації навіть за умови неповного контролю нападів. По-

кращився і сімейний стан пацієнтів – збільшилося число повних родин.

2. Незважаючи на фармакорезистентність хворих і значну тривалість захворювання (понад 10 років), відмічений позитивний терапевтичний і клінічний патоморфоз Е у вигляді зменшення частоти нападів і зниження представленості психічних порушень в осіб у 2013 р. порівняно із 2003 р. завдяки покращанню діагностики та застосуванню нових протиепілептичних препаратів із меншим потенціалом побічних дій, зокрема на когнітивну сферу.

3. Для своєчасного виявлення потенційно хірургічно курабельних причин епілепсії (пухлин, склерозу гіпокампа) та для визначення етіології захворювання з метою оптимізації лікування, обов'язковим є проведення нейровізуалізаційного обстеження з наданням переваги магнітно резонансній томографії.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є дослідження змін у соціально-демографічних показниках хворих на епілепсію при меншій тривалості захворювання та при різних типах перебігу захворювання.

Література

1. Андрух П.Г. Соціальна стигматизація хворих на епілепсію та проблема / П.Г. Андрух, М.М. Орос, М.М. Беркела // Мед. психологія. – 2011. – № 1. – С. 62-65
2. Мар'єнко К.М. Якість життя хворих на епілепсію (клініко-психологічні особливості): автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. мед. наук: 14.01.15 / Мар'єнко Катерина Миколаївна; Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика. – К., 2008. – 19 с.
3. Сойко В.В. Патоморфоз психічних розладів при епілепсії на прикладі популяції Криму: автореф. дис. на здобуття наук. ст. канд. мед. наук: 14.01.16 / Сойко Вячеслав Васильович; Український науково-дослідний інститут соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України. – К., 2007. – 22 с.
4. Дубенко А.Е. Диагностика и фармакотерапия неспихотических психических расстройств у больных эпилепсией / А.Е. Дубенко, В.И. Коростий // Здоров'я України. – 2011. – № 1 (16). – С. 54-57.
5. Рогачева Т.А. Депрессивные расстройства у больных эпилепсией в период ремиссии / Т.А. Рогачева, Т.С. Мельникова // Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 11. – С. 86-90.
6. Commission on European Affairs: Appropriate Standards of Epilepsy Care Across Europe / M.J. Brodie. [et al.] // *Epilepsia*. – 1997. – Vol. 38. – P. 1245-1250.
7. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) / R.S. Fischer R.S. [et al.] // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46 (4). – P. 470-472.
8. Health perception and socioeconomic status following childhood-onset epilepsy: the Dutch study of epilepsy in childhood / A. Geerts [et al.] // *Epilepsia*. – 2011. – Vol. 52 (12). – P. 2192-2202
9. Jacoby A. Determinants of quality of life in people with epilepsy [Text] / A. Jacoby, D. Snape, G.A. Baker // *Neurol Clin*. – 2009. – Vol. 27 (4). – P. 843-863.
10. Lim Y.J. Stigma and health-related quality of life in Asian adults with epilepsy / Y.J. Lim, S.Y. Chan, Y. Ko // *Epilepsy Res*. – 2009. – Vol. 87 (2-3). – P. 107-119.
11. Long term outcome of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: Dutch Study of Epilepsy in Child-

**СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ ПАТОМОРФОЗ ЭПИЛЕПСИИ У БОЛЬНЫХ
С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Л.Б. Марьенко, С.С. Пшик, Е.Н. Марьенко

Резюме. Было проведено исследование изменений, которые произошли в клинике, диагностике и лечении эпилепсии за последние 10 лет (2003-2013гг.), и их влияние на социально-демографический патоморфоз заболевания. На основе сравнения двух групп больных с фармакорезистентным течением эпилепсии и длительностью заболевания более 10 лет, отмечено, что больные с активной эпилепсией в 2013г., в результате своевременной диагностики заболевания и применения противосудорожных препаратов нового поколения, имели менее выраженные психические расстройства, более редкие эпилептические припадки, а следовательно, более высокий уровень образования, квалификации, трудоустройства, большее число полных семей и меньшую степень инвалидизации.

Ключевые слова: эпилепсия, патоморфоз, фармакорезистентность, социально-демографический патоморфоз.

**SOCIO-DEMOGRAPHIC PATHOMORPHOSIS OF EPILEPSY IN PATIENTS
WITH PHARMACORESISTANT COURSE OF THE DISEASE**

L.B. Marienko, S.S. Pshyk, K.M. Marienko

Abstract. A study of changes that have occurred in the clinical picture, diagnostics and treatment of epilepsy for the last 10 years (2003 to 2013) and their effect upon the socio-demographic pathomorphosis of the disease has been conducted. Based on the comparison of two groups of patients with drug-resistant course of epilepsy and duration of the disease over 10 years, it was noted that patients with active epilepsy in 2013, after timely diagnosing the disease and with the administration of a new generation of antiepileptic drugs, had fewer severe mental disorders, less frequent epileptic seizures, and, therefore, higher level of education, employment, qualifications, more complete families and lesser degree of disability.

Key words: epilepsy, pathomorphosis, pharmacoresistance, socio-demographic pathomorphosis

Danylo Halytskyi National Medical University (Lviv)

Рецензент – проф. В.М. Пашковський

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 209-213

Надійшла до редакції 10.09.2013 року

Методи дослідження

УДК 611.73.018:[535.361+535.51]

О.Г. Ушенко*, Т.М. Бойчук, О.Ю. Новаковська*, П.М. Григоришин

ЛАЗЕРНА ПОЛЯРИМЕТРИЧНА ОЦІНКА СТРУКТУРИ МЕРЕЖІ МІОЗИНОВИХ ФІБРИЛ М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ

*Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, м. Чернівці
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Аналізуються розподіли поляризаційно-кореляційної структури зображення, просторово-орієнтаційні структури "поляризофот" еліптичності, включаючи сингулярні "поляризофоти", координатну структуру двовимірної автокореляційної функції для поляризаційної мапи еліптичності лазерного зображен-

ня, проведено статистичний аналіз мюллер-матричних зображень структури мережі міозинових фібрил м'язової тканини.

Ключові слова: лазерна поляриметрія, м'язова тканина.

Вступ. Поляризаційно-кореляційний підхід успішно використовують до аналізу просторово-координатних розподілів полів когерентного випромінювання, кореляційних взаємозв'язків між фазовими зсувами та поляризаційно-сингулярними станами різних точок лазерних зображень [1]. Існує можливість використання таких параметрів в описанні оптичної анізотропії двопротенезаломлюючих мереж біологічних тканин на основі кореляційного аналізу координатних розподілів елементів матриці Мюллера – мюллер-матричних зображень гістологічних зрізів біологічних тканин різної морфологічної будови та фізіологічного стану [2, 3]. Разом з тим, поляризаційна корелометрія потребує подальшого розвитку. У першу чергу, для розширення функціональних можливостей діагностики оптичної анізотропії біологічних шарів потрібний синтез як статистичного (одноточкового), так і кореляційного (двоточкового) напрямків аналізу топографічної структури мюллер-матричних зображень і полів лазерного випромінювання, перетвореного мережами біологічних кристалітів [4-6].

Матеріал і методи. Об'єктами дослідження нами обрано мікропрепарати м'язової тканини в

нормі (16 зразків) і за патології (14 зразків) товщиною 15 мкм. Експериментальні зразки виготовлялися на заморожувальному мікротомі при азотних температурах. У роботі використовувалася мюллер-матрична поляриметрія (визначалися координатні розподіли параметрів вектора Стокса та елементів матриць Мюллера шарів біологічних тканин); сингулярного аналізу (визначалися координатні сітки характеристичних значень параметрів вектора Стокса і елементів матриці Мюллера), статистичного аналізу (визначалися статистичні моменти 1-4-го порядків, які характеризують розподіли кількості характеристичних значень); лазерна поляриметрія.

Оптична схема вимірювання координатного розподілу двоточкових кореляційних параметрів об'єктних полів і параметрів оптичної анізотропії полікристалітних мереж шару біологічної тканини зображено на рис. 1.

Опромінювання проводиться колімованим пучком (радіус $r=10^4$ мкм) He-Ne лазера $l = 0,6328$ мкм. За допомогою поляризаційного освітлювача (чвертьхвильові пластинки 3, 5 і поляризатор 4) формувалися відповідні стани поляризації освітлюючого пучка: 1 – 0^0 ; 2 – 90^0 ; 3 – 45^0 ;

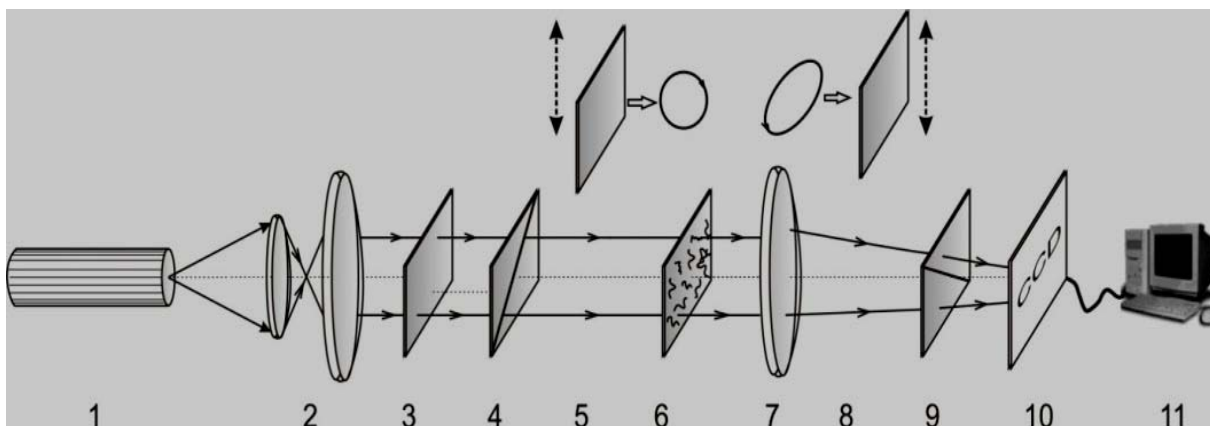


Рис. 1. Схема поляриметра: 1 – He-Ne лазер; 2 – коліматор; 3 – стаціонарна чвертьхвильова пластинка; 5, 8 – механічно рухомі чвертьхвильові пластинки; 4, 9 – поляризатор і аналізатор відповідно; 6 – об'єкт дослідження; 7 – мікрооб'єктив; 10 – CCD камера; 11 – персональний комп'ютер

4 – ⊗ (права циркуляція). Поляризаційні зображення гістологічного зрізу зразка формувались у площині світлочутливої площини (800x600) CCD камери 10 за допомогою мікрооб'єктива 7. Аналіз зображень гістологічних зрізів біологічних тканин проводився системою чвертьхвильовою пластинкою 8 – поляризатор 9.

Методика визначення координатного розподілу поляризаційних сингулярностей і комплексний ступінь взаємної поляризації зображення біологічної тканини полягала в такій послідовності дій.

1. За допомогою CCD-камери 10 (за відсутності аналізатора 9) вимірювався координатний розподіл інтенсивності лазерного зображення

$$I \begin{pmatrix} r_{11} & \dots & r_{1m} \\ \dots & \dots & \dots \\ r_{n1} & \dots & r_{nm} \end{pmatrix} \text{ біологічної тканини.}$$

2. Установлювався аналізатор 9, площина пропускання якого послідовно орієнтувалася під кутами $\Theta = 0^0$ і $\Theta = 90^0$ і вимірювалися масиви значень інтенсивності

$$I^{(0)} \begin{pmatrix} r_{11} & \dots & r_{1m} \\ \dots & \dots & \dots \\ r_{n1} & \dots & r_{nm} \end{pmatrix}; I^{(90)} \begin{pmatrix} r_{11} & \dots & r_{1m} \\ \dots & \dots & \dots \\ r_{n1} & \dots & r_{nm} \end{pmatrix}$$

3. Змінюючи положення площини пропускання аналізатора 9 у межах $\Theta = 0 \Rightarrow \pi$ визначали значення мінімальних і максимальних рівнів інтенсивності зображення для кожного окремого пікселя $(n \times m)$ CCD-камери

$$I \begin{pmatrix} r_{11} & \dots & r_{1m} \\ \dots & \dots & \dots \\ r_{n1} & \dots & r_{nm} \end{pmatrix}; I \begin{pmatrix} r_{11} & \dots & r_{1m} \\ \dots & \dots & \dots \\ r_{n1} & \dots & r_{nm} \end{pmatrix}$$

і відповідні їм кути повороту площини пропускання аналізатора.

4. Розраховували координатні розподіли станів поляризації світлових коливань зображення біологічної тканини.

5. Отримували карту однократно вироджених (лінійно-поляризованих) сингулярних точок

$$\beta \begin{pmatrix} r_{11} & \dots & r_{1m} \\ \dots & \dots & \dots \\ r_{n1} & \dots & r_{nm} \end{pmatrix} = 0.$$

6. Отримували карту дворазово вироджених (циркулярно поляризованих) сингулярних точок.

На основі отриманих даних обчислювали координатні розподіли значень азимута $a(m'n)$ і еліптичності $b(m'n)$ поляризації, а також двовимірні розподіли фазових зсувів $j(m'n)$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Дані експериментального дослідження координатного розподілу еліптичності поляризації точок зображення гістологічного зрізу м'язової тканини наведені на рис. 2.

Координатний розподіл $b(x,y)$ містить систему просторово зорієнтованих уздовж певного геометричного напрямку “поляризофот” еліптичності. З морфологічного погляду така тканина являє собою сукупність упорядкованих уздовж певного просторового напрямку міозинових фібрил. З оптичного погляду, фібрили, маючи коаксіальну циліндричну форму, володіють властивостями оптично одноосних двоприменезаломлюючих кристалітів. Напрямок оптичних осей такої полікристалітної мережі визначається напрямками укладання міозинових фібрил у площині гістологічного зрізу. Наявність певного розкиду кутових орієнтацій таких “поляризофот” (рис. 2 – ліва частина) можна пов'язати з відсутністю строго визначеного напрямку укладання двоприменезаломлюючих міозинових фібрил у зразку реальної м'язової тканини.

Просторово-орієнтаційну структуру “поляризофот” еліптичності, включаючи сингулярні поляризофоти, ілюструє рис. 3.

З одержаних даних видно, що практично всі сингулярні “поляризофоти” являють собою лінії, близькі до прямих, орієнтація яких збігається з напрямками укладання циліндричних міозинових фібрил.

Координатна неоднорідність розподілу величини еліптичності поляризації зображення гістологічного зрізу м'язової тканини виявляється і в побудові відповідної двовимірної автокореляційної функції, яка наведена на рис. 4.

Кореляційний аналіз поляризаційної мапи еліптичності зображення гістологічного зрізу м'язової тканини виявив швидке спадання відно-

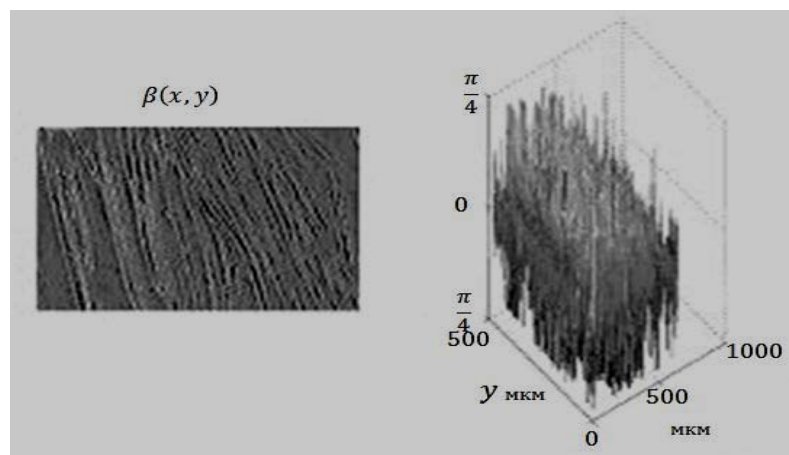


Рис. 2. Координатна (ліва частина) та кількісна (права частина) структура поляризаційної мапи еліптичності зображення гістологічного зрізу м'язової тканини для плоскополяризованого зондуючого пучка з азимутом $\alpha=45^\circ$

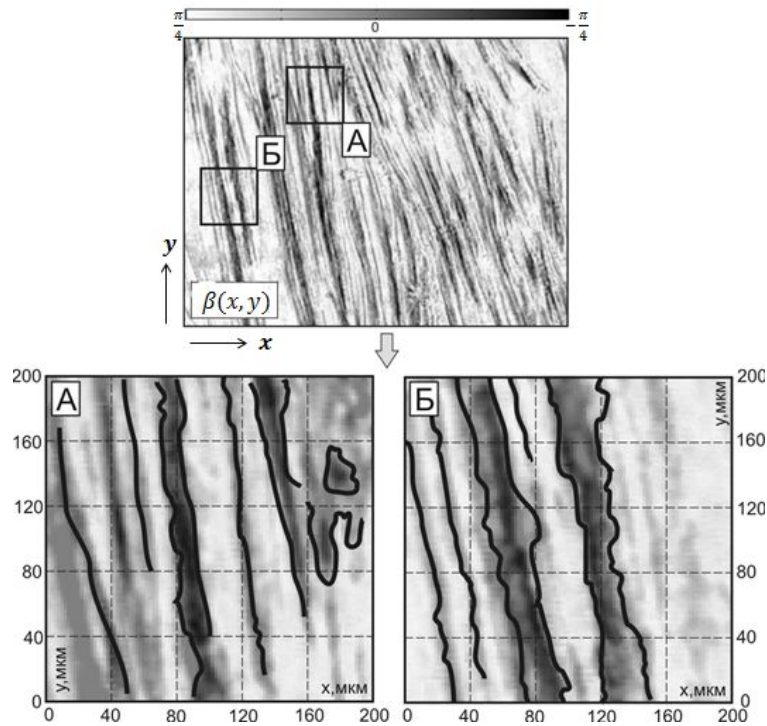


Рис. 3. Поляризофотії еліптичності зображення міозинової фібрилярної мережі

А і Б – масштабовані фрагменти структури сингулярних “поляризофотії”

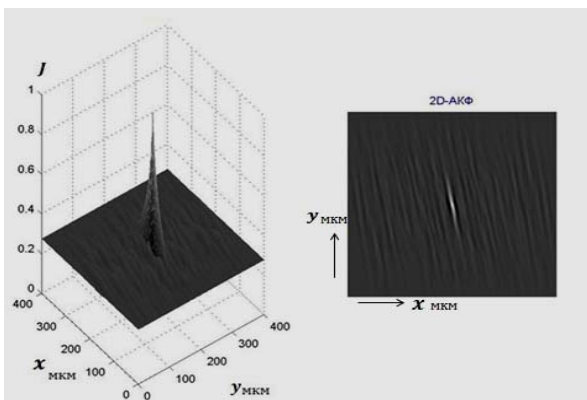


Рис. 4. Двовимірна автокореляційна функція (АКФ) (ліва частина) її відносних значень, одержаних для поляризаційної мапи еліптичності зображення гістологічного зрізу м’язової тканини

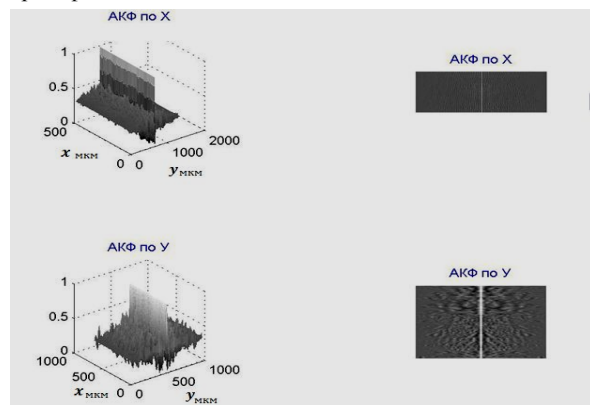


Рис. 5. Ортогональні автокореляційні функції (ліва колонка) та координатні розподіли їхніх відносних значень (права колонка) визначені для поляризованої мапи еліптичності зображення полікристалітної мережі впорядкованих міозинових фібрил

Таблиця

Статистичні моменти 1-4-го порядків муллер-матричних зображень $m_{44}(x,y)$ міозинових фібрил м’язової тканини у нормі та патології

$Z_{i=1,2,3,4}$	$N^{(1)}(x)=(N^{(1)},N^{(2)}, \dots,N^{(m)})$		$N^{(0)}(x)=(N^{(1)},N^{(2)}, \dots,N^{(m)})$	
	Норма (16 зразків)	Пухлина (14 зразків)	Норма (16 зразків)	Пухлина (14 зразків)
Z_1	0,73±0,11	0,09±0,01	0,075±0,0088	0,31±0,047
Z_2	0,12±0,019	0,23±0,033	0,37±0,054	0,19±0,028
Z_3	0,16±0,017	0,29±0,044	0,098±0,011	0,58±0,077
Z_4	0,24±0,031	0,68±0,098	0,17±0,025	0,89±0,14

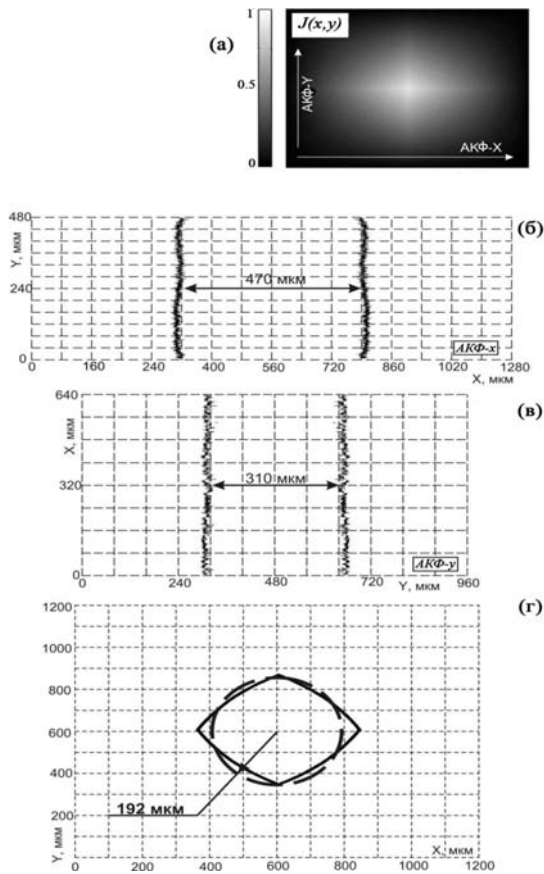


Рис. 6. Координатна структура двовимірної автокореляційної функції (а); лінії півширини ортогональних автокореляційних функцій (б), (в); кореляційний топографічний контур (г)

сних значень відповідної автокореляційної залежності зі збільшенням координати зсуву.

Даний факт указує на більш виразний вплив статистичної компоненти поляризаційного розподілу значень еліптичності, який формується за рахунок низки фізичних факторів:

- дисперсії орієнтації оптичних осей міозинових фібрил, яка призводить до розширення та швидшої координатної зміни величини еліптичності поляризації в площині зображення;
- дисперсії поперечних геометричних розмірів двопронезаломлюючих міозинових фібрил, яка формує складнішу двопронезаломлюючу частотно-фазову модуляцію порівняно з модельними розрахунками;
- актив багатократної взаємодії лазерного випромінювання із парціальними фібрилами, що призводить до усереднення локальних величин еліптичності точок зображення.

Складна координатна та кореляційна структури поляризаційних мап еліптичності зображення реальної полікристалітної мережі впорядкованих фібрил ілюструють ортогональні автокореляційні функції, визначені у двох взаємно перпендикулярних напрямках поляризаційної мапи еліптичності зображення експериментального зразка (рис. 5).

Можливості визначення поляризаційно-топографічного контура мапи еліптичності зображення гістологічного зрізу м'язової тканини ілюструють дані кореляційного аналізу (рис. 6).

З одержаних даних можна констатувати, що складним поляризаційним проявам топографічної побудови мережі двопронезаломлюючих міозинових фібрил можна поставити у відповідність достатньо простий поляризаційно-кореляційний контур, параметри якого можуть бути використані як у діагностиці, так і в диференціації анізотропії мереж біологічних кристалітів інших типів, зокрема сформованих криволінійними фібрилами.

Для міозинових фібрил м'язової тканини у нормі та патології виявлені статистичні моменти 1-4-го порядків, які характеризують розподіли значень $N^{(0)}(x) = (N^{(1)}, N^{(2)}, \dots, N^{(m)})$ і $N^{(1)}(x) = (N^{(1)}, N^{(2)}, \dots, N^{(m)})$ мюллер-матричних зображень $m_{44}(x, y)$ (табл.)

Отже, найбільш інформативні для діагностики є статистичні моменти 3-4-го порядків.

Висновки

1. Виявлено умови формування “поляризофот” поляризаційно-сингулярних станів у зображенні оптично-анізотропних мереж і виявлено взаємозв'язок між топографічними розподілами станів та орієнтаційно-фазовими параметрами полікристалітних структур.

2. Запропоновано метод крос-кореляційного аналізу поляризаційних мап оптично-анізотропних мереж і уведено новий параметр – кореляційний контур – для характеристики координатних розподілів параметрів поляризації.

Перспективи подальших досліджень. Використання сингулярно-параметричного підходу до аналізу мюллер-матричних зображень м'язової тканини сфінктерів травної системи для диференціації їхніх поляризаційних властивостей.

Література

1. Тучин В.В. Лазеры и волоконная техника в биомедицинских исследованиях / В.В. Тучин. – Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 1998. – 384 с.
2. Fercher A.F. Optical coherence tomography / A.F. Fercher. // J. Biomed. Opt. – 1996. – Vol. 1. – P. 157-173.
3. Polarization effects in optical coherence tomography of various biological tissues / J.F. de Boer, S.M. Srinivas, V.H. Park [et al.] // IEEE J. Select. Top. Quant. Electr. – 1999. – Vol. 5. – P. 1200-1204.
4. Лазерна поляриметрична діагностика в біології та медицині / [В.П. Пішак, О.Г. Ушенко, О.В. Ангельський, С.Б. Єрмоленко та ін.]; за ред. В.П. Пішака та О.Г. Ушенка. – Чернівці: Медакадемія, 2000. – 305 с.
5. Лазерна поляризаційна морфологія біологічних тканин: статистичний і фрактальний підходи / [О.Г. Ушенко, В.П. Пішак, О.В. Ангельський, Ю.О. Ушенко]. – Чернівці: Колір-Друк, 2007. – 314 с.
6. Novakovska O.Yu. Polarization correlometry of characteristic states of Müller-matrix images of phase-inhomogeneous biological layers / O.Yu. Novakovska // Semicond. Physics, Quantum Electronics & Optoelectronics. – 2012. – Vol. 3, № 3. – P. 248-258.

**ЛАЗЕРНАЯ ПОЛЯРИМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ СЕТИ МИОЗИНОВЫХ
ФИБРИЛЛ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ***А.Г. Ушенко, Т.Н. Бойчук, О.Ю. Новаковская, П.М. Григоришин*

Резюме. Анализируются распределения поляризационно-корреляционной структуры изображения, пространственно-ориентационные структуры "поляризопот" эллиптичности, включая сингулярные "поляризопоты", координатную структуру двумерной автокорреляционной функции для поляризационной карты эллиптичности лазерного изображения, проведен статистический анализ мюллер-матричных изображений структуры сети миозиновых фибрилл мышечной ткани.

Ключевые слова: лазерная поляриметрия, мышечная ткань.

**LASER POLARIMETRIC ASSESSMENT OF THE NETWORK STRUCTURE
OF THE MUSCULAR TISSUE MYOSIN FIBRILS***A.G. Ushenko, T.M. Boichuk, O.Yu. Novakovska, P.M. Grygoryshyn*

Abstract. The authors analyze the distributions of the polarization-correlation structure of the image, the spatial-orientating structures of "polarizophot" ellipticity, including singular "polarizophots", the coordinate grid of the two-dimensional autocorrelation function for the polarization of the laser ellipticity card image, a statistical analysis of the Müller-matrix images of the network structure of the muscular tissue myosin fibrils has been carried out.

Key words: laser polarimetry, muscular tissue.

Yurii Fed'kovych National University (Chernivtsi)
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. М.В. Шаплавський

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 214-218

Надійшла до редакції 16.07.2013 року

Дискусійні статті

УДК 614.2-621.397

Р.Л. Ахметшин

МОЖЛИВІ СОЦІАЛЬНО-ПРАВОВІ ПРОБЛЕМИ РОЗВИТКУ І РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ

Донецька обласна лікарня відновлювального лікування

Резюме. Проаналізовані в зіставленні, законопроекти направлені на створення єдиного законодавчого акта, що регламентує телемедичну діяльність і діючі нормативно-правові документи, положення яких охоплюють регулювання процесу надання телемедичної допомоги. Виявлена тенденція, яка у сфері телемедич-

ної діяльності може призвести до порушення базових прав людини і пацієнта, захищених Конституцією України, Кодексами, законами, міжнародними угодами і документами.

Ключові слова: телемедицина, законопроект, закони, права пацієнта.

Вступ. Кінець другого і початок третього тисячоліття ознаменувався бурним розвитком інформаційно-телекомунікаційних технологій (ІТТ) і інформаційно-телекомунікаційних систем (ІТС). Неймовірно швидкими темпами розвивається і сфера їх застосування в охороні здоров'я [9, 11]. Про це свідчить значна кількість публікацій у фахових виданнях, присвячених цій темі [3, 6-11]. Поширення таких технологій відбувається як між ланками управління охороною здоров'я, так і між лікарями та іншими суб'єктами, що відкриває унікальну можливість для розвитку системи електронної охорони здоров'я [10].

Тому медичному персоналу і менеджерам охорони здоров'я потрібні знання у сфері електронної охорони здоров'я та телемедицини [1, 4, 5].

У той же час, проблемам врегулювання суспільних відносин (СВ) у цій царині надається недостатньо уваги [7]. І хоча є статті, де аналізується законодавча база діяльності телемедицини, цей напрямок потребує опрацювання [7].

Важливим для ефективного впровадження ІТТ в охороні здоров'я є аналіз можливих тенденцій розвитку соціально-медичних стосунків, які складаються в цій царині між пацієнтом, медиком і іншими суб'єктами, з урахуванням особливостей функціонування медичної галузі і втілюваних інновацій через призму офіційних документів і законодавчої бази.

Мета дослідження. Шляхом аналізу офіційних джерел інформації, законодавчої бази і законопроектів, виявити можливі організаційні недоліки на етапі формування соціально-правового поля для функціонування телемедичної допомоги (ТД).

Матеріал і методи. В основу дослідження покладено метод порівняння і аналізу СВ, які існують, і які формуються у сфері застосування новітніх технологій у медицині під впливом розвитку ІТТ і ІТС, та дією нормативно-правових актів міжнародного та державного рівня. Матеріалом дослідження є інформація з офіційних джерел, яка направлена на врегулювання таких СВ: Конституція України (Відомості Верховної Ради

України (ВВР), 1996, № 30, ст. 141); Цивільний кодекс України; Верховна Рада України; Кодекс України, Закон, Кодекс від 16.01.2003 № 435-IV; Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» – Верховна Рада України; Закон від 19.11.1992 № 2801-ХІІ; Закон України «Про захист інформації в інформаційно-телекомунікаційних системах» – Верховна Рада України; Закон від 05.07.1994 № 80/94-ВР; Закон України «Про захист персональних даних» – Верховна Рада України; Закон від 01.06.2010 № 2297-VI; Закон України «Про інформацію» – Верховна Рада України; Закон від 02.10.1992 № 2657-ХІІ; Модельний закон про телемедичні послуги СНД; Модель, Міжнародний документ, Закон від 28.10.2010 – Документ 997_n22 - Режим доступу: http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/997_n22; Проект закону України "Про телемедицину" N 10196 від 14.03.2012 – Режим доступу: http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=42812. Форма № 003-6/о первинної облікової документації, закріплену наказом МОЗ України від 14 лютого 2012 року, № 110 «Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення»; "Права человека и профессиональная ответственность врача" в документах международных организаций, издательство "Сфера", Киев, 1999.; WHO Resolution WHA58.28 eHealth / Resolutions and Directions.- WHO, 2005.-P.121-123.Всього проаналізовано 11 офіційних джерел.

Результати дослідження та їх обговорення. В Україні єдиний закон, який регулює СВ, у телемедичній сфері відсутній. Хоча були намагання ухвалити закон «Про телемедицину», але його проект відкликано 15.05.2012. і іншого не внесено, що створює законодавчий і законотворчий «вакуум» у цій сфері і свідчить про ймовірність організаційно – правових проблем навіть тому, що на даний час, єдиним офіційним актом в Україні, який «заповнює порожнину», можна вважати «Модельний закон про телемедичні по-

слуги», ухвалений на 35-му пленарному засіданні Міжпарламентської Асамблеї держав-учасниць.

Модельний закон (МЗ) – це законодавчий акт типового характеру, який містить нормативні рекомендації, а також варіанти можливих правових рішень тих чи інших питань відповідної сфери СВ [2].

У МЗ відповідно до ст.1, ціллю закону є забезпечення правових засад для діяльності суб'єктів у сфері надання ТП. Про наміри покращити рівень здоров'я, доступність, підвищення якості не йдеться, що підкреслює переважно бізнесові інтереси провайдерів цього закону. Крім того, базові права пацієнта стосовно інформації про себе, здоров'я, хворобу і т.ін. прямо не обговорюються.

У ст.2 «Модельного закону про телемедичні послуги» визначені деякі терміни, зміст яких не дуже відрізняється від запропонованих у ЗП «Про телемедицину» і з якими корисно ознайомитись.

Так, у варіанті МЗ: **Телемедицина** – комплекс організаційних, технологічних і фінансових заходів, що забезпечують діяльність системи надання дистанційної консультаційної медичної послуги, при якій пацієнт або лікар, що безпосередньо проводить обстеження та/або лікування пацієнта, отримує дистанційну консультацію спеціаліста – лікаря з використанням сучасних інформаційно-комунікаційних технологій (ІКТ).

Телемедичні послуги (ТП) – відстрочені консультації, консультації в сучасному часі, дистанційний контроль за фізіологічними параметрами організму пацієнта, дистанційне проведення діагностичних і лікувальних маніпуляцій, медичні відеоконференції, телеконсилиуми, телесеминари, телелекції та інші медичні послуги, що здійснюються з використанням сучасних ІКТ.

Телемедична система (ТС) – система надання ТП;

Постачальних ТП – юридичні особи або індивідуальні підприємці, які мають право надавати ТП;

Споживачі ТП – фізичні або юридичні особи, яким надаються ТП;

Провайдери ТП – організації, які забезпечують надання ТП за визначеними регламентами і тарифними планами;

Телекомунікаційні оператори – організації, які забезпечують надання ТП для функціонування телемедичної системи;

Електронне повідомлення – інформація, яку передали або отримали з використанням ІКТ.

Повертаючись до відкликаного ЗП «Про телемедицину», звернемо увагу на наявність додаткових термінів у ст. 1, де:

Національна телемедична система – система, що забезпечує ефективну взаємодію з телемедичними системами інших країн, використовуючи сумісні телекомунікаційні технології.

Уповноважений заклад – державний спеціалізований лікувально-профілактичний заклад, визначений спеціально уповноваженим централь-

ним органом виконавчої влади з питань охорони здоров'я, що виконує функцію методичного та координаційного центру з питань розвитку телемедицини в Україні, забезпечує організацію заходів із розробки, адаптації, впровадження в систему охорони здоров'я сучасних інформаційних та телемедичних технологій.

Безумовно, стосовно напрацювання термінів можуть бути дискусії, але принципово зауважити те, що за логікою поняття «телемедицина» ширше ніж поняття ТП. Тому незрозуміло, чому телемедицина – лише дистанційні консультації, а ТП – крім консультацій, ще й дистанційний контроль за фізіологічними параметрами, проведення діагностичних і лікувальних маніпуляцій, медичні відеоконференції, телеконсилиуми, телесеминари, телелекції та інші медичні послуги, що здійснюються з використанням сучасних ІКТ.

Більш вдалими є трактування терміну **телемедицина** (грец. tele – дистанція, лат. meder – лікування) – це галузь медицини, що використовує телекомунікаційні й електронні інформаційні (комп'ютерні) технології для надання медичної допомоги й послуг у сфері охорони здоров'я в точці необхідності [5].

Або яке ґрунтується на юридичному значенні. **Телемедицина** – комплекс організаційних, фінансових і технологічних та інших заходів, що забезпечують надання дистанційних медичних послуг із використанням електронного документообігу [10].

Слід також зазначити, що на відміну від «Модельного закону про телемедичні послуги», де у ст. 2 постачальник ТП – юридичні особи або індивідуальні підприємці, які мають право надавати ТП; у ст. 10 ПЗ «Про телемедицину» – ТП можуть надаватися тільки закладами охорони здоров'я. Як бачимо, у ПЗ кількість постачальників максимально звужено.

На тлі сучасних можливостей Інтернету можна вільно спілкуватися будь-кому з будь-ким. Однак незрозуміло, чому фахівцю, який працює в закладі, від імені цього закладу надано право консультації чи послуги, а такий же спеціаліст, фізична особа (тобто від себе) чи навіть з кращою кваліфікацією, такого права позбавлений зовсім. Але наслідки зрозумілі – такі додаткові перешкоди доступу до фахівців ведуть до звуження можливостей як пацієнтів, так і медичних працівників скористуватись їх послугами за допомогою телемедицини.

Важливо, дивлячись на зміст вищезазначених термінів і існуючі реалії Інтернету, звернути увагу на ст.14 «Модельного закону про телемедичні послуги» – **інформована згода (ІЗ) на ТП**, де така ІЗ означає повне інформування споживача ТП, або його законного представника, про мету, характер і обсяг послуги, можливі ризики та можливі витрати, які необхідно буде сплатити. Принцип відповідає нормам діючого законодавства.

Але таку ІЗ на ТП чомусь пропонують довести до всіх учасників процесу надання ТП і т.ін.,

п.4.ст.16 зобов'язує постачальника отримати ІЗ, і п.5. цієї ж ст. – довести його до всіх учасників процесу надання ТП, якими, крім постачальника послуг, є провайдери й оператори, обов'язок яких – технічне забезпечення процесу руху інформації. Навіщо їм дані про пацієнта і його хворобу? До речі, бажання і права споживача вирішувати питання про необхідність надання такої інформації про себе зовсім проігноровані, що порушує норми, передбачені ст.31, ст.32 КУ; п.1.ст.286. Цивільного кодексу України (ЦКУ); п.2.ст.11, п.1.ст.21, п.2.ст.21 ЗУ «Про інформацію»; ст.4. ЗУ «Про захист інформації в інформаційно-телекомунікаційних системах».

Крім того, якщо звернути увагу на стандартну форму № 003-6/о первинної облікової документації, закріплену наказом МОЗ України від 14 лютого 2012 року, № 110 – Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення, де є прізвище, ім'я та інша інформація, тобто персональні дані, то в ЗП і МЗ автоматично виникає обов'язок надати їх всім суб'єктам надання ТП, але цим порушується конфіденційність персональних даних, точніше примушують користувача – пацієнта, начебто законно, надати інформацію про себе. Тим більш, що з 20.11.2012 п.1.ст.7 ЗУ «Про захист персональних даних» забороняє обробку персональних даних, що стосуються здоров'я.

Крім того, зважаючи на необхідність саме повного інформування споживача ТП, що, до речі, необхідно задокументувати в ІЗ на ТП і надати її всім іншим суб'єктам, також порушуються норми п.1.ст. 286. ЦКУ, де прямо зазначено – «Фізична особа має право на таємницю про стан свого здоров'я, факт звернення за медичною допомогою, діагноз, а також про відомості, одержані при її медичному обстеженні».

Між тим, міжнародні тенденції відрізняються від запропонованих у «Модельному законі про телемедичні послуги» і ЗП «Про телемедицину». Так, у положенні «Про медичне обстеження, «телемедицину» і медичну етику», ухваленою на Всесвітній Медичній Асамблеї, Марбеллі, Іспанії у вересні 1992р., рекомендовано забезпечити конфіденційність всіх даних пацієнтів, а також строгий контроль за доступом до даних, технічний захист, суворі правові санкції за порушення цього.

У ст.15 «Модельного закону про телемедичні послуги» – йдеться про те, що споживач ТП, з одного боку, зобов'язаний надати всю необхідну інформацію (підкреслимо – всю необхідну інформацію), включно з персональними даними, і буквально в наступній строчці записано, що у випадку анонімного отримання ТП споживач може відмовитися від надання персональних даних, за якими можлива його ідентифікація. В обох випадках обсяг і перелік необхідної інформації не визначено, тому на примху інших суб'єктів він може бути будь-яким. Таким чином, з одного боку, є обов'язок їх надати, з іншого – можна не надавати, але

головне при цьому, невизначено однозначно, буде в останньому випадку надана ТП чи ні.

Виходячи з права постачальника, відповідно до п.1.ст.16. МЗ він може відмовити споживачу на підставі того, що не отримано повної і достовірної інформації.

Кажучи про права споживача (пацієнта) розпоряджатися інформацією про себе, тобто надавати доступ тому чи іншому суб'єкту відносин у сфері телемедицини, видаляти її і т.ін., воно відсутнє в статтях як МЗ, так і відкликаною ЗП. Зате є обов'язок постачальника ТП, фактично медика, відповідно до п.5 ст.17 «Модельного закону про телемедичні послуги», отримати ІЗ від пацієнта і довести її до інших суб'єктів процесу надання ТП. Тобто, надавати інформацію про пацієнта. Але це є порушенням базових прав і свобод людини, захищених Конституцією України (КУ), де ст.31 Кожному гарантує таємницю листування, телефонних розмов, телеграфної та іншої кореспонденції. І як зазначено у ст. 32. – Ніхто не може зазнавати втручання в його особисте і сімейне життя, крім випадків, передбачених КУ. Не допускається збирання, зберігання, використання та поширення конфіденційної інформації (КІ) про особу без її згоди, крім випадків, визначених законом, і лише в інтересах національної безпеки, економічного добробуту та прав людини. П.1. ст.286 ЦКУ, затверджує право фізичної особи на таємницю про стан свого здоров'я, факт звернення за медичною допомогою, діагноз, а також про відомості, одержані при її медичному обстеженні, п.2. ст.11. ЗУ «Про інформацію» також забороняє збирання, зберігання, використання та поширення КІ про особу без її згоди.

До КІ про фізичну особу належать, зокрема, дані про її національність, освіту, сімейний стан, релігійні переконання, стан здоров'я, а також адреса, дата і місце народження. Між іншим, кожному забезпечується вільний доступ до інформації, яка стосується його особисто.

Щодо захисту інформації в ІТС, до якої відносяться і медичні телекомунікаційні системи, і доступ до інформації в них, то визначено у ст. 4. ЗУ «Про захист інформації в інформаційно-телекомунікаційних системах» порядок доступу до інформації, перелік користувачів та їх повноваження стосовно цієї інформації визначаються власником інформації.

Ясно, що провайдери і оператори до інформації щодо руху її в мережах телекомунікації відношення не мають і не є її власниками, тим більше, що ця інформація, відповідно до п.2.ст.11 ЗУ «Про інформацію» є конфіденційною.

Відповідно до п.1 ст.21 того ж закону, вона також є інформацією з обмеженим доступом і у п.2 ст.21 закріплено - КІ є інформація про фізичну особу, а також інформація, доступ до якої обмежено фізичною або юридичною особою.

Тому така КІ може поширюватися лише за бажанням відповідної особи, у визначеному нею порядку, відповідно до передбачених нею умов.

Наближаючись до завершення, звернемо увагу ще на одну малопримітну обставину і її наслідки. Це те, що відповідно до п.4. ст.16 і п.5. цієї ж ст. «Модельного закону про телемедичні послуги» виникає зобов'язання саме постачальника отримати ІЗ і довести її до всіх учасників процесу надання ТП, тобто претензії у випадку порушення вищезгадуваних прав будуть пред'явлені до постачальників ТП (медика чи медичного закладу).

Висновки

1. У нашій державі хоча і відсутній єдиний закон, що стосується телемедицини, але в законодавстві України є вибудована система, направлена на забезпечення базових прав людини при наданні медичної допомоги із застосуванням інформаційно-телекомунікаційних технологій.

2. Норми і принципи, закладені у «Модельному законі про телемедичні послуги» і проєкті закону «Про телемедицину», можуть формувати перешкоди для створення соціально позитивних суспільних відносин, пов'язаних із наданням телемедичних послуг та допомоги, бо ведуть до порушення базових прав пацієнта, а саме: права на таємницю щодо інформації про себе і про стан свого здоров'я; права на розпорядження інформацією про себе і стан свого здоров'я.

3. Також звужуються можливості пацієнта самостійно або за допомогою медика обирати собі лікаря (консультанта і т.ін.) і вільного доступу до потрібної медичної інформації з використанням телемедицини.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи, що важливими складовими ТС є ІТТ і медичні технології, для створення нормативно-законодавчої бази ефективного функціонування телемедицини, в умовах діючого законодавства і загальноприйнятих міжнародних вимог, доцільним і перспективним є дослідження з аналізом СВ, які формуються при впровадженні і застосуванні розповсюджених і особливо новітніх лікувально-діагностичних методик, медичних втручань і т.ін. (зважаючи на їх медико-біологічну природу і закономірності) в охороні здоров'я, з

використанням ІТС (зважаючи на технічні вимоги і можливості).

Література

1. Актуальність підготовки керівників медичних закладів з основ телемедицини / В.М. Лобас, О.Т. Дорохова, А.В. Владзимирський [та ін.] : Труды Международ. науч.-практ. конф. 11-13 март., 2009 г. «Телемедицина – опыт и перспективы» // Укр. ж. телемед. мед. телемат. – Донецк, 2009. – С. 112.
2. Большой юридический словарь / Под ред. А.Я. Сухарева, В.Е. Крутских. – М.: Городец, 2002. – 217 с.
3. Владзимирський А.В. Телемедичні системи віддаленого консультування. Концептуальна схема національної телемедичної мережі: матеріали III Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тез. допов. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – С. 282-283.
4. Владзимирський В.В. Телемедицина – опыт и перспективы: Труды Международ. науч.-практ. конф., 11-13 март., 2009 г. / В.В. Владзимирський, Г.О. Слабкий // Укр. ж. телемед. мед. телемат. – Донецк, 2009. – С. 112.
5. Владзимирський А.В. Телемедицина [монографія] / Антон Вячеславович Владзимирський. – Донецк: Изд-во "Ноулидж" (Донецкое отделение), 2011. – 436 с.
6. Владзимирський А.В. Цели и задачи региональной телемедицинской травматологической сети / А.В. Владзимирський // Современные проблемы информатизации в непромышленной сфере и экономике. – Труды V Международ. электронной науч. конференции. – Воронеж, 2000. – С. 79.
7. Дорохова Е.Т. Правовое обеспечение телемедицинской деятельности в Украине / Е.Т. Дорохова, А.Г. Стельмашенок // Укр. ж. телемед. и мед. телематики. – 2003. – Т. 1, № 1. – С. 13-20.
8. Казаков В.Н. Телемедицина / В.Н. Казаков, В.Г. Климовицкий, А.В. Владзимирський. – Донецк: Типография ООО "Норд", 2002. – 100 с.
9. Климовицкий В.Г. Использование телемедицинских технологий в лечении пострадавших с политравмой / В.Г. Климовицкий, А.В. Владзимирський: Сб. трудов IV межрегион. электронной науч.-практ. конф. с международным участием "Состояние и основные тенденции здоровья населения регионов России в начале XXI века". – Барнаул, 2002. – С. 209-215.
10. Лобас В.М. Електронні засоби державного управління охороною здоров'я: Навчальний посібник / В.М. Лобас, А.В. Владзимирський, В.В. Мозговой. – Донецьк: Вид-во "Ноулідж", 2012. – 222 с.
11. Наумов В.Б. Правовые аспекты телемедицины / В.Б. Наумов, Д.А. Савельев. – Российская Академия Наук. – Спб., 2002. – 106 с.

ВОЗМОЖНЫЕ СОЦИАЛЬНО-ПРАВОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ В УКРАИНЕ

Р.Л. Ахметшин

Резюме. Проанализированы в сопоставлении проекты законов направленных на создание единого законодательного акта, который регламентирует телемедицинскую деятельность, действующие нормативно – правовые документы, положения которых охватывают регулирование процесса предоставления телемедицинской помощи. Выявлена тенденция, которая в сфере телемедицинской деятельности ведет к нарушению базовых прав человека и пациента, защищенных Конституцией Украины, Кодексами, законами, международными договорами и документами.

Ключевые слова: телемедицина, законопроект, законодательная база, права пациента.

POSSIBLE SOCIAL AND LEGAL ISSUES IN THE TELEMEDICINE DEVELOPMENT AND DISTRIBUTION IN UKRAINE*R.L. Akhmetshin*

Abstract. The legislations, designed to create a single legal act, which regulates the telemedicine activity, existing legal documents, regulating the provision of telemedicine assistance, have been analyzed in comparison. It has been revealed, that basic human rights and those of a patient, protected by the Constitution of Ukraine, by some legal codes, laws, by international treaties and documents, tend to be violated in the sphere of telemedicine activity.

Key words: telemedicine, legislation, legislative base, the rights of a patient.

Donetsk regional hospital of recovery treatment

Рецензент – проф. В.Т. Бачинський

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 219-223

Надійшла до редакції 28.08.2013 року

© Р.Л. Ахметшин, 2013

УДК 616.98:578.828(Віл):347

И.М. Лузанова, А.И. Сергеев, Е.Ю. Калинина

ПРАВОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Оренбургская государственная медицинская академия, Россия

Резюме. Эпидемия СПИДа вызвала самый тяжелый кризис в истории охраны здоровья человечества. СПИД стал первым заболеванием среди социально значимых, которое привело не только к пересмотру традиционных медицинских подходов борьбы с эпидемиями, но и изменило их этический и правовой базис. Вирус иммунодефицита проверил человеческое сооб-

щество на верность таким декларируемым ценностям как терпимость, порядочность, сострадание, социальная справедливость, ответственность общества и государства.

Ключевые слова: ВИЧ, СПИД, правовые проблемы ВИЧ-инфекции.

В первый исторический период существования эпидемии, примерно до конца 80-х гг. XX века, ВИЧ/СПИД стал диагнозом, приведшим к многочисленным нарушениям прав человека. По мере распространения вируса становилась все более очевидной связь между правами человека и эффективностью мероприятий по профилактике распространения инфекции. История борьбы с эпидемией началась с традиционных мероприятий охраны общественного здоровья, таких как изоляция, принудительное тестирование и лечение, выявление эпидцепочки и т.д. Это привело к законодательному ограничению гражданских прав ВИЧ-инфицированных (свободы передвижения, доступа к получению образования, жилья, страхования и медицинской помощи), к установлению ответственности, в том числе уголовной, за поставление в опасность или инфицирование других индивидуумов. Общество отторгло инфицированных и больных СПИДом, особенно определенных категорий риска (людей нетрадиционной сексуальной ориентации, зависимых от инъекционных наркотиков, оказывающих секс-услуги). Выстраивалась порочная цепочка: моральное осуждение со стороны здоровых членов общества – правовая дискриминация инфицированных – социальная дезадаптация – дискредитация в сфере получения социальной и медицинской помощи –

страх разглашения диагноза – сокрытие информации о ВИЧ-статусе – отказ от диагностики и/или лечения – отсутствие успеха в борьбе с эпидемией. Напомним, что в этот период времени уже существовали базовые документы международного права, являющиеся основой современной концепции прав человека, например, Всемирная декларация прав человека, принятая в 1948 году.

33,3 миллиона человек, живущих с ВИЧ, насчитывалось в мире к концу 2009 года, по оценкам ЮНЭЙДС (UNAIDS – the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAID Sreport on the global AID Sepidemic)). Продолжается эпидемия ВИЧ и в России, хотя темп ее замедлился по сравнению с концом 1990-х годов. 22 миллиона мужчин, женщин и детей умерли, а 15 000 человек инфицируются каждый день[2].

К концу 80-х гг. XX века и началу второго периода в истории ВИЧ/СПИДа, в качестве ответной реакции на многочисленные нарушения прав человека возникает общественное движение, направленное на изменение отношения к инфицированным, выражение сострадания и оказание моральной поддержки [1]. В этом отличие СПИДа от предыдущих эпидемий, начиная с проказы и заканчивая холерой и туберкулезом. В сфере правовой регламентации начинают разрабатываться законы, гарантирующие отсутствие

© И.М. Лузанова, А.И. Сергеев, Е.Ю. Калинина, 2013

дискриминации в связи с болезнью. Все больше стран сообщают о наличии законов и норм, защищающих от дискриминации людей, живущих с ВИЧ или относящихся к группам риска по опасности инфицирования. Но объективных исследований, содержащих данные о том, насколько эффективно работают антидискриминационные законы и в какой мере ВИЧ-инфицированные могут получить юридическое сопровождение в случаях нарушений своих прав, до сих пор очень мало[3]. Нет и достоверной национальной статистики о количестве исков, поданных в защиту нарушенного права этой категории населения, результатах судебных решений и суммах компенсаций.

Многочисленные тематические сайты свидетельствуют о фактах продолжающейся дискриминации как в мире, так и в России. По результатам опроса, проведенного неправительственными организациями по программе UNAIDS в 2010 году, ВИЧ – инфицированные продолжают подвергаться дискриминации и стигматизации в связи с заболеванием. Так, “чуть менее половины респондентов сталкивались с негативным отношением или остракизмом со стороны членов семьи. Опыт как минимум одной трети участников выборки включал потерю работы, отказ в медицинской помощи со стороны медработников, социальную или профессиональную изоляцию и/или раскрытие статуса без разрешения”.

По данным ЮНЭЙДС, в 2010 году “...Правительства 106 стран сообщили о наличии законов или норм, в которых предусмотрена защита ключевых групп населения, подвергающихся высокому риску, таких как женщины, молодежь, мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами, потребители инъекционных наркотиков, работники секс-бизнеса, заключенные и мигранты”. В 71 % странах приняты законы, защищающие людей, живущих с ВИЧ, от дискриминации, среди них и Российская Федерация. Однако по данным этого же источника, лишь чуть более половины из них (56 % стран) сообщили о наличии механизмов для учета и документирования случаев дискриминации людей, живущих с ВИЧ, и для принятия ответных мер.

Залогом эффективной борьбы с распространением ВИЧ-инфекции служит строгое соблюдение тайны информации о ВИЧ-статусе человека. Недостаточная просвещенность и правовая грамотность современного российского общества, неготовность принимать ВИЧ-положительных людей без страха и пренебрежения, ханжество препятствуют эффективной защите конфиденциальных данных. Один из авторов статьи несколько лет оказывает правовую помощь некоммерческой организации, представляющей интересы ВИЧ-инфицированных граждан. Как показывает анализ обращений за 2010 год (более 40 случаев), проблема сохранения тайны диагноза крайне актуальна и серьезно волнует как самих ВИЧ-инфицированных, так и членов их семьи. Можно выделить несколько наиболее распространенных

путей разглашения тайны диагноза, с которыми сталкиваются ВИЧ-инфицированные: разглашение тайны лечащим врачом, разглашение тайны младшим и средним медицинским персоналом или другими сотрудниками ЛПУ, разглашение тайны членами семьи, принуждение к разглашению тайны диагноза сотрудниками государственных органов и руководителями предприятий.

Значительную общественную опасность, по нашему мнению, представляют случаи разглашения тайны диагноза лечащими врачами. Такие нарушения со стороны профессиональных участников правоотношений, наделенных особым статусом и значительным кредитом общественного доверия, совершенно недопустимы с правовой и этической точки зрения, и должны жестко пресекаться.

Иногда разглашение тайны диагноза происходит по причине некорректного заполнения медицинской документации. Следует упомянуть о положениях Инструкции по заполнению учетной формы № 025/У-04 “Медицинская карта амбулаторного больного” (утв. приказом Минздравсоцразвития РФ от 22.11.2004 № 255). Порядок заполнения титульного листа карты точно регламентирован инструкцией и не предполагает наличие дополнительных отметок о наличии либо отсутствии у больного или его родственников каких-либо заболеваний. Заболевания, подлежащие диспансерному наблюдению в данном медицинском учреждении, проставляются в разделе 17 на втором листе карты врачом, ведущим наблюдение. Указание на титульном листе на наличие у матери каких-либо заболеваний незаконно и является разглашением тайны диагноза.

Нередки также случаи принуждения к разглашению тайны диагноза со стороны административных образовательных и дошкольных учреждений или работодателей. Например, когда в случае отказа предоставить информацию о диагнозе администрация грозит отказать в приеме в образовательное учреждение.

Итак, решение проблемы ущемления прав человека при борьбе с эпидемией ВИЧ/СПИДа является первоочередной задачей правительства и членов гражданского общества. В докладе Доклад ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДа 2010, сформулированы новые правовые подходы “...направленные на выполнение международных обязательств по правам человека, а также действия для устранения вредных социальных и гендерных норм, способствующих повышению риска ВИЧ-инфекции для женщин, мужчин и детей и усиливающих ее последствия. При использовании подхода к проблеме ВИЧ, основанного на правах человека, необходимо следующее: реализовывать и защищать права, необходимые людям, чтобы избежать контакта с ВИЧ; расширять возможности и усиливать защиту для людей, живущих с ВИЧ, чтобы они могли достойно жить и развиваться; уделять внимание наиболее маргинализированным представителям общества; и рас-

ширять права ключевых групп населения путем поощрения участия в общественной жизни, содействия их активному вовлечению и повышения информированности о правах". В последние годы в мире, и в России, в том числе, достигнуты успехи в разработке и принятии законов, направленных на преодоление дискриминации и защиту прав инфицированных. Но хорошие законы еще не означают соответствующее правоприменение. Особая проблема состоит в сохранении конфиденциальности данных ВИЧ-инфицированного, поскольку именно страх оглашения диагноза и последующая десоциализация человека, а также членов его семьи (или отторжение со стороны самых близких) удерживает его от обследования и лечения. Для решения этой задачи потребуются консолидация усилий законодателей, правоприменителей,

организаторов здравоохранения, рядовых врачей, простых граждан по изменению отношения к ВИЧ-инфицированным. Только открытием вакцины или применением современных ретровирусных препаратов эпидемию победить нельзя.

Литература

1. Александрова Н.В. Современные модели психотерапии при ВИЧ/СПИДе / Н.В. Александрова, М.Ю. Горднова, Э.Г. Эйдемиллер. – СПб.: Речь, 2010. – 191 с.
2. Вовк Е. ВИЧ / СПИД в России: образ проблемы и стратегии поведения / Е. Вовк // Соц. реальность. – 2006. – № 11. – С. 5-24.
3. Павлов С.В. Контент-анализ диссертационных исследований по проблеме ВИЧ-инфекции и СПИДа в Российской Федерации / С.В. Павлов, К.В. Пушкарёва // Соц. мед. – 2008. – № 1. – С. 44-48.

ПРАВОВІ ПРОБЛЕМИ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

І.М. Лузанова, А.І. Сергєєв, Є.Ю. Калініна

Резюме. Епідемія СНІДу викликала найважчу кризу в історії охорони здоров'я людства. СНІД став першим захворюванням серед соціально значущих, яке призвело не тільки до перегляду традиційних медичних підходів боротьби з епідеміями, а й змінило їх етичний і правовий базис. Вірус імунодефіциту перевіряв людську спільноту на вірність таким декларованим цінностям, як терпимість, порядність, співчуття, соціальна справедливість, відповідальність суспільства і держави.

Ключові слова: ВІЛ, СНІД, правові проблеми ВІЛ-інфекції.

HIV-INFECTED PATIENTS' LEGAL PROBLEMS

I.M. Luzanova, A.I. Sergeev, E.Y. Kalinina

Abstract. The AIDS epidemic has caused the worst crisis in the history of human health protection. AIDS became the first disease among socially relevant ones, which led not only to a reconsideration of the traditional medical approaches while fighting epidemics, but also changed their ethical and legal basis. Human immunodeficiency virus checked community allegiance to such declared values as tolerance, honesty, compassion, social justice, social and public responsibility.

Key words: HIV, AIDS, legal problems of HIV.

State Medical Academy (Orenburg, Russia)

Рецензент – проф. В.Д. Москалюк

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 223-225

Надійшла до редакції 30.10.2013 року

Проблеми викладання

УДК 371.315+378.147+616.72-002.77

Ю.М. Диб'як, І.В. Дмитрів, М.М. Волошин

ПРО НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ ЕЛЕКТИВНОГО КУРСУ «СУДИННА ХІРУРГІЯ»

Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме. У статті відображені когнітивно-орієнтовані, діяльнісно-орієнтовані і особистісно-орієнтовані напрями навчально-методичного забезпечення практичних занять елективного курсу «Судинна хірургія», спрямовані на підвищення якості підготовки майбутніх фахівців, розвитку їх професійних здібнос-

тей, навичок дослідницької роботи, посилення мотивації навчання, активного залучення студентів у навчальний процес.

Ключові слова: елективний курс, забезпечення, судинна хірургія.

Одними з найбільш пріоритетних завдань охорони здоров'я більшості розвинених країн світу, які мають довгострокові Національні програми з серцево-судинних захворювань, є профілактика та лікування хвороб системи кровообігу. Такі заходи є не випадковими, адже смертність від серцево-судинної патології сягає найвищих показників і становить, за даними останніх років, близько 35 % [1].

Захворюваннями серцево-судинної системи займаються багато галузей медицини, зокрема кардіологія, неврологія, ревматологія, нефрологія, ендокринологія тощо. Але слід зазначити, що консервативні методи лікування судинних захворювань можуть бути ефективними лише на ранніх стадіях хвороби, і, на жаль, у переважній більшості випадків виконують роль лише симптоматичної терапії. Радикальне ж лікування патології судин може запропонувати лише судинна хірургія, яка виділилась в окремий напрямок медичної науки наприкінці 70-х років минулого сторіччя.

На сьогодні в арсеналі судинної хірургії є як найбільш сучасні методи неінвазивної та інвазивної діагностики, так і методи високоефективного радикального оперативного та ендovasкулярного лікування патології різних судинних басейнів. Такий рівень судинної хірургії дозволяє при своєчасній діагностиці ліквідувати переважну більшість судинних захворювань, зберігаючи не тільки здоров'я, але й у багатьох випадках життя пацієнтів. Ось тому таким необхідним є поглиблене вивчення студентами медичного факультету найпоширеніших судинних захворювань, незважаючи на обраний у майбутньому ними фах [2].

Згідно з державною програмою медичної освіти в Україні [3], на кафедрі загальної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету з 2011 року проводиться викладання елективного курсу (курс за вибором) «Судинна хірургія» студентам п'ятого курсу медичного факультету. Основними завданнями елективного курсу є [4]:

– вивчення студентами нозологічних форм судинної патології;

- ознайомлення студентів з основними особливостями фізикального обстеження пацієнтів із захворюваннями судин різної локалізації;
- активізація пізнавальної діяльності студентів у розрізі диференціальної діагностики основних захворювань судинної системи;
- сприяння самовизначенню студентів у виборі подальшої професійної діяльності;
- створення позитивної мотивації навчання на обраному профілі;
- підвищення інформаційної та комунікативної компетентності студентів.

За обсягом елективний курс «Судинна хірургія» короткотерміновий (60 годин) і включає в себе 20 годин практичних занять, 10 годин лекцій і 30 годин самостійної практичної роботи студентів.

Практичні заняття поділено на два змістові модулі. Змістовий модуль 1 «Основи судинної хірургії. Особливості діагностики та лікувальної тактики при патології судин. Патологія артеріальних судин», у свою чергу, передбачає наступні теми практичних занять: 1) «Основи судинної хірургії», 2) «Розповсюджений атеросклероз, ішемічна хвороба серця, ураження гілок дуги аорти», 3) «Хронічна ішемія нижніх кінцівок», 4) «Атеросклероз ниркових артерій та вісцеральних гілок черевної аорти», 5) «Аневризми аорти». Змістовий модуль 2 «Патологія венозної та лімфатичної судинних систем. Особливості діагностики та лікувальної тактики при патології венозних та лімфатичних судин» включає наступні теми: 1) «Патологія венозної та лімфатичної систем, варикозне розширення вен нижніх кінцівок», 2) «Тромбози магістральних вен нижніх кінцівок», 3) «Тромбози магістральних вен верхніх кінцівок», 4) «Післятромбофлебітичний синдром та післятромбофлебітична хвороба», 5) «Лімфедема кінцівок».

Проведення практичного заняття з дисципліни елективний курс «Судинна хірургія» регламентується планом і організаційною структурою заняття, які передбачають підготовчий, основний і заключний етапи заняття.

Підготовчий етап, У свою чергу, включає організаційні заходи, постановку навчальних цілей і контроль вихідного рівня знань.

Основний етап практичного заняття передбачає роботу студента під керівництвом викладача, яка спрямована на формування професійних вмінь та навичок. Основний обсяг даної роботи проводиться у функціональних підрозділах відділення судинної хірургії, а остаточне закріплення практичних навичок і розбір клінічних ситуацій – в аудиторіях кафедри загальної хірургії. Необхідно зазначити, що на даному етапі заняття працівниками кафедри широко використовуються такі елементи дистанційного навчання, як трансляція на монітори навчальних кімнат перебігу операцій у режимі реального часу з камери в операційній, робота з он-лайн базу методичних матеріалів сайту кафедри тощо. Методом формування професійних вмінь та навичок є практичний тренінг, інформаційним підґрунтям якого є підручники, методичні рекомендації, монографії, матеріали консенсусів, наведені в переліку основної та додаткової літератури.

Заключний етап практичного заняття полягає в контролі та корекції рівня професійних навичок, підведенні підсумків заняття й ознайомленні студентів з домашнім завданням і інструкціями по його виконанню.

Необхідно зазначити, що сучасна методологія проведення практичних занять на кафедрі загальної хірургії ставить за основу розвивальні технології професійної освіти та технології саморегульованого навчання. Так, при викладанні елективного курсу «Судинна хірургія» в практиці навчання широко впроваджуються такі елементи діяльнісно-орієнтованих технологій, як направляючі тести, імітаційне моделювання та комплексні дидактичні завдання.

Когнітивно-орієнтовані технології в програмі курсу «Судинна хірургія» представлені діалогічними методами навчання, до яких відноситься індивідуальна співбесіда, семінари, а також інструментально-логічний тренінг, який передбачає клінічне обстеження пацієнта з умінням трактувати результати інструментальних досліджень.

Імітаційні завдання, які використовуються на практичному занятті, тренінги, розвивальна медикоетична і деонтологічна психопідготовка є елементами особистісно-орієнтованих технологій навчання.

На кожному практичному занятті викладачем здійснюється поточний контроль засвоєння студентами матеріалу відповідно до конкретних цілей кожної теми. При оцінюванні навчальної діяльності студентів перевага надається стандартизованим методам контролю: тестуванню, вирішенню ситуаційної задачі, структурованому за

процедурою контролю практичних навичок в умовах, що наближені до реальних.

При засвоєнні кожної теми модуля за поточну навчальну діяльність студенту виставляються бали з розрахунку, що їх максимальна кількість за заняття складає 18 балів, а мінімальна – 10. Складовими підсумкового бала є: вирішення тестів (у кількості 2 шт. по 2 бали за кожен тест) – 4 бали; вирішення однієї ситуаційної задачі (вирішив самостійно правильно – 4 бали, вирішено самостійно після навідного запитання викладача – 3 бали, вирішено із незначною корекцією викладачем – 2 бали, вирішено після суттєвої корекції викладачем – 1 бал, не вирішено і після допомоги викладача – 0 балів) – 4 бали; засвоєння практичної навички (самостійно – 4 бали; із деякими неточностями, але без допомоги викладача – 3 бали; із незначною допомогою викладача – 2 бали; із основною допомогою викладача – 1 бал; грубі помилки, що вказують на незасвоєння навички – 0 балів) – 6 балів; відповідь на теоретичне запитання (повністю – 3 бали; недостатньо – 2 бали; із значними неточностями – 1 бал; відповідь відсутня або немає відношення до теми – 0 балів) – 4 бали.

Максимальна кількість, яку може набрати студент при вивченні модуля, дорівнює 180 балів. Вона вираховується шляхом множення кількості балів, що відповідають максимуму на занятті (18 балів), на кількість тем у модулі ($18 \times 10 = 180$) з додаванням балів за індивідуальну самостійну роботу студента (20 балів). Мінімальна кількість балів, яку може набрати студент при вивченні модуля, вираховується шляхом додавання сумарної кількості балів і складає 100 балів.

Таким чином, викладання елективного курсу «Судинна хірургія» на кафедрі загальної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету сприяє підвищенню якості підготовки майбутніх фахівців, розвитку їх творчих здібностей, навичок дослідницької роботи, посиленню мотивації навчання, активному залученню студентів у навчальний процес.

Література

1. Страна врачей. Ресурс для специалистов в области здравоохранения [Електронний ресурс]: <http://medstrana.com/articles/1639/>.
2. Гудз І. Реконструктивна і ендovasкулярна хірургія інфраренальної аорти та артерій нижніх кінцівок [посібник] / І. Гудз, К. Бальцер. – Івано-Франківськ: Видавець І. Косович, 2004. – 224 с.
3. Медична освіта у світі та в Україні / [Ю.В. Поляченко, В.Г. Передерій, О.П. Волосовець та ін.]. – К.: Книга плюс, 2005. – 383 с.
4. Про навчально-методичне забезпечення елективних курсів на медичному факультеті ЗДМУ / М.Ю. Нерянов, О.В. Артюр, Г.М. Базилевська [та ін.] // Запороз. мед. ж. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 113-114.

**ОБ УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ
ЭЛЕКТИВНОГО КУРСА «СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ»***Ю.Н. Дыбьяк, И.В. Дмитрив, М.М. Волошин*

Резюме. В статье отражены когнитивно-ориентированные, деятельностно-ориентированные и личностно-ориентированные направления учебно-методического обеспечения практических занятий elective курса «Сосудистая хирургия» для последующего повышения качества подготовки будущих специалистов, развития их творческих способностей, навыков исследовательской работы, усиление мотивации обучения, активного привлечения студентов в учебный процесс.

Ключевые слова: elective курс, обеспечение, сосудистая хирургия.

**ON TRAINING AND METHODOLOGICAL SUPPORT OF ELECTIVE COURSE
"VASCULAR SURGERY"***Y.N. Dybiak, I.V. Dmytriv, M.M. Voloshyn*

Abstract. The article reflects cognitive-oriented, action-oriented and student-oriented areas of teaching the elective course "Vascular surgery" for further improving the quality of future professionals, developing their creative abilities, skills, research, enhancing their learning motivation, active involvement of students in learning process.

Key words: elective course, security vascular surgery

National Medical University (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. В.П. Польвий

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 226-228

Надійшла до редакції 01.10.2013 року

© Ю.М. Диб'як, І.В. Дмитрів, М.М. Волошин, 2013

УДК 37.091.3.043.2:617

*С.Ю. Каратєєва, О.Й. Хомко***АКТИВНІ МЕТОДИ ПРАКТИЧНОГО НАВЧАННЯ ІНОЗЕМНИХ
СТУДЕНТІВ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ «СЕСТРИНСЬКА СПРАВА»
(ОКР - БАКАЛАВР) З ДИСЦИПЛІНИ «КЛІНІЧНЕ
МЕДСЕСТРИНСТВО В ХІРУРГІЇ»**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Застосування на практичних заняттях із клінічного медсестринства в хірургії, поряд із тестуванням студентів, обговорення хірургічної проблеми, доведення, аргументування власного погляду, дискусії з викладачем, відпрацювання та засвоєння практичних

навичок значно покращують засвоєння тематичного матеріалу.

Ключові слова: клінічне медсестринство, викладання, іноземні студенти.

Вступ. Сучасний розвиток медичної освіти в Україні, етапи його реформування, питання, які пов'язані з підвищенням якості освіти випускників медичних закладів, вимагають нових підходів до організації навчального процесу.

На даний час головним завданням вищої освіти є збереження та забезпечення необхідної якості професійної підготовки фахівців і пошук механізмів підвищення її рівня [4, 6].

Реформування вищої школи і сучасні вимоги до підготовки майбутніх фахівців призвели до змін у викладанні дисциплін. Особливо ці факти мають значення у викладанні іноземним студентам хірургічних дисциплін [2, 3, 5].

Підготовка високопрофесійних медсестер є актуальним завданням для вищих медичних за-

кладів I-III рівня акредитації. Зокрема відомо, що нові умови сьогодення вимагають від майбутніх фахівців не тільки виконання певних маніпуляцій, але й формування вмінь та навичок спілкування, навчання пацієнтів та їхніх родин з метою покращання якості життя людей, виявлення та усунення проблем хворих.

Вивчення дисципліни «Клінічне медсестринство в хірургії» є необхідним базовим фундаментом для подальшої діяльності медсестри, оскільки отримані знання та практичні навички допоможуть майбутньому фахівцю розширити клінічне мислення, встановлювати медсестринський діагноз, розробляти індивідуальні плани догляду за хірургічними пацієнтами різного профілю.

© С.Ю. Каратєєва, О.Й. Хомко, 2013

228

На даний час головним завданням вищої освіти є збереження та забезпечення необхідної якості професійної підготовки фахівців і пошук механізмів її підвищення [1, 5].

Особливо це має важливе значення у викладанні дисципліни «Клінічне медсестринство в хірургії» для іноземних студентів за спеціальністю «Сестринська справа» (ОКР – бакалавр).

Основна частина. Цілком очевидно, що підручники та навчальні посібники для іноземних студентів, навіть найсучасніші, не можуть сформувати в майбутніх спеціалістів практичних навичок із хірургії. Роль викладача в цьому процесі посідає головне місце. Створення оптимального середовища, при якому іноземні студенти мають можливість здійснювати курацію хірургічних хворих, бути присутнім при різних оперативних втручаннях, перев'язках, хірургічних маніпуляціях, є основним завданням педагога.

Викладач мотивує навчальну діяльність студентів, спонукає їх до навчання, організовує навчальний процес таким чином, щоб він мав максимальний ефект. І ця організація повинна проходити на рівні дій та можливостей кожного окремого студента. Однією з найбільш загальних проблем вивчення та засвоєння хірургічних дисциплін іноземним студентам є проблема вільного спілкування іноземних студентів із пацієнтами, особливо на початкових курсах. У даній ситуації викладач виступає як перекладач і саме від нього залежить та атмосфера, яка сформується між студентом та хворим, а також зацікавленість студентів при опитуванні та відвертість пацієнта, обговорення різних хірургічних проблем, дискусії, альтернативні методи в лікуванні, враховуючи думку кожного студента, розвиваючи в них клінічне мислення. Таким чином розкривається справжнє поняття терміну «група» і «викладач», при цьому не розділяючи колектив студентів на тих, хто хоче навчитись або кого можна навчити, і на тих, хто не хоче навчитись, а прагне кожному дати найкращі знання.

Має місце удосконалення тематичних навчальних кімнат, оснащення їх сучасним обладнанням, більш повноцінно забезпечити заняття тематичними хворими, ефективно використати матеріально-технічну базу кафедри, особливо в клініці. За такої системи організації навчального процесу у викладача є реальна можливість детально провести обговорення зі студентами найважливіших питань теми, що проходить у формі вільної дискусії, в яку активно включаються всі присутні на занятті студенти.

Впровадження інноваційних технологій робить заняття більш доступним і цікавим, активізує навчально-пізнавальну діяльність. Однією з актуальних і ефективних інновацій є впровадження комп'ютерних технологій, дистанційна форма навчання, яка значно розширює діапазон підготовки студента, вносить новизну, дозволяє за допомогою фото та відео створити інформаційне середовище, виступає вагомим чинником активізації

навчально-пізнавальних знань з хірургічних дисциплін.

Результати навчання значно покращуються, коли є можливість використати в навчальному процесі технології дистанційної візуалізації шляхом відеотрансляції з операційної.

Готуючи практичне заняття з іноземними студентами, викладач повинен ретельно продумати структуру заняття, окреслити проблему та її розв'язання і намітити шляхи її вирішення. Викладач повинен керуватися насамперед тим, що окрім надати студентові певний обсяг практичних навичок, навчити студента творчо підходити до вивчення та засвоєння матеріалу, до вміння відокремлювати головне від другорядного, вміло користуватися набутими знаннями.

Таким чином, необхідно постійно вдосконалювати форми навчального процесу. Для активізації розумової діяльності студентів і формування професійного мислення викладач повинен засвоїти форми, методи традиційних та інноваційних методик, враховуючи рівні знань та вмінь кожного студента групи, широко використовувати методи інтенсифікації та оптимізації навчального процесу, формувати в майбутніх медиків мотивацію до навчання та професійного самовдосконалення.

Висновки

1. Проведення практичних занять із дисципліни «Клінічне медсестринство в хірургії» для іноземних студентів за спеціальністю «Сестринська справа» (ОКР – бакалавр) на сучасному етапі вимагають удосконалення практичної підготовки у вищому навчальному закладі, оптимізації навчального процесу, формувати в майбутніх медиків мотивацію до навчання та професійного самовдосконалення.

2. Впровадження нових інноваційних технологій у навчальному процесі забезпечує належну підготовку іноземних студентів за спеціальністю «Сестринська справа» (ОКР- бакалавр).

Література

1. Будапештсько-Віденська декларація про створення Європейського простору вищої освіти – 12 березня 2010 р.
2. Ковальчук Л.Я. Новітні шляхи вдосконалення підготовки фахівців у Тернопільському державному медичному університеті ім. І.Я. Горбачевського / Л.Я. Ковальчук // Мед. освіта. – 2010. – № 2. – С. 27-30.
3. Сухарніков М.Ю. Концептуальні підстави розробки і впровадження національної рамки (академічних) кваліфікацій України / М.Ю. Сухарніков. – К.: Вища школа, 2012. – № 3. – С. 17.
4. Про затвердження Положення про національну систему рейтингового оцінювання діяльності вищих навчальних закладів: наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 1475 від 20.12.2011 р.
5. Кузіна Н.П. Шляхи активізації розумової діяльності та формування клінічного мислення у студентів / Н.П. Кузіна: матеріали навчально-методичної конференції [«Інноваційні технології як засіб активізації навчально-пізнавальної діяльності студентів». – Вашингтон, 2010. – С. 24-25.
6. Кузик Ф.П. Використання проміжного тестового контролю як засіб ефективності застосування інноваційних

технологій навчання з дисциплін «Основи медсестринства» / Ф.П. Кузик, Н.І. Прунчак, С.І. Тернавська:

матеріали навчально-методичної конференції. – Вашківці, 2010. – С. 23-24.

АКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ОБУЧЕНИЯ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «СЕСТРИНСКОЕ ДЕЛО» (ОКР-БАКАЛАВР) ПО ДИСЦИПЛИНЕ «КЛИНИЧЕСКОЕ МЕДСЕСТРИНСТВО В ХИРУРГИИ»

С.Ю. Каратеева, О.И. Хомко

Резюме. Применение на практических занятиях по клиническому медсестринству в хирургии, наравне с тестированием студентов, обсуждением хирургической проблемы, доказательства, аргументации собственного мнения, дискуссии с преподавателем, отработки и усвоения практических навыков значительно улучшают усвоение тематического материала.

Ключевые слова: клиническое медсестринство, преподавание, иностранные студенты.

ACTIVE TEACHING METHODS OF FOREIGN STUDENTS IN "NURSING" ON THE SUBJECT "CLINICAL NURSING IN SURGERY"

S.Y. Karatieieva, O.Y. Khomko

Abstract. While using at the practical lessons on clinical nursing in surgery, along with testing students, consideration of surgical problems, reasoning of student's point of view, discussions with teachers, training and mastering practical skills, all these considerably improve learning of the subject material.

Key words: clinical nursing, foreign students teaching.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.П. Польовий

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 228-230

Надійшла до редакції 09.09.2013 року

© С.Ю. Каратеева, О.И. Хомко, 2013

УДК 378.147.34+614.253.4+616-002.5

І.Я. Макоїда, М.М. Островський

ОСОБЛИВОСТІ ПРОВЕДЕННЯ СЕМІНАРУ ДЛЯ ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ ЗІ СПЕЦІАЛЬНОСТІ „ФТИЗИАТРІЯ ТА ПУЛЬМОНОЛОГІЯ”

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. У статті зазначені основні проблеми підготовки майбутніх висококваліфікованих лікарів фтизіатричної служби. Описано методику проведення семінару в лікарів-інтернів, на очному циклі, зі спеціальності „Фтизіатрія та пульмонологія” на кафедрі фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб у ДВНЗ

„Івано-Франківському національному медичному університеті”. Подано засоби проведення занять із застосуванням усного опитування, дискусій, ситуаційних задач. Наведено особливості оцінювання інтернів.

Ключові слова: туберкульоз, вища освіта, фтизіатрія.

Туберкульоз – захворювання з тисячолітньою історією, про що свідчать численні дослідження науковців, надалі залишається надзвичайно великою проблемою людства кінця ХХ початку ХХІ століття. У час розвитку нанотехнологій та високоточних методів дослідження і лікування, проблема сухот, як називали це захворювання наші предки, набуває все більш небезпечною характеру і прирівнюється до пандемії. Туберкульоз уже давно перестав бути хворобою соціально незахищених прошарків населення, алкоголіків і безхатьків [3, 4].

Сьогодні, за даними ВООЗ, бацилами туберкульозу інфіковано третину населення Землі. На жаль, Україна не стала винятком у цій сумній

статистиці. У нашій державі захворювання на туберкульоз досягло рівня епідемії [3].

З огляду на вищенаведені дані, надзвичайно важливим залишається питання забезпечення кваліфікованими кадрами усіх рівнів надання медичної допомоги. Статистика укомплектування посад фтизіатрів по Україні засвідчує про недостатню кількість спеціалістів, особливо в регіонах із високою епідеміологічною небезпечкою, де їх на 40-50 % менше від необхідної кількості [5]. Недостатнє фінансове забезпечення медицини, неадекватні умови праці, високий ризик інфікування призвели до зниження популярності професії фтизіопульмолога серед випускників медичних ВНЗів.

© І.Я. Макоїда, М.М. Островський, 2013

Найвні тенденції ставлять нові завдання та висувають високі вимоги до кваліфікації лікарів-спеціалістів, які після закінчення вищого навчального закладу починають практичну діяльність. Основним періодом становлення та формування професійних навичок, розуміння підходу до проблеми хвороби, як до проблеми цілого організму, а не органа чи системи, уміння віднайти індивідуальний підхід до пацієнта та досягнути результативності діагностично-лікувального процесу є етап навчання в інтернатурі. Первинна спеціалізація є обов'язковою формою післядипломної підготовки випускників усіх факультетів вищих медичних закладів України III-IV рівнів акредитації. Проводиться у формі очно-заочного навчання на кафедрі післядипломної освіти [4]. Методика, структура, етапність та часові проміжки проведення навчання регламентуються робочою програмою, яка складена на основі „Типового навчального плану та програми спеціалізації (інтернатури) випускників вищих медичних закладів освіти III-IV рівнів акредитації”, розробленою за відповідними Наказами Міністерства охорони здоров'я України. Для виконання даної програми в процесі навчання передбачено такі види занять: лекції, практичні заняття, семінари [1].

Беззаперечним фактом є необхідність підготувати не просто лікаря з базовими знаннями, а лікаря з глибоким розумінням проблеми, умінням знаходити правильні, під час неординарні рішення. Лікаря, який зможе не тільки вчасно діагностувати та пролікувати хворобу, але зорганізувати роботу на найвищому рівні медицини – медицини профілактичної. Адже вміння запобігти хворобі, донести до свідомості громадськості необхідність регулярного обстеження, позбавлення шкідливих звичок, переорієнтування стилю життя на підтримання здоров'я – чи не це найбільше вміння лікаря та розуміння його призначення.

Одним з ефективних видів навчання, під час якого в майбутнього лікаря закладається вміння самостійно аналізувати складні проблеми та знаходити шляхи їх подолання, є семінар. Семінарські заняття не є новою формою здобуття знань. Сягаючи своїми джерелами античності, вони не втратили актуальності і в сьогодення. Слово «семінар» походить від латинського «seminarium» – розсадник. У його зміст вкладено процес «засіву» знань від викладача до слухача, який здатний не тільки відтворити, але і самостійно судити і поглиблювати отримані знання. В.П. Стрезікозін зазначав: «Велике навчальне та розвивальне значення семінарських занять полягає в тому, що вони привчають учнів вільно оперувати набутими знаннями, доводити висунуті в їхніх доповідях і виступах положення, полемізувати з товаришами, теоретично пояснювати життєві явища» [2].

При підготовці до семінару і в процесі його проведення до слухачів пред'являють більш високі вимоги в плані їх самостійності, ініціативи, рівня розвитку їхнього вміння працювати з навчальною літературою. Це сприяє дискусії, акти-

візації індивідуальної та колективної роботи, підвищує рівень розуміння та узагальнення вивченого матеріалу. Особливістю даної форми занять є те, що в ході його проведення поєднуються виступи студентів і викладача з позиції визначення першочерговості проблеми та аналіз різних, часто дискусійних поглядів щодо її вирішення; обговорення думок, поглиблене вивчення теорії та придбання практичних навичок у подальшому буде використовуватися в практичній роботі [2].

Проведення семінарів у спеціалістів зі спеціальності ”Фтизіатрія та пульмонологія”, на кафедрі фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб ДВНЗ „ІФНМУ”, проводяться згідно із затвердженим календарно-тематичним планом. У процесі навчання використовуються такі типи вищезазначеної форми навчання, як розгорнута бесіда, семінар-диспут, семінар-колоквіум. Для забезпечення розуміння слухачами суті заняття, на кафедрі підготовлені методичні розробки, які відповідають типу вибраного семінару.

Розгорнута бесіда передбачає підготовку слухачів із кожного питання плану заняття з єдиним для всіх переліком рекомендованої обов'язкової та додаткової літератури, виступи лікарів-інтернів.

Семінар-диспут дає змогу вирішувати раніше означену в методичній вказівці, чи задану викладачем у ході розбору практичного питання, проблему. Аналіз шляхів вирішення задачі, а також питань дотичних до неї, допомагає слухачам зрозуміти глибину та суть ситуації, що в подальшій практичній діяльності дасть змогу вирішувати її вже самостійно. Можливість почути іншу думку, з якою не завжди погоджуєшся, пробуджує в лікаря-інтерна бажання довести свою правоту. Це потребує глибокого розуміння проблеми і породжує вміння поступатися своїми принципами на користь єдиного правильного рішення на благо пацієнта. Полеміка виникає часом і стихійно. У ході полеміки слухачі формують у себе винахідливість, швидкість розумової реакції.

Колоквіуми-співбесіди, як правило, це узагальнення після вивчення певного розділу, зазначеного в методичному плані. Проводяться з метою з'ясування знань з тієї чи іншої теми, її поглиблення. У методичних посібниках розроблені ситуаційні задачі та сформовані теоретичні запитання, які дають змогу оцінити рівень підготовки лікаря-інтерна і, як результат, окреслити шляхи подальшого удосконалення.

Оцінювання поточної навчальної діяльності інтернів здійснюється на кожному семінарі відповідно конкретним цілям теми. Застосовуються вищенаведені види об'єктивного (стандартизованого) контролю теоретичної та практичної підготовки.

При засвоєнні кожної теми за поточну навчальну діяльність інтернів виставляються оцінки за 4-бальною шкалою.

Оцінка („2”) виставляється лікарям-інтернам, які показали низький рівень теоретич-

них знань і не оволоділи обов'язковими практичними навиками з даної теми дисципліни після завершення її вивчення.

Оцінка („3”) виставляється лікарям-інтернам, які показали поверхневий рівень теоретичних знань і оволоділи більше 51 % обов'язкових практичних навиків з даної теми дисципліни після завершення її вивчення.

Оцінка („4”) виставляється лікарям-інтернам, які показали достатній рівень теоретичних знань і оволоділи більше 75 % обов'язкових практичних навиків з даної теми дисципліни після завершення її вивчення.

Оцінка („5”) виставляється лікарям-інтернам, які показали високий рівень теоретичних знань і оволоділи більше 90 % обов'язкових практичних навиків з даної теми дисципліни після завершення її вивчення.

У журналі обліку та успішності фіксується оцінка, отримана слухачем за усну відповідь, участь в обговоренні проблеми, та оволодіння практичними навиками.

Висновок

Отже, основною ціллю, яку ставить перед собою вищий медичний навчальний заклад, а зокрема відділення інтернатури, підготувати майбутнього висококваліфікованого лікаря. Ліка-

ря, який матиме не тільки глибокі фундаментальні знання зі своєї спеціальності, а й зможе приймати правильні, чіткі рішення. Проведе швидкий діагностичний пошук, обере той алгоритм дій, завдяки якому буде досягнутий найефективніший результат. Одним із таких методів є семінарські заняття. Вони дають змогу навчити лікаря мислити самостійно, відстоювати свої погляди, правильно аргументувати їх, вміти визнавати свої помилки та погоджуватись з опонентами.

Література

1. Мілерян В.С. Методичні основи підготовки та проведення занять в медичних вузах: методичний посібник / В.С. Мілерян. – К.: Вища школа, 2004. – 353 с.
2. Пометун О.І. Сучасний урок. Інтерактивні технології навчання: науково-методичний посібник / О.І. Пометун, Л.В. Пирожено. – К.: А.С.К., 2005; 2006. – 192 с.
3. Пульмонологія та фтизіатрія (у двох томах): національний підручник для лікарів-інтернів вищих навчальних закладів IV рівня акредитації / за ред. Ю.І. Феценко, В.П. Мельника, І.Г. Льницького. – Київ-Львів : ПРАТ Львівська книжкова фабрика “Атлас”, 2011. – 1363 с.
4. Туберкульоз: організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смертністю / Ю.І. Феценко, В.М. Мельник, Л.В. Турченко, С.В. Лірник. – К.: Здоров'я, 2010. – 448 с.
5. Феценко Ю.І. Фтизіатрія: становлення и развитие, направления и приоритеты / Ю.И. Феценко, В.М. Мельник // Doctor. – 2002. – №4. – С. 9-10.

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ СЕМИНАРА ДЛЯ ВРАЧЕЙ-ИНТЕРНОВ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФТИЗИАТРИЯ И ПУЛЬМОНОЛОГИЯ»

И.Я. Макойда, М.М. Островский

Резюме. В статье описаны главные проблемы подготовки будущих высококвалифицированных врачей фтизиатрической службы. Отображено методику проведения семинара у врачей-интернов, на очном цикле, по специальности „Фтизиатрия и пульмонология” на кафедре фтизиатрии и пульмонологии с курсом профессиональных заболеваний в ДВНЗ „Ивано-Франковском национальном медицинском университете”. Подано средства проведения занятий с использованием усного опроса, дискуссий, ситуационных задач. Приведены особенности оценивания интернов.

Ключевые слова: туберкулез, высшее образование, фтизиатрия.

FEATURES OF A SEMINAR FOR THE INTERNSHIP DOCTORS, SPECIALIZING IN "PHTHISIOLOGY AND PULMONOLOGY"

I.Y. Makoida, M.M. Ostrovskyi

Abstract. The paper points out the main problems in training future highly qualified doctors for TB services. The methods of conducting a full-time seminar with internship doctors specializing in "Tuberculosis and pulmonology" at the Department of Tuberculosis and Pulmonology and a course of occupational diseases in Ivano-Frankivsk National Medical University have been described. The means, used for the classes, such as oral tests, discussions, situational tasks are presented. The peculiarities in interns evaluation are displayed.

Key words: tuberculosis, higher education, phthisiology.

SHEE “National Medical University” (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 230-232

Надійшла до редакції 18.09.2013 року

УДК 617.7:658.386

О.М. Панько

ОПТИМІЗАЦІЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ ПРИ ВИВЧЕННІ КУРСУ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ В КОНТЕКСТІ БОЛОНСЬКОЇ ДЕКЛАРАЦІЇ

ДВНЗ „Івано-Франківський національний медичний університет”

Резюме. У статті розглянуто особливості самостійної роботи студентів (СРС) при вивченні курсу офтальмології в контексті Болонської декларації. Доведено, що СРС при опануванні навчальної дисципліни є однією з найбільш ефективних форм навчання, завдяки якій студенти краще засвоюють кожен модуль дисципліни. Відмічено роль викладача, який допомагає студентам подолати труднощі при виконанні СРС. Проаналізовано складові цієї діяльності, а саме: студенти пови-

нні навчитися виділяти пізнавальні завдання, вибирати способи їх вирішення, виконувати операції контролю за правильністю вирішення проблемних ситуацій, удосконалювати навички реалізації теоретичних знань як на усвідомленій, так і на інтуїтивній основі, тобто розвивати клінічне мислення.

Ключові слова: самостійна робота студентів, Болонський процес, офтальмологія.

Відповідно до вимог Болонської декларації освітня діяльність – це передусім нова філософія, пов’язана з новими принципами організації навчального процесу, новим типом відносин між викладачем і студентом, нові „технології” опанування знань тощо [2].

Одним із напрямів цієї філософії є виховання прагнення до самонавчання та відповідних навичок, самовиховання і самовдосконалення протягом усього активного життя. На сучасному етапі у студентів ці навички відсутні або недостатньо сформовані. Саме тому систематична самостійна робота студента – один із дієвих шляхів вироблення навичок самонавчання. Сьогодні ця робота вимагає певного вдосконалення. Над цією проблемою працюють викладачі кафедр, усвідомлюючи, що майбутнім лікарям-стоматологам доведеться працювати в нових соціально-економічних умовах, де зростає значимість здатності до самостійного прийняття необхідних рішень і формування якостей, потрібних для участі в трудовому процесі, а також вміння критично оцінювати результати своєї діяльності.

Підготовка спеціалістів в університеті ведеться за концепцією постійного інтегрованого тренінгу на основі поєднання класичних, історично сформованих методичних засад викладання у вищій медичній школі з новітніми технологіями навчання, які, зокрема, передбачають перехід до так званої студентоцентрированої системи навчання, центральною фігурою якої стає не викладач, а студент. Створюються умови для самостійного оволодіння ним усіма вміннями та навичками, необхідними для професійної діяльності. Головним принципом такої підготовки є використання інноваційних технологій навчання на всіх етапах – від вивчення фундаментальних дисциплін до засвоєння власне клінічних дисциплін, що забезпечує формування у майбутнього спеціаліста не лише теоретичних знань, але й глибоких практичних навичок та умінь [1].

Організована самостійна робота студентів стоматологічного факультету при вивченні офта-

льмології повинно стати одним з основних засобів розвитку аналітичного, творчого, клінічного мислення [4]. При аналізі недоліків якості медичної освіти в контексті впровадження засад Болонської декларації у вищій школі було показано, що студенти недостатньо працюють біля ліжка хворого і погано опановують сучасні методи діагностики та лікування. У навчальний процес не впроваджуються принципи надання медичної допомоги на засадах доказової медицини [2, 4].

Викладачі кафедри нейрохірургії та офтальмології Івано-Франківського національного медичного університету в навчальному процесі намагаються формувати інтерес у студентів до спеціальності „Офтальмологія”, розширюють їхнє клінічне мислення, наближують до розуміння і правильної оцінки стану здоров’я кожного конкретного пацієнта.

Тому важливу роль при вивченні офтальмології відведено розробці форм і методів оптимізації організації самостійної роботи студентів [3].

Самостійна робота під керівництвом викладача на курсі проходить у формі ділової взаємодії на принципах гуманізму та толерантності, коли студент від нього отримує прямі вказівки та навчально-методичні рекомендації. Важливим елементом успішного виконання самостійної роботи є вміння студентів працювати з навчальною, науковою та методичною літературою та використовувати комп’ютерні технології. Перехід до модульно-кредитної системи навчання дозволило стимулювати активну навчальну та творчу діяльність студента. Адже в системі ECTS тільки від нього залежить кінцевий результат – засвоєння відповідної частини навчальної програми та його оцінка викладачем. Викладацьким складом курсу офтальмології створена web-сторінка курсу, де розміщені електронні версії текстів лекцій, методичних вказівок, тренувальних тестів для підготовки до ПМК.

Самостійна робота студентів має дві форми – позааудиторну та аудиторну. Позааудиторна робота спрямовується викладачем. З метою по-

кращення її якості для студентів на початку семестру з кожної теми СРС подається список рекомендованої літератури, пропонуються методичні вказівки. Такий вид роботи дозволяє студентам використовувати знання на практиці, розширює і поглиблює ці знання, підвищує успішність студентів і їх зацікавленість до навчання.

Самостійна ж робота студентів в аудиторії будується, в основному, за такими напрямками: курація хворих і клінічне обговорення їх діагнозу в присутності викладача; вирішення клінічних завдань, запропонованих викладачем; тестовий контроль вихідного рівня знань.

Для розвитку клінічного мислення потрібно використовувати не тільки традиційні методи СРС, але й методи, спрямовані на вирішення складних ситуаційних завдань, особливо в поєднанні з унаочненням у формі мультимедійної презентації, фотоматеріалів, рентгенограм тощо, у тому числі і при самостійній роботі з хворим. Важливим моментом заохочення студентів до виконання самостійної роботи є написання рефератів, блок-схем, у яких матеріал подається графічно з урахуванням логічних зв'язків. Самостійна робота студента зараховується після перевірки її викладачем та співбесіди про виконану роботу.

Особливе значення має індивідуальна самостійна робота, яка дає можливість отримати відповідну кількість балів за реферативні повідомлення та клінічні дослідження, результати яких представляють на студентських наукових конференціях університету та інших вишів України.

Контролювати виконання СРС необхідно на кожному поточному практичному занятті і обов'язково на підсумковому занятті з модуля, на якому за якість виконання СРС виставляються окремі бали.

У дусі Болонських перетворень кожна навчальна дисципліна, у тому числі й „Офтальмологія”, формується як сукупність тісно пов'язаних між собою змістових модулів. Їх вивчення передбачено протягом семестру. Під змістовим модулем розуміємо логічно завершену частину теоретичного та практичного навчального матеріалу, яка відповідає певному об'єкту вивчення. Змістові модулі формують розділи навчальної дисципліни. Наприклад, змістові модулі „Офтальмологія”:

1. Анатомо-топографічні особливості органа зору. Захворювання додаткового апарату ока.
2. Запальні та дистрофічні захворювання ока.
3. Пошкодження органа зору. Раптова втрата зору.

Кожен модуль складається з: підготовки до практичних занять – теоретична підготовка та опрацювання навичок змістового модуля, підготовки огляду наукової літератури або проведення дослідження (індивідуальна робота) та тем, що виносяться для самостійного опрацювання. Модулі побудовані на основі причинно-наслідкового зв'язку, що пояснює сучасне наукове розуміння

основоположних офтальмологічних категорій. У структуру кожного змістового модуля входить комплект тестових завдань та практичних навичок. Наприклад, у змістовому модулі 1 визначити гостроту зору, поле зору, кольоровий зір, темнову адаптацію, клінічну рефракцію, акомодацию, зміни положення очних яблук в орбіті, сльозопродукцію, прохідність слізних шляхів; у змістовому модулі 2 здійснювати обстеження рогівки та передньої камери за допомогою бічного освітлення, оптичних середовищ у прохідному світлі, визначити війкову чутливість та проводити інтерпретацію стану внутрішньоочного тиску за допомогою тонометра Маклакова, пальпаторно та стану очного дна (диску зорового нерва, сітківки, судин); у змістовому модулі 3 вміти надавати невідкладну допомогу при хімічних, термічних опіках, проникаючих пораненнях, проводити інтерпретацію змін органа зору при запальних захворюваннях, новоутвореннях, пояснювати встановлення групи інвалідності, оволодіти уміннями визначити кут косоокості за Гіршбергом та за допомогою периметра.

Отже, спеціаліст системи охорони здоров'я сьогодні – це вмілий організатор, людина високої культури, широкої ерудиції, здатний на практиці застосувати набуті знання. Він уміє працювати з пацієнтом, прислуховується до думки колег, критично оцінює досягнуте. Для того, щоб виконувати всі ці вимоги, студент повинен глибоко, у повному обсязі опанувати програмний матеріал. Та цього мало. Треба навчитися весь час вдосконалювати свої знання, виробляти навички дослідника, мати широкий тематичний кругозір. Без цього важко орієнтуватися в обсязі знань, яких стає більше в зростаючому потоці медичної інформації. Саме тому процес навчання в університеті дедалі більше спирається на самостійну, близьку до дослідницької, діяльність студентів. Звичайно, не слід, заради Болонського процесу, ліквідувати ті позитивні надбання, яких було досягнуто професорсько-викладацьким складом кафедри офтальмології в минулі роки [5].

Для успішної організації самостійної роботи студенти стоматологічного факультету повинні: регулярно планувати самостійну роботу як різновид пізнавальної діяльності за допомогою причинно-наслідкового зв'язку та методів логіки доказу виділяти суттєве, головне і відкинути однічне, другорядне; мотивувати теоретичні завдання та практичні вправи; адаптуватися до інноваційних методів та методик у самостійному засвоєнні теоретико-прикладних знань; володіти новітніми інформаційними технологіями (мережа Інтернет) та виробляти навички інтелектуальної роботи із спеціалізованою інформацією; бути готовими до відповідальності, керівництва та взаємодії.

Висновок

Реформування вищої медичної освіти згідно з Болонською конвенцією вимагає значного збільшення матеріальних витрат на переоснащення

навчальної бази та корекції практичної сторони навчання, яке б сприяло становленню кваліфікованого фахівця.

Література

1. Болонський процес і система організації практичної підготовки студентів / С.М. Нейко, Л.В. Глушко, М.І. Мізюк [та ін.] // Мед. освіта. – 2007. – № 2. – С. 56-58.
2. Волосовець О.П. Питання якості освіти у контексті впровадження засад Болонської декларації у вищій школі / О.П. Волосовець // Досвід впровадження основних засад Болонського процесу в систему вищої медичної освіти: тези доп. наук.-метод. конфер. – Тернопіль, 2005. – С. 56-58.
3. Зубаренко О.В. Організація самостійної роботи студентів за умов модернізації медичної освіти: матеріали навчально-наукової конференції [“Інтеграція української медичної освіти в європейський та американський медичний простір”] / О.В. Зубаренко, Т.В. Стоєва, О.О. Портнова. – Тернопіль, 2006. – С. 173-174.
4. Медична освіта у світі та в Україні / Ю.В. Поляченко, В.Г. Передерій, О.П. Волосовець [та ін.]: навч. посібник. – К.: Книга-плюс, 2005. – 383 с.
5. Шкроміда М.И. К вопросу о совершенствовании самостоятельной работы студентов по офтальмологии / М.И. Шкроміда, Р.М. Цок, О.В. Киндрат // Офтальмол. ж. – 1991. – № 2. – С. 121-123.

ОПТИМИЗАЦИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ПРИ ИЗУЧЕНИИ КУРСА ОФТАЛЬМОЛОГИИ В КОНТЕКСТЕ БОЛОНСКОЙ ДЕКЛАРАЦИИ

О.М. Панько

Резюме. В статье рассмотрены особенности самостоятельной работы студентов (СРС) при изучении курса офтальмологии в контексте Болонской декларации. Доказано, что СРС при овладении учебной дисциплины является одной из наиболее эффективных форм обучения, благодаря которой студенты лучше усваивают каждый модуль дисциплины. Отмечено роль преподавателя, который помогает студентам преодолеть трудности при выполнении СРС. Проанализированы составляющие этой деятельности, а именно: студенты должны научиться выделять познавательные задачи, выбирать способы их решения, выполнять операции контроля за правильностью решения проблемных ситуаций, совершенствовать навыки реализации теоретических знаний, как на осознанной, так и на интуитивной основе, то есть развивать клиническое мышление.

Ключевые слова: самостоятельная работа студентов, Болонский процесс, офтальмология.

OPTIMIZATION OF INDEPENDENT WORK OF STUDENTS OF STOMATOLOGICAL FACULTY WHILE STUDYING OPHTHALMOLOGY COURSE IN THE CONTEXT OF THE BOLOGNA DECLARATION

О.М. Panko

Abstract. The peculiarities of independent work of students (IWS) while studying ophthalmology course in the context of the Bologna declaration are considered in the article. IWS has proved to be one of the most effective forms of studying while mastering the subject, due to which students master every module of the discipline much better. The role of the teacher who helps students to overcome difficulties in IWS performing is mentioned. The constituents of this activity are analysed, in particular: students must learn how to distinguish cognitive tasks, to choose the methods for their solution, to accomplish the operations of control over the correctness of dealing with problem situations, to perfect skills in use of theoretical knowledge, both on the perceived and on the intuitional basis, id est to develop a clinical mode of thinking.

Key words: students' self-study, Bologna, ophthalmology.

SHEE "National Medical University"(Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 233-235

Надійшла до редакції 18.10.2013 року

Поради лікарю

УДК 614.253:618:347

И.М. Лузанова

К ВОПРОСУ О ЮРИДИЧЕСКОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

Оренбургская государственная медицинская академия, Россия

Резюме. В статье наведены основные причины медико-юридических конфликтов и проведен их анализ. Приведены советы и рекомендации врачам акушерам-гинекологам для снижения риска привлечения к юридической ответственности.

Ключевые слова: медико-юридический конфликт, юридическая ответственность, акушерско-гинекологическая служба.

Вопросы охраны материнства и детства занимают важное место в социальной политике государства. В связи с этим общественное внимание к акушерско-гинекологической службе возрастает. Вопросы оценки уровня и эффективности медицинской помощи беспокоят не только клиницистов и организаторов здравоохранения. К сожалению, деятельность врачей по оказанию медицинской помощи в последнее время все больше теряет в общественном сознании ореол «высокого служения человеку» и вызывает множество претензий со стороны пациентов и их родственников. К медицинским работникам предъявляются все более высокие профессиональные, морально-этические и правовые требования. Усиливается такая форма общественного контроля качества медицинских услуг, при которой пациенты, не удовлетворенные оказанной им помощью, обращаются за разрешением конфликтов в правоохранительные органы и в суд. Большую обеспокоенность увеличением количества юридических конфликтов высказывают и врачи. Основной вопрос, который задают автору при обучающих семинарах: «Как снизить риск профессиональной ответственности?». По данным зарубежных авторов, 76,3 % акушеров-гинекологов имели, по крайней мере, один иск в своей карьере. Доля экспертиз акушерско-гинекологического профиля составляет, по данным различных авторов, от 15 до 41 %, что ставит специальность на одно из первых мест профессионального риска юридической ответственности. По-видимому, это связано с высокой социальной и психологической значимостью результата медицинской помощи для репродуктивного здоровья женщины и здоровья новорожденного, значительной интенсивностью оказания помощи, высокими нагрузками на врача, не всегда оправданными ожиданиями благоприятного исхода беременности при наличии осложнений анамнеза и течения беременности в сочетании с неадекватным информированием пациентки о прогнозе течения беременности и родов.

Нами было проведено социологическое исследование среди 160 врачей акушеров-

гинекологов. При анализе ответов выяснилось, что более 70% врачей сталкивалось с предъявлением пациентами или их родственниками претензий в различной форме (устное высказывание, жалоба в органы управления здравоохранением, заявление в прокуратуру или предъявление иска). При этом в 15 % случаев конфликт разрешался правоохранительными органами или судом. В целом наибольшее количество претензий было предъявлено врачам первой и второй квалификационных категорий, а с разрешением конфликта в правоохранительных органах и суде встречались чаще врачи первой и высшей категорий. Около 20 % врачей признали, что в их практике встречались летальные исходы, обусловленные ненадлежащими действиями, среди них наибольшее количество врачей 40-49 лет с первой и высшей категориями. Как показало анкетирование, причинами юридических конфликтов респонденты считали неблагоприятный исход медицинского вмешательства (21 %), недостаточную оснащенность медицинского учреждения (18 %), желание пациента получить материальную выгоду (14 %), 5% указало на психоэмоциональные особенности личности пациента как причину конфликта, а 4% опрошенных врачей - на индукцию жалобы (иска) третьими лицами. Остальные 22 % затруднились дать ответ на данный вопрос. Заслуживает внимания тот факт, что ни один из опрошенных врачей не указал причиной жалобы нарушение этико-правовых норм медицинским персоналом. Между тем и по нашим данным, и по данным литературы именно эти нарушения являются «катализатором» конфликта.

Результаты исследования и их обсуждение. Наш анализ непосредственных причин медико-юридических конфликтов с участием акушеров-гинекологов показал (данные 32 экспертиз по гражданским и уголовным делам), что 48,8% обращений связаны со смертью пациентки или ребенка при оказании медицинской помощи, 12,1% - с причинением вреда здоровью легкой степени, 14% - средней и 7,7% - тяжелой степени. 17,7% обращений подано пациентами, неудовлетворен-

ними качеством оказанной медицинской помощи при отсутствии вреда здоровью.

По данным зарубежных авторов, основной причиной предъявления исков по поводу оказания акушерско-гинекологической помощи является рождение детей с неврологическими нарушениями, которые обусловлены: родовой травмой; длительным безводным периодом; патологией (обвитием) пуповины; преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты; внутриутробной инфекцией. Важным является тот факт, что невыполненное кесарево сечение намного чаще указывается пациентками как основание, по их мнению, неблагоприятного исхода, чем неудовлетворительное родоразрешение через естественные родовые пути (31 % против 3 %).

Проведя анализ 70 историй родов, завершившихся интра- и ранней неонатальной смертью новорожденного, полученных методом случайной выборки, мы выявили шесть случаев, в которых по патолого-анатомическому диагнозу причиной смерти указывалась родовая травма (8,5 %). По данным актов ведомственной экспертизы все эти случаи смерти были предотвратимыми, дефекты оказания медицинской помощи выявлены во всех историях родов. Ведущими дефектами являлись: недооценка перинатального риска, неадекватное ведение родов с аномалиями родовой деятельности, ненадлежащее наблюдение за состоянием плода в родах, несвоевременное оперативное родоразрешение.

При изучении 32 судебно-медицинских экспертиз, назначенных по делам, связанным с оказанием акушерско-гинекологической помощи в Оренбургской области выяснилось, что пациентки предъявляли претензии по неблагоприятным исходам родов для плода и новорожденного в 17 случаях, из них в шести причиной неблагоприятного исхода была родовая травма, и лишь в одном из них не выявлена связь исхода с ненадлежащими действиями врача. В пяти случаях имелась прямая связь исхода с дефектами оказания акушерской помощи, что послужило основанием для признания вины врачей в суде. Средняя стоимость исков в США, связанных с неврологическими нарушениями у новорожденного, составила 1150000 долларов (2011, ACOG). По нашим данным, наблюдается увеличение стоимости исков до 500 тысяч – 2 млн рублей в среднем, стали встречаться исковые требования «пожизненных выплат». Могут ли неврологические осложнения, особенно связанные с родовой травмой, априори считаться результатом дефекта оказания медицинской помощи? В национальном руководстве по акушерству указаны предрасполагающие факторы внутричерепных кровоизлияний как одного из последствий родовой травмы: это стремительные роды, преждевременные роды, большая масса тела плода, несоответствие размеров головки плода и таза, слабость родовых сил, затяжные роды, обвитие пуповины, оказание «чрезмерных» акушерских пособий, тазовое предлежание пло-

да» [1]. Даже если обратиться к причинам, предрасполагающим к внутричерепным кровоизлияниям, становится понятным, что не только дефекты оказания помощи являются основанием возникновения данной патологии родов [2]. Поиск данных показал недостаточную освещенность проблемы в медицинской литературе. Специальных обобщающих работ на эту тему мало.

Родовой травматизм по критериям оценки качества оказания медицинской помощи относится к управляемой акушерской патологии и характеризует качество родовспоможения. Поэтому, выбрав роды через естественные родовые пути, врач должен будет доказать, что метод родоразрешения не повлиял бы на исход родов, и что все необходимое было сделано для благополучного исхода родов. Осложняет доказывание и трудность установления причинно-следственной связи ненадлежащей помощи и исхода в акушерско-гинекологической практике. Особенно вызывает тревогу тот факт, что косвенная причинно-следственная связь неблагоприятного исхода становится юридически значимой в оценке судьями как элемента состава гражданского правонарушения. Между тем на неблагоприятный исход медицинской помощи чаще влияют не один «грубый» или «основной» дефект, а совокупность объективных и субъективных факторов, в том числе нескольких дефектов, реализация которых вызвала в конечном итоге тот вред жизни и здоровью, который явился основанием иска [3].

Наши исследования показывают, что совокупные производные дефекты, из которых с вероятностью, но не необходимостью вытекают последующие дефекты, в три раза превышают количество основных дефектов, состоящих в прямой причинно-следственной связи. В этих условиях признание косвенной причинной связи увеличивает риск для юридических лиц, задействованных в оказании медицинской помощи, быть привлеченными к гражданско-правовой ответственности и, наоборот, затрудняют выявление конкретного лица – субъекта преступления как обязательного элемента состава.

Давая рекомендации врачам, как же уменьшить риски юридической ответственности, следует обратить их внимание на следующие моменты.

Риск юридической ответственности возрастает в случаях, когда:

1) медицинская помощь оказывается для ликвидации вреда, причиненного немедицинскими вмешательствами (травма – прерывание беременности). В этих условиях у причинителя вреда, вызвавшего необходимость оказания медицинской помощи, появляется соблазн обвинить врачей в конечном неблагоприятном исходе;

2) медицинское вмешательство оказывается в условиях наличия объективных факторов, ухудшающих условия ОМП (разрыв матки при вагинальных родах с рубцом на матке, травма плода при тазовом предлежании, акушерские пособия при дистонии плечиков, травмы при кесаревом

сечении, выполненном в интересах плода, отказ от кесарева сечения при настойчивых просьбах женщины т.д.). Исход, который врачи считают допустимым и оправданным с учетом тяжести случая, пациентом воспринимается как не соответствующий целям ОМП и, соответственно, «дефектный»;

3) на разных этапах ОМП были коммуникативные проблемы с пациентом или родственниками;

4) предшествующее течение болезни (беременности) не содержало указания на неблагоприятный исход, а врач не дал надлежащие разъяснения в процессе лечения и после него, особенно с выражением сочувствия;

5) медицинская помощь оказывалась несколькими медицинскими организациями и/или врачами.

Несколько советов, как снизить риск привлечения к юридической ответственности:

1. Установить хороший контакт с пациентом и его родственниками.
2. Тщательно оформлять информированное согласие и отказ от медицинского вмешательства.

3. Фиксировать в медицинской документации все субъективные особенности поведения пациента, связанные с несоблюдением лечебного режима.
4. Оформлять записи медицинской документации таким образом, чтобы другой специалист, возможно, рецензирующий ход лечебно-диагностического процесса, пришел к таким же выводам в отношении ОМП, как и Вы.
5. Не пренебрегать помощью коллег, но помнить, что ответственность за результат лечения несет лечащий врач.

Література

1. Акушерство: национальное руководство / [Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1200 с.
2. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных: острый период и поздние осложнения/А.Ю. Ратнер. – М: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 368 с.
3. Сергеев Ю.Д. Неблагоприятный исход оказания медицинской помощи / Ю.Д. Сергеев, С.В. Ерофеев. – Москва, Иваново, 2001. – 251 с.

ПИТАННЯ ПРО ЮРИДИЧНУ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ

І.М. Лузанова

Резюме. У статті наведені основні причини медико-юридичних конфліктів і проведено їх аналіз. Наведено поради та рекомендації лікарям акушерам-гінекологам для зниження ризику притягнення до юридичної відповідальності.

Ключові слова: медико-юридичний конфлікт, юридична відповідальність, акушерсько-гінекологічна служба.

Оренбурзька державна медична академія, Росія

QUESTION OF LEGAL LIABILITY OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS

I.M. Luzanova

Abstract. The paper presents the main reasons for medical and legal conflicts and their analysis. It contains tips and recommendations for obstetrician-gynecologists to reduce their risk of jeopardy.

Key words: medical and legal conflict, legal responsibility, an obstetrician-gynecological service.

State Medical Academy (Orenburg, Russia)

Рецензент – проф. В.Т. Бачинський

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 236-238

Надійшла до редакції 18.10.2013 року

Випадок із практики

УДК 616.712-001.8:340.6

І.Л. Беженар

КОМПРЕСІЙНА МЕХАНІЧНА АСФІКСІЯ ПРИ ДОРОЖНЬО-ТРАНСПОРТНІЙ ПРИГОДІ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Асфіксія при здавленні грудної клітки і живота має свої особливості. Якщо при одночасному здавленні смерть настає відносно швидко, то при неодночасному або бічному здавленні потерпілий вмирає не відразу. Здавлення живота зумовлює зміщення органів черевної порожнини та обмежує рухливість діафрагми,

що призводить до порушення дихання та серцевої діяльності; при здавленні грудної клітки, крім зниження дихання, порушується гемодинаміка в легенях і судинах головного мозку.

Ключові слова: асфіксія, смерть, плями Тардье, екхімотична маска.

Вступ. У квітні 2008 року, приблизно о 00 год 10хв, водій Д., керуючи автомобілем марки «М», рухаючись по вул. Р. у напрямку вул. В. м. Ч., виїхав на смугу зустрічного руху, у результаті чого допустив зіткнення із зустрічним автомобілем марки «В» під керуванням гр. Б. У результаті ДТП останній був затиснений елементами кабіни автомобіля протягом незначного проміжку часу та загинув на місці пригоди.

Під час проведення судово-медичної експертизи трупа гр. Б. виявлено наступне. При зовнішньому дослідженні виявлені пошкодження одягу, а саме: розриви тканини куртки джинсової синьої, у верхній третині лівого рукава по задній поверхні в кількості п'яти, розмірами від 0,3х0,5 см до 1,5х0,5 см на ділянці 5,5х6,5 см, краї розривів нерівні, розволончені, зіставимі. Труп чоловічої статі, правильної тілобудови, задовільного живлення, довжиною тіла 176,0 см. При дослідженні сполучнотканинних оболонок очей виявлені крапкові субкон'юнктивальні крововиливи червоного кольору. У шкірі обличчя, шиї та верхньої третини грудної клітки наявні крапкові дрібно-вогнищеві крововиливи темно-червоного кольору на тлі синюшності та одутловатості. УШКОДЖЕННЯ. Садна чисельні по тильній поверхні правої кисті практично на всій площі, розмірами від 0,8х0,6 см до 4,0х5,0 см, з дном темно-коричневого кольору, розташованим нижче рівня неушкодженої шкіри, неправильно-овальної форми. Аналогічних властивостей садна на задній поверхні лівого плеча в середній третині, овальної форми, розмірами 1,5х1,0 см; по середньопахвовій лінії зліва в проекції 5-го ребра, розмірами 3,5х2,5 см; по середньоключичній лінії зліва в проекції 7-го ребра, розмірами 4,0х6,0 см; група саден у нижній третині лівого передпліччя по ліктювій поверхні, розмірами 1,0х0,2 см, 0,2х0,8 см, 0,3х1,5 см; 0,3х2,2 см; група саден на передній поверхні лівого колінного згину, розмірами 1,0х3,5 см, 0,8х3,0 см, 0,4х2,0 см, 0,5х1,5 см, 0,8х0,6 см; у верхній третині лівої гомілки на передньозовнішній поверхні, розмірами 0,6х2,5

см; на внутрішній поверхні правого колінного згину, в кількості трьох, розмірами 0,3х2,5 см, 0,4х1,2 см, 0,4х0,6 см. Рана у слизовій оболонці верхньої губи справа, з нерівними, зіставимими краями, з міжтканинними перегородками в її кінцях, розмірами 0,2х0,5 см.

При внутрішньому дослідженні: легені на дотик емфізематозні, під плеврою легень відмічаються чисельні, крапкові темно-червоні крововиливи, з чіткими краями, особливо виражені на їх діафрагмальних поверхнях (плями Тардье). Тканина легень на розрізах повнокровна, яскраво-червона, емфізематозна, з масивними ділянками зливних крововиливів. З поверхні усіх розрізів, без натискання, стікає значна кількість пінистої, кров'янистої рідини. Наявні крапкові крововиливи під епікард лівого шлуночка серця по ходу вінцевих артерій. Відмічається переповнення кров'ю правої половини серця та порожнистих вен порівняно з лівою половиною серця та артеріями. У порожнинах серця та великих кровоносних судин кров рідка, темно-червона. Відмічається повнокров'я паренхіматозних органів, проте селезінка малокровна, блідо-вишневого кольору, пульпа не дає зсрібка. УШКОДЖЕННЯ. У наявності три продольних розриви капсули та тканини печінки по діафрагмальній поверхні правої її частки, краї розриву нерівні, зіставимі: перший верхній, розмірами 3,5х0,5 см та глибиною до 0,2 см; наступний розрив знаходиться дещо нижче, розмірами 0,5х7,5 см та глибиною до 0,3 см; нижній, розмірами 0,5х6,0 см глибиною до 0,2 см. По задній поверхні обох легень наявні масивні темно-червоного кольору крововиливи на ділянці справа 12,5х9,5 см та глибиною до 2 см, зліва 11,5х10,5 см та глибиною до 2,5 см.

Під час проведення судово-гістологічного дослідження шматочків внутрішніх органів виявлено: головний мозок – нерівномірне кровонаповнення судин, стаз у капілярах, діapedезні крововиливи, периваскулярний, перичелюлярний набряк; міокард – набряк строми, парез, повнокров'я вен, малокров'я артерій, оксифілія міокардіоцитів;

легені – парез, повнокров'я судин, капілярів міжальвеолярних перегородок, стаз у капілярах, діапедезні і вогнищеві крововиливи, набряк, вогнищева емфізема, розриви міжальвеолярних перегородок; печінка – розширення, повнокров'я судин; нирка - повнокров'я судин, стаз у капілярах.

ПІДСУМКИ. На основі даних судово-медичної експертизи трупа гр. Б., даних додаткових методів дослідження, відомих обставин справи, можна дійти наступного: смерть гр. Б. настала від компресійної механічної асфіксії внаслідок стискання грудної клітки та живота в передньо-задньому напрямку, про що свідчать дані автопсії: наявність вказаних вище тілесних ушкоджень, субкон'юнктивальних крововиливів очей, «екхіматичної маски», масивних крововиливів темно-червоного кольору в тканину легень, кармінний (яскраво-червоний) набряк легень, крапкові темно-червоні крововиливи під плеврою легень та епікардом лівого шлуночка серця (плями Тардьє), малокров'я селезінки на тлі повнокров'я внутрішніх органів, рідкий стан крові в порожнинах серця та великих кровоносних суди-

нах, набряк та емфізема легень. Судово-гістологічні дані: повнокров'я, набряк, емфізема, ателектази легень; розриви міжальвеолярних перегородок; набряк головного мозку (1-4).

Висновок

При компресійній механічній асфіксії, яка виникає в результаті дорожньо-транспортної пригоди з подальшим здавленням між елементами кабіни автомобіля, смерть настає не відразу, а через деякий проміжок часу фактично, при свідомості потерпілого.

Література

1. Судова медицина / А.А. Бабанін, В.Д. Мішалов, О.В. Біловицький, О.Ю. Скребкова. – Сімферополь: НАТА, 2012. – 580 с.
2. Хохлов В. Судебная медицина / В. Хохлов. – Смоленск: ОАО «Знак почета», 2010. – 993 с.
3. Особливості судово-медичного дослідження трупа при окремих видах смерті: навчально-методичний посібник / О.Ф. Кулик, В.Т. Бачинський, І.Г. Савка, О.Я. Ванчуляк. – Чернівці: БДМА, 2005. – 211 с.
4. Концевич І.О. Судова медицина / І.О. Концевич, Б.В. Михайличенко. – К.: МП “Леся”, 1997. – 656 с.

КОМПРЕССИОННАЯ МЕХАНИЧЕСКАЯ АСФИКСИЯ ПРИ ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНОМ ПРОИСШЕСТВИИ

И.Л. Беженарь

Резюме. Асфиксия при сдавлении груди и живота имеет свои особенности. Если при одновременном сдавлении смерти наступает относительно быстро, то при неодновременном или боковом сдавлении пострадавший умирает не сразу. Сдавление живота обуславливает смещение органов брюшной полости и ограничивает подвижность диафрагмы, что приводит к нарушению дыхания и сердечной деятельности; при сдавлении грудной клетки, помимо снижения дыхания, нарушается гемодинамика в легких и сосудах головного мозга.

Ключевые слова: асфиксия, смерть, пятна Тардьє, экхимотическая маска.

COMPRESSIVE MECHANICAL ASPHYXIA AT ROAD TRAFFIC ACCIDENT

I.L. Bezhenar

Abstract. Asphyxia at the compression of the chest and abdomen has its own characteristics. When both are squeezed simultaneously, death occurs relatively quickly, while at nonsimultaneous or a side squeezing the victim does not die immediately. Compression of the abdomen causes the displacement of the abdominal cavity and restricts the mobility of the diaphragm, leading to respiratory failure and cardiac activity, with compression of the chest, in addition to reducing breathing, hemodynamics in the lungs and blood vessels of the brain gets disturbed.

Key words: asphyxia, death, Tardieu's spots, ecchymotic mask

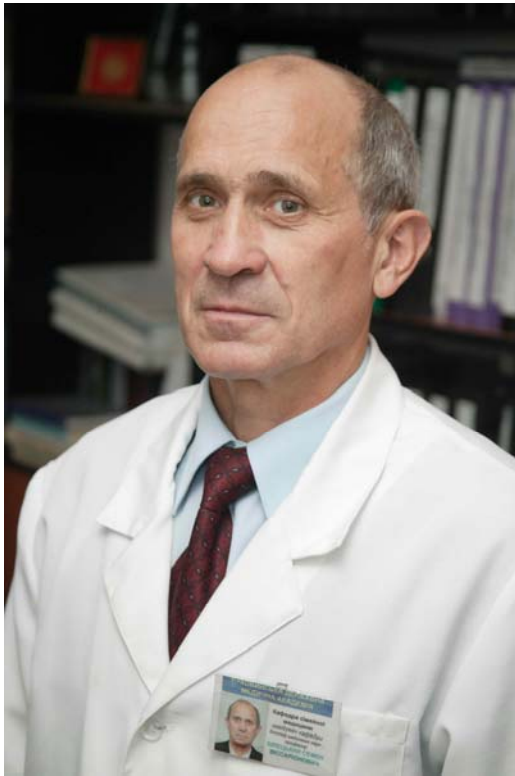
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 239-240

Надійшла до редакції 20.11.2013 року

Ювілеї



БІЛЕЦЬКИЙ СЕМЕН ВІССАРІОНОВИЧ

(до 70-річчя з дня народження)

10 листопада 2013 року відзначав славетний ювілей завідувач кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Семен Віссаріонович Білецький.

Народився Семен Віссаріонович на Буковині в с. Опришани (Дубівка) Глибоцького району 10 листопада 1943 року в багатодітній селянській родині Віссаріона Семеновича та Зіновії Петрівни Білецьких.

Після закінчення середньої школи рік працював обліковцем польової бригади. У 1961 році вступив до Чернівецького державного медичного інституту. За час навчання в інституті з 1962 по 1965 рр. служив у лавах Радянської Армії в Угорській Народній Республіці. Повернувшись зі служби, С.В.Білецький продовжував успішно навчатись, поєднуючи навчання із роботою фельдшера швидкої медичної допомоги.

У 1970 році після закінчення з відзнакою Чернівецького державного медичного інституту Семен Віссаріонович вченою радою інституту був рекомендований на наукову роботу. Навчаючись у 1970-1972 рр. у клінічній ординатурі на кафедрі госпітальної терапії, а в наступному, з 1972 року, працюючи асистентом цієї кафедри, С.В.Білецький під керівництвом завідувача кафедри професора О.О.Волошука наполегливо працює над проблемою гепатитів та цирозів печінки. Результатом цієї роботи був успішний захист у 1975 році кандидатської дисертації за темою «Експериментальне та клінічне обґрунтування

оксигенотерапії гепатитів та цирозу печінки». Це була одна з перших робіт, присвячена розробці нового на той час методу лікування гострих та хронічних дифузних уражень печінки – гіпербарооксигенотерапії.

Не припиняючи наукового пошуку, працюючи асистентом кафедри госпітальної терапії, а з 1991 року – асистентом кафедри пропедевтичної терапії, Семен Віссаріонович за консультування професора А.І. Гоженка розробляє кардіологічну тематику й у 1994 році захищає докторську дисертацію за темою «Кардіоренальні механізми адаптації в нормі та при ішемічній хворобі серця».

Семен Віссаріонович є одним із засновників реабілітації хворих на інфаркт міокарда на Буковині, у тому числі із застосуванням ранніх фізичних та гіпоксично-гіперкапнічних тренувань за рецептом карстової печери «Попелюшка». Ця печера унікальна своїм гіпоксично-гіперкапнічним газовим середовищем із зростанням вмісту вуглекислого газу від входу до більш віддалених районів та зниженням концентрації кисню. Професор С.В.Білецький та його учні проводили медико-біологічні дослідження в печері «Попелюшка» з 1988 року. Ними встановлено, що циклічні тренування в печері позитивно впливають на вегетативну нервову систему, покращують функціонування серцево-судинної, дихальної, травної систем, збільшують кількість функціонуючих капілярів у серцевому м'язі, підвищують активність антиоксидантних систем організму, стимулюють кістковомозкове кровотворення,

що може бути використано для лікування та реабілітації ряду функціональних та органічних захворювань серцево-судинної системи, інших органів та систем, імунодефіцитних станів, анемії тощо.

У 1995 році С.В.Білецький обирається на посаду доцента, а в 1996 році призначається на посаду професора кафедри госпітальної терапії № 2, лікувальної фізкультури та спортивної медицини. У 2001 році після присвоєння вченого звання професора Семен Віссаріонович Білецький призначається на посаду завідувача новоствореної кафедри сімейної медицини, з якою і пов'язана його подальша доля.

Високоінтелектуальна наукова та доброзичлива атмосфера на кафедрі, очолюваній професором С.В.Білецьким, сприяла подальшому розвитку та самовдосконаленню таланту кожної особистості колективу. Народна мудрість стверджує: «Щоб дістатися джерела, треба пливати проти течії». І він, як справжній керманіч, не тільки «плив» сам, але й повів за собою людей, котрі йому повірили і підтримують його і понині.

Створення кафедри сімейної медицини вимагало залучення для навчально-методичного процесу, наукової та лікувальної роботи декількох лікувальних закладів, об'єднання в роботі багатьох суміжних спеціальностей, що безумовно вдалося Семену Віссаріоновичу. Він як ніхто інший розумів, що майбутнє належить медицині профілактичній і був певен, що сімейна медицина є першочерговим напрямком реорганізації системи надання медичної допомоги населенню України.

Мультидисциплінарний підхід на рівні кафедри дав змогу уніфікувати навчальний процес, виробити командний підхід та єдину ідеологію при підготовці спеціалістів сімейної медицини. Для координації та уніфікації навчального процесу з викладання навчальних дисциплін на суміжних кафедрах, за активної участі професора С.В.Білецького, у 2003 р. створено предметну методичну комісію із сімейної медицини, до складу якої увійшли представники кафедри сімейної медицини та основних суміжних кафедр.

За ініціативи професора С.В.Білецького у 2012 році на базі амбулаторії загальної практики-сімейної медицини (АЗПСМ) с. Коровія Глибочького району Чернівецької області створено навчально-практичний центр первинної медико-санітарної допомоги (НПЦ ПМСД) Буковинського державного медичного університету, а у 2013 році – також і на базі АЗПСМ с. Бояни Новоселицького району Чернівецької області.

Підвищенню кваліфікації сімейних лікарів сприяє створена у 2006 році, за активної участі професора С.В.Білецького, Асоціація сімейних лікарів Чернівецької області, на науково-практичних конференціях якої розглядаються найбільш актуальні питання сімейної медицини і яка нараховує на сьогодні понад 350 членів з усіх районів області та м.Чернівці. Авторитетну думку професора С.В.Білецького враховує і Україн-

ська Асоціація сімейної медицини, до складу Правління якої входить Семен Віссаріонович.

Будучи молодим душою, сьогодні ювіляру активно із молодечею завзятістю продовжує працювати і щоденно проводить заняття з найвибагливішою аудиторією – лікарями-слухачами вищої кваліфікаційної категорії зі спеціальностей «загальна практика-сімейна медицина», «кардіологія», «функціональна діагностика». Він є членом атестаційної комісії сімейних лікарів Департаменту охорони здоров'я та цивільного захисту населення Чернівецької обласної державної адміністрації.

Професора С.В.Білецького неодноразово включали до складу мультидисциплінарних робочих груп МОЗ України, зокрема і для участі в розробці Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST.

Із самого початку існування кафедри сімейної медицини Семен Віссаріонович започаткував перспективний та актуальний науковий напрямок: вивчення метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію, чому і була присвячена перша науково-дослідна робота (НДР) кафедри сімейної медицини «Комплексна діагностика метаболічних порушень, стану гемодинаміки і вегетативного гомеостазу у хворих на гіпертонічну хворобу різного віку і статі та в поєднанні з цукровим діабетом II типу, диференційоване лікування і профілактика» (2003-2007 рр.). Подальший науковий пошук складних багатограних патогенетичних механізмів виникнення та прогресування артеріальної гіпертензії, розробка диференційованих підходів до її лікування знайшли своє відображення в наступній НДР кафедри сімейної медицини «Гемодинамічні, метаболічні та генетичні аспекти лікування хворих на артеріальну гіпертензію із застосуванням антагоністів кальцію, інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II, β -адреноблокаторів» (2008-2012 рр.). Сьогодні колектив кафедри під керівництвом професора С.В.Білецького працює над НДР «Гемодинамічні, метаболічні, генетичні особливості артеріальної гіпертензії у поєднанні з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом типу 2: ефективність комбінованої антигіпертензивної, метаболітотропної та вазоактивної терапії на стаціонарному і амбулаторному етапах лікування» (2013-2017 рр.). Ми впевнені, що науковий напрямок щодо вивчення та корекції метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію, який започатковано й успішно розвивається на кафедрі сімейної медицини за професіоналізмом та практичною значимістю згодом із гордістю носитиме назву наукової школи професора С.В.Білецького.

Семен Віссаріонович – автор та співавтор понад 320 наукових та навчально-методичних праць, трьох інформаційних листів, семи авторських свідочств на винаходи, п'яти нововведень,

трьох монографій, шести навчально-методичних посібників, одного підручника.

Під керівництвом професора С.В.Білецького захищено шість кандидатських дисертацій (Бобилев О.В., Каленюк В.І., Сирота В.Є., Демешко М.І., Казанцева Т.В., Петринич О.А.), три науково-кваліфікаційні роботи на здобуття освітньо-кваліфікаційного рівня «магістр медицини» (Зорій І.А., Мікулець Л.В., Ковальчук Л.Ю.), дві науково-кваліфікаційні роботи на здобуття освітньо-кваліфікаційного рівня «магістр» зі спеціальності «сестринська справа» (Боднарюк Л.В., Марчук Я.М.), підготовлено шість клінічних ординаторів зі спеціальності «загальна практика-сімейна медицина» (Петринич О.А., Костреюк Л.В., Кеца В.І., Давидова В.М., Флюндра І.Г., Бондар Ю.М.).

Співробітники, учні, лікарі-інтерни, лікарі-слухачі, студенти, практичні лікарі говорять про Семена Віссаріоновича як про талановитого педагога, високопорядну людину, доброзичливого

до оточуючих. Йому притаманна висока відповідальність щодо виконання різних розділів роботи з хворими. Семен Віссаріонович щиро передає учням свій лікарський досвід, виховуючи не тільки професійну майстерність, але й високі морально-етичні якості.

Багатогранна діяльність Семена Віссаріоновича – яскравий приклад служіння людям, жертвового життя науковця, вченого, лікаря, громадянина. Ми одногослосно стверджуємо, що сімдесятирічний ювілей – це початок нового етапу в науковій і творчій діяльності Семена Віссаріоновича Білецького, адже він завжди відкритий для нових знань, сучасних досягнень науки і техніки.

Щиро вітаємо Семена Віссаріоновича, віддаємо шану його людським якостям і видатним професійним здібностям, бажаємо довгих років плідного життя, досягнення нових наукових вершин, талановитих учнів, щастя та успіху!

*Колектив кафедри сімейної медицини Буковинського
державного медичного університету
Асоціація сімейних лікарів Чернівецької області*

*Редакційна колегія журналу приєднується до привітань і зичить ювіляру
міцного здоров'я, творчого натхнення, наснаги і довголіття!*

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ РУКОПИСІВ, ЩО НАПРАВЛЯЮТЬСЯ ДО ЖУРНАЛУ “БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК”

Редакція журналу “Буковинський медичний вісник” приймає до друку рукописи, що оформлені з урахуванням “Єдиних вимог до рукописів, представлених у біомедичні журнали”, складених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (жовтень, 2007р.) які ґрунтуються на сучасних підходах доказової медицини.

У журнали “Буковинський медичний вісник” публікуються статті з клінічної та експериментальної медицини, що містять нові дані. Редакція не розглядає робіт, результати яких вже опубліковані чи описані в статтях, представлених чи прийнятих для опублікування в інших виданнях, як вітчизняних, так і зарубіжних.

При направленні статті до редакції необхідно керуватися наступними правилами:

1. Стаття має бути надрукована через 1,5 інтервала на листі формату А4 (210 X 297 мм) у двох примірниках. Розміри полів: верхнє – 20 мм, нижнє – 20 мм, лівє – 30 мм, правє – 15 мм. При наборі на комп'ютері використовується шрифт Times New Roman Cug розміром 14 пунктів, чорного кольору, вирівнювання по ширині. Перший рядок абзацу – відступ на 15 мм. Електронна версія подається на 3,5 дюймовій дискеті (або диску CD-R/CD-RW). Редакція переконливо просить перевіряти електронну версію статті на наявність комп'ютерних вірусів.
2. Стаття візується керівником установи, до неї додається супровідний лист на бланку закладу, який направляє статтю, акт експертизи чи висновок експертної комісії, заключення про проведення біоетичної експертизи. На останній сторінці тексту повинні бути власноручні підписи всіх авторів, прізвище, ім'я, по батькові, поштова адреса, номери телефонів (службовий, мобільний, домашній) автора, з яким редакція має спілкуватися.
3. Статтю викладати за наступною схемою:

УДК

Ініціали та прізвище автора (авторів)

НАЗВА СТАТТІ (ВЕЛИКИМИ ЛІТЕРАМИ)

Назва установи, де виконана робота (місто, де розташована установа). У тому випадку, якщо автори статті працюють у різних установах, необхідно з допомогою міток співвіднести кожного автора з його установою.

Резюме. Текст – мовою оригіналу статті.

Ключові слова: текст (не більше 5 слів) – мовою оригіналу статті.

Вступ. Текст.

Мета дослідження. Текст.

Матеріал і методи. Текст.

Результати дослідження та їх обговорення. Текст.

Висновки (висновок). Текст.

Перспективи подальших досліджень. Текст.

Література

НАЗВА СТАТТІ (ВЕЛИКИМИ ЛІТЕРАМИ) (АНГЛІЙСЬКОЮ МОВОЮ)

Ініціали та прізвище автора(ів) (англійською мовою)

Abstract. Резюме (англійською мовою).

Key words: ключові слова (англійською мовою).

Назва установи, де виконана робота (місто, де розташована установа) (англійською мовою).

НАЗВА СТАТТІ (ВЕЛИКИМИ ЛІТЕРАМИ) (РОСІЙСЬКОЮ МОВОЮ)

Ініціали та прізвище автора(ів) (російською мовою)

Резюме (російською мовою).

Ключевые слова: (російською мовою).

Назва установи, де виконана робота (місто, де розташована установа) (російською мовою).

Якщо текст статті набраний російською мовою – резюме на українській та англійській, якщо англійською – резюме на українській та російській мовах. Тексти резюме мають бути автентичними.

4. Обсяг оригінальної роботи не повинен перевищувати 9 с. машинописного тексту, заміток з практики – 3 с., лекцій – 10 с., огляду літератури – 20 с., рецензій та хроніки – 3 с.
5. У тексті статті не потрібно повторювати дані таблиць. Для набору тексту використовувати текстовий редактор Word 97/2000/XP/2003. Набирати шрифтом Times New Roman Cug (14) з міжрядковим інтервалом 1.5. Для формул використовувати вбудований у Word для Windows редактор формул. На диску/дискеті текст записувати окремим файлом під іменем «прізвище першого автора статті.doc».
6. Для набору таблиць використовувати текстовий редактор Word 97/2000/XP/2003. Потрібно слідкувати за шириною таблиці (книжковий формат – 16 см, альбомний формат – 22см). Для заповнення таблиці користуватися кеглем 10. На диску/дискеті таблиці представити окремим файлом під іменем

- tabl.doc*. Вони повинні бути компактними, мати номер (якщо таблиць 2 і більше), назву. **Скорочення в назві таблиць не дозволяються.** Цифровий матеріал подається із статистичною обробкою. Зазначається кількість досліджених об'єктів у кожній групі, одиниці вимірювання. Фототаблиці не приймаються.
7. Особливу увагу необхідно звернути на скорочення. Загальноприйняті аббревіатури (ЕКГ, ЕЕГ, ЕМГ, УЗД, ТТГ, ЛГ, ФСГ, ІФР-1 і т.ін.) розшифровки не потребують. Способи уведення препаратів (в/в, в/м, п/ш) скорочуються. Всі інші назви при першій згадці мають розшифровуватися.
 8. Обсяг графічного матеріалу має бути мінімальним. Ілюстрації не мають відтворювати дані таблиць. Всі ілюстрації виключно двовимірні, чорно-білі. Вони не повинні займати загалом більше двох сторінок. Нумеруються арабськими цифрами в порядку їх появи в тексті, наприклад, рис. 1, рис.2 і т.д. Ілюстрації подаються на окремих аркушах. На звороті ставиться підпис, прізвище автора та назва статті, позначаються «верх» і «низ». Фотографії повинні бути контрастними та чіткими, розміром не ширше 11 см. На електронних мікрофотографіях рекомендується показати масштабний відрізок. Електронний варіант ілюстрацій подається у форматах JPEG, TIFF, BMP, CDR, XLS. Якщо ілюстрації раніше вже публікувалися, треба вказати оригінальне джерело і представити письмовий дозвіл на їх відтворення від власника права на публікацію. Підписи до ілюстрацій необхідно подавати на окремому аркуші, вказуючи їх номери. У підписах до фотографій мікропрепаратів необхідно вказувати збільшення об'єктива та окуляра, метод забарвлення зрізів. У тексті місце таблиці й рисунка потрібно помітити стрілкою на лівому полі з позначенням над стрілкою номера таблиці або рисунка.
 9. У розділі "Матеріал і методи" повинна бути ясно і чітко описана організація проведення даного дослідження (дизайн). Вказується варіант дослідження, одномоментне (поперечне), поздовжнє (проспективне або ретроспективне дослідження випадок-контроль). Повинні бути описані критерії включення в дослідження і виключення з нього (а не просто вказувати діагноз). Обов'язково зазначити наявність чи відсутність рандомізації (із вказанням методики) при розподілі пацієнтів по групах, а також про наявність чи відсутність маскування ("осліплення") при використанні плацебо і лікарського препарату в клінічних випробуваннях. У цьому розділі необхідно детально описати використану апаратуру і діагностичну техніку з вказанням її основної технічної характеристики і виробника, а також назву комерційних наборів для гормонального і біохімічного дослідження з наведенням їх виробника та нормальних показників для окремих параметрів. При використанні загальноприйнятих методів дослідження на них необхідно навести відповідні посилання з літератури. Слід вказати точні міжнародні назви всіх використаних ліків і хімічних речовин, дози і способи використання (шляхи уведення). Якщо в статті йдеться про описання обстеження на людині, необхідно вказати, чи відповідала процедура стандартам етичного комітету, що несе відповідальність за цей фрагмент роботи, або Гельсінської декларації 1975 р. та її перегляд 1983 р. В експериментальних працях необхідно вказати вид і кількість використаних тварин, а також які застосовувалися методи знеболення та умертвіння тварин суворо відповідно до "Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин".
 10. Опис процедури статистичного аналізу є невід'ємним компонентом розділу "Матеріал і методи". Обов'язково вказувати прийнятий у даному дослідженні критичний рівень значимості "р" (наприклад, "критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05"). У кожному конкретному випадку вказується фактична величина допустимого рівня значимості "р" для використаного статистичного критерію (а не просто "р<0,05" або "р >0,05"). Крім того, необхідно вказати конкретні значення отриманих статистичних критеріїв (наприклад, критерій $\chi^2 = 12,3$; число ступенів свободи $df=2$, $p= 0,0001$). Необхідно дати визначення всім використаним статистичним термінам, скороченням і символічним позначенням. Наприклад: М – вибіркове середнє, m (SEM) – похибка середнього, STD – вибіркове стандартне відхилення, р – досягнутий рівень значимості. При використанні виразів на зразок $M \pm m$ необхідно вказати значення кожного із символів, а також об'єм вибірки (n). Середні величини не слід наводити точніше, ніж на один десятичний знак порівняно з вихідними даними, середньоквадратичне відхилення та похибку середнього - ще на один знак точніше. Якщо аналіз даних проводиться з використанням статистичного пакета програм, то необхідно вказати назву цього пакета і його версію.
 11. Грецькі символи (α -, β -, γ - тощо) слід наводити саме так, а не повною назвою букви (альфа-, бета-, гамма- тощо). Імуноглобуліни слід скорочувати латинськими символами – Ig, а не Ig або ІГ; інтерлейкіни, навпаки, потрібно скорочувати українськими літерами – ІЛ, а не ІЛ, як і назви хімічних сполук (НАДФ, а не NADP, цАМФ, а не cAMP, ДНК, а не DNA тощо), за винятком тих, для яких в українській мові не існує аналогів (наприклад, фактори транскрипції, G-білки тощо). Латинські назви генів наводяться курсивом, а білків – прямим шрифтом.
 12. Цитати, наведені в статті, вивіряються і на полях завіряються автором. У посиланні вказується джерело (назва, видання, рік, том, випуск, сторінка).
 13. Автор повинен розмістити в статті всі формули та окремі символи. Виміри наводяться за системою СІ та шкалою Цельсія. Скорочення окремих слів, термінів (крім загальноприйнятих) не допускаються. Не слід використовувати скорочення (аббревіатури) в назві статті, висновках і резюме. Повний

термін, замість якого уводиться скорочення, повинен передувати першому вживанню цього скорочення в тексті (якщо тільки це не стандартна одиниця виміру). Назви ферментів тканинних препаратів, буферів суспензійних середовищ і експериментальних методів не скорочуються. Хімічні елементи і прості неорганічні сполуки слід вказувати хімічними формулами. Назву органічних сполук можна замінити формулами, якщо вони коротші від назви і ясно показують їх структуру. Не допускаються змішані скорочення, в яких поряд з українськими літерами входять символи атома в латинській транскрипції. У таких випадках всю аббревіатуру слід писати або латинськими літерами, або українською без скорочень.

14. Список цитованої літератури наводиться за абеткою в такому порядку: 1) наукові праці, надруковані кирилицею (спочатку українською, а потім іншими мовами); 2) наукові праці, надруковані латиницею. У цій послідовності джерела літератури нумеруються. Цифрові посилання в тексті статті обов'язково повинні збігатися з відповідними номерами списку літератури. Кількість джерел у списку літератури оригінальних статей не повинна перевищувати 10-12, оглядових – 40. Посилання на неопубліковані роботи не рекомендуються. Посилання на літературу в тексті подаються номером (ами) цього джерела в списку та пишуться в квадратних дужках, наприклад, [1, 4, 7]. Список літератури повинен бути складений згідно з вимогами Державного Стандарту 7.1:2006 та вимог ВАКУ України (Бюлетень ВАКУ України. – 2008. – № 3. – С. 8-13). До списку літератури включаються роботи вітчизняних і зарубіжних авторів за останні 5-6 років і тільки в окремих випадках – більш ранні публікації. У лекціях бібліографічні посилання не наводяться. До таких статей додається література, рекомендована з даного питання, розташована в алфавітному порядку без номерів.
15. При опублікуванні перероблених статей вказується дата поступлення переробленого примірника до редакції.
16. Редакція залишає за собою право відхиляти статті, оформлені неналежним чином, редагувати статті, а також змінювати стиль оформлення, що не впливає на зміст. Направлені в редакцію роботи не повертаються. Крім того, редакція може вимагати від автора представити вихідні дані, з використанням яких отримані наведені в статті результати.
17. Рукописи, листи, побажання і зауваження надсилайте за адресою:

**58002, м. Чернівці,
пл. Театральна, 2.
Буковинський державний медичний університет
Редакція журналу
"Буковинський медичний вісник"**

Редколегія

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

<i>Аляви А.Л., Базарова С.А., Джамбекова Г.С., Касьмова Г.М.</i> ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И СПИРОМЕТРИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ L-АРГИНИНОМ.....	3
<i>Абрамова Н.О., Пашковська Н.В.</i> ОСОБЛИВОСТІ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ТЛІ АБДОМІНАЛЬНОГО ОЖИРНІННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД PRO197LEU ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА GRX 1.....	6
<i>Амеліна Т.М.</i> КОНСТЕЛЯЦІЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ – ПІДБІР АДЕКВАТНОЇ ТЕРАПІЇ.....	10
<i>Беседіна А.С.</i> NO-СИНТАЗНА АКТИВНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП.....	13
<i>Бойчук Т.М., Ходоровська А.А., Чернікова Г.М., Чала К.М., Єрмоленко С.Б.</i> ПОЛЯРИЗАЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ ГІСТОЛОГІЧНИХ ЗРІЗІВ ТКАНИН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ТЛІ СТРЕСОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ.....	17
<i>Борченко Н.А., Гулюк А.Г.</i> ЗВ'ЯЗОК МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ (ЗА ДАНИМИ ПАНОРАМНИХ ІНДЕКСІВ) ТА КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ СКЕЛЕТУ (ЗА ДАНИМИ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДЕНСИТОМЕТРІЇ П'ЯТКОВОЇ КІСТКИ) ПРИ ПЛАНУВАННІ ВНУТРІШНЬОКІСТКОВОЇ ДЕНТАЛЬНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ.....	20
<i>Букач О.П., Антонюк М.В., Сидорчук Л.П., Коровенкова О.М., Кушнір О.В., Чаглій І.І.</i> КОМОРБІДНА ПАТОЛОГІЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛІКЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ.....	26
<i>Васюк С.В., Васильчишин Я.М., Васюк В.Л.</i> ДВОЕТАПНЕ РЕВІЗІЙНЕ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ СПЕЙСЕРІВ, ІМПРЕГНОВАНИХ АНТИБІОТИКАМИ.....	31
<i>Вервега Б.М.</i> ВИЯВЛЕННЯ ЗАПАЛЕННЯ ЖОВЧНИХ ПРОТОК ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ БІЛІАРНОГО ПОХОДЖЕННЯ.....	36
<i>Гоженко А.И., Гармидер О.В.</i> АНАЛИЗ КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК БОЛЬНЫХ ПОЛЛИНОЗОМ В Г. ОДЕССЕ.....	39
<i>Гордіна М.А.</i> ВПЛИВ КОРЕКЦІЇ ГІПОВІТАМІНОЗУ «D» НА РІВЕНЬ C-РЕАКТИВНОГО БІЛКА ТА ВМІСТ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ.....	45
<i>Громнацька Н.М.</i> АСОЦІАЦІЇ КЛАСТЕРІВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ І СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН НИРОК У ДІТЕЙ.....	49
<i>Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С., Эгамбердиева Д.А.</i> РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....	54
<i>Калинина Е.Ю.</i> ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ БЫТОВОГО ГАЗА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС.....	59
<i>Каспрук Н.А., Сидорчук Л.І., Левицька С.А., Михалко А.Ю., Сидорчук А.С., Довбуш Н.М., Яковець К.І., Іфтодій О.А., Марчук Ю.Ф., Сидорчук І.Й.</i> ФАКТОРИ І МЕХАНІЗМИ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ПРОТИНФЕКЦІЙНОГО ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ.....	62
<i>Курсанова Т.А., Кузнецов С.В., Мушенко Л.В., Зимица М.С.</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ L- КЛОПЕРАСТИНА ФЕНДИЗОАТА В ЛЕЧЕНИИ КОКЛЮША У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА.....	66
<i>Кметь Т.І.</i> РЕАКЦІЯ КЛІТИН КОРИ ЛОБОВОЇ ЧАСТКИ ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ НА ІШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗІЙНЕ ПОШКОДЖЕННЯ.....	70

Коваленко С.В. ОСОБЛИВОСТІ ХАРАКТЕРУ ПАТОГЕННОЇ МІКРОФЛОРИ В ОСІБ ІЗ РІЗНИМИ ТИПАМИ ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ	74
Козовий Р.В., Ерстенюк Г.М. ПОКАЗНИКИ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ДОВГОЖИТЕЛІВ ПРИКАРПАТТЯ.....	76
Колоскова О.К., Білоус Т.М., Білоус В.В. СИНДРОМ ЕМОЦІЙНОГО ВИГОРАННЯ У ЛІКАРІВ-ПЕДІАТРІВ, ЯКІ ПРАЦЮЮТЬ НА РІЗНОМУ РІВНІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ.....	79
Комишук Т.С., Кучер Н.М. РОЛЬ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЇ У ВИВЧЕННІ СТАТЕВО-ВІКОВИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ЛІКВОРНОЇ СИСТЕМИ В ДІТЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ	83
Коханюк Ю.В. КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕРИТРОЦИТІВ, ПРОТЕІНАЗО-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2.....	86
Левенец С.А., Начетова Т.А., Бондаренко В.А. ІНДЕКС СВОБОДНИХ АНДРОГЕНОВ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ВТОРИЧНОЇ АМЕНОРЕЄЙ.....	90
Левицька С.А. РОЛЬ РЕСПІРАТОРНИХ ПАТОГЕНІВ У РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ НАВКОЛОНОСОВИХ ПАЗУХ У ДІТЕЙ.....	94
Мелех Б.Я., Рєгєда М.С., Качмарська М.О. СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ ГЛУТАТИОНОВОЇ СИСТЕМИ ТА ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У КРОВІ МОРСЬКИХ СВИНОК З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ АЛЕРГІЧНИМ АЛЬВЕОЛІТОМ У РІЗНІ ПЕРІОДИ ЙОГО ФОРМУВАННЯ.....	98
Молчанюк Н.И. УЛЬТРАСТРУКТУРА ГЕПАТОЦИТОВ КРЫС В РАННІЕ СРОКИ ПОСЛЕ ВНУТРИБРЮШИННОГО ВВЕДЕНИЯ МЕТАНОЛА	100
Ожоган З.Р., Махлинець Н.П., Павелко Н.М., Чубій І.З., Довганич О.В. ВЕСТИБУЛОПЛАСТИКА ЯК НЕОБХІДНИЙ КРОК У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ ІЗ МІЛКИМ ПРИСІНКОМ РОТА	103
Павелко Н.М. СКРИНІНГОВА ОЦІНКА ІМУННОГО СТАТУСУ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ ЗА ДОПОМОГОЮ ІНДЕКСІВ ЛЕЙКОГРАМИ.....	107
Петрук Д.В., Підмурняк О.О. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІТРАВМИ ІЗ ПОШКОДЖЕННЯМ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ	111
Радченко О.М., Деркач З.В. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК НА ТЛІ ОЖИРІННЯ ТА НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА	114
Радченко О.М., Кім З.М., Радченко Л.М. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ЛЕПТИН.....	117
Риндіна Н.Г. ОСОБЛИВОСТІ ЕРИТРОПОЕЗУ, ІМУНОЗАПАЛЕННЯ І ГЕОМЕТРІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ З АНЕМІЄЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ АБО ВІДСУТНОСТІ СУПУТНЬОЇ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК.....	120
Роговик Н.В., Віштак Н.В., Макух Г.В., Бобер Л.Й. РОЗПОДІЛ АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА mERHX У ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ ГОМОЗИГОТ ЗА МУТАЦІЄЮ F508DEL	124
Сажин С.І. ЕФЕКТИВНІСТЬ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ АТОПІЧНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ ЗА ЗМІНАМИ СПРИЙНЯТЛИВОСТІ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ДО НЕПРЯМИХ ПРОВОКАЦІЙНИХ ЧИННИКІВ	128
Склярова В.О., Білецька Л.П., Панасюк Н.Б. СТАН СИСТЕМИ NO-СИНТАЗА/АРГІНАЗА ПЛАЗМИ КРОВІ ТА ЛІМФОЦИТІВ У ЖІНОК ІЗ НЕПЛІДДЯМ ТА АСКАРИДОЗОМ	132
Сохор Н.Р. ЧИННИКИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ВМІСТ АКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ ТА АПОПТОЗ ЛЕЙКОЦИТІВ КРОВІ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ	135
Стигар М.В. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ АДІПОНЕКТИНУ	140

<i>Стоєва Т.В., Ерікова В., Лотиш Н.Г., Серкіз Г.О., Нікітіна Г.О.</i> МОЖЛИВОСТІ КРИСТАЛОМОРФОМЕТРИЧНОГО АНАЛІЗУ ПРИ ОКСАЛАТНО-КАЛЬЦІЄВІЙ КРИСТАЛУРІЇ У ДІТЕЙ	145
<i>Ступницька Г.Я.</i> ПОКАЗНИКИ БІОІМПЕДАНСОМЕТРІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНИМ ОЖИРІННЯМ ТА ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ	148
<i>Тимофій О.В., Булик Р.Є.</i> СТАН ГЕНА РАННЬОЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ c-fos У СУБ'ЯДРАХ ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНОГО ЯДРА ГІПОТАЛАМУСА ЩУРІВ В УМОВАХ МОДИФІКАЦІЙ ФОТОПЕРІОДУ	154
<i>Федів О.І., Гонцарюк Д.О.</i> ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ З ШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ЗА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ	159
<i>Фільц О.О., Мироненко О.І., Богута Х.Р., Фітькало О.С., Кечур Р.В., Данилко М.Й.</i> ТИПОЛОГІЯ НОЗОГЕННИХ РЕАКЦІЙ ПРИ СЕЧОКАМ'ЯНІЙ ХВОРОБИ	163
<i>Цимбалюк В.І., Колесник В.В., Забірник А.С., Торяник І.І.</i> ЗАСТОСУВАННЯ БІОДЕГРАДУЮЧОГО СУБСТРАТУ ДЛЯ ІНТРАКРАНІАЛЬНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ АВТОЛОГІЧНИХ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПРИ МОДЕЛЬОВАНОМУ ЦЕРЕБРАЛЬНОМУ ШЕМІЧНОМУ ЕМБОЛІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ У ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР	168

НАУКОВІ ПОВІДОМЛЕННЯ

<i>Михайличенко Б.В.</i> ОСОБЛИВОСТІ ДОБОРУ ЛОКУСНОЇ ПАНЕЛІ ДНК ПРИ ПРОВЕДЕННІ СУДОВО-МЕДИЧНИХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ В УКРАЇНІ	172
--	-----

НАУКОВІ ОГЛЯДИ

<i>Бачинська І.В.</i> ШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ – АКТУАЛЬНІСТЬ, ПОШИРЕНІСТЬ, ВПЛИВ НА ІНВАЛІДИЗАЦІЮ ТА СМЕРТНІСТЬ. ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ – ДОМІНАНТНА ПРОБЛЕМА СУЧАСНОСТІ: СТАТИСТИЧНІ ФАКТИ	174
<i>Винниченко І.О., Винниченко О.І.</i> ЕЗОФАГОГАСТРОПЛАСТИКА ТА ПІЛОРОДРЕНУЮЧІ ОПЕРАЦІЇ У ХВОРИХ НА РАК СТРАВОХОДУ ТА РАК КАРДІЇ З ПОШИРЕННЯМ НА СТРАВОХІД З ТОЧКИ ЗОРУ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ	179
<i>Гарбузюк В.В., Польова С.П., Гарбузюк В.П.</i> ПРОБЛЕМА ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ПАЦІЄНТОК, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ	184
<i>Сливка В.І.</i> ПЕРОКСИДНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ	188
<i>Стопінчук О.В.</i> РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО ДІУРЕТИКІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ, ШЛЯХИ ПОДОЛАННЯ	191
<i>Тимофійчук І.Р., Гордієнко В.В., Швець В.І.</i> ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, ЯК ФАКТОР НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ АЛЬЦГЕЙМЕРІВСЬКОГО ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	196

СОЦІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

<i>Балабан С.В., Панов Б.В., Свірський О.О., Матвєєв О.Г., Савицький І.В.</i> ЗАХВОРЮВАНІСТЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПРАЦІВНИКІВ ЗАЛІЗНИЧНОГО ТРАНСПОРТУ «ШУМОНЕБЕЗПЕЧНИХ» ПРОФЕСІЙ ТА КОНТИНГЕНТУ ПОЗА ДІЄЮ ВИРОБНИЧИХ ФАКТОРІВ	203
<i>Бідучак А.С.</i> ОЦІНКА ПОІНФОРМОВАНОСТІ НАСЕЛЕННЯ З ПИТАНЬ ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНИХ НЕІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ЗДОРОВОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ	206

<i>Мар'єнко Л.Б., Пишк С.С., Мар'єнко К.М.</i> СОЦІАЛЬНО-ДЕМОГРАФІЧНИЙ ПАТОМОРФОЗ ЕПІЛЕПСІЇ У ХВОРИХ ІЗ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНИМ ПЕРЕБИГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ.....	209
---	-----

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

<i>Ушенко О.Г., Бойчук Т.М., Новаковська О.Ю., Григоришин П.М.</i> ЛАЗЕРНА ПОЛЯРИМЕТРИЧНА ОЦІНКА СТРУКТУРИ МЕРЕЖІ МІОЗИНОВИХ ФІБРИЛ М'ЯЗОВОЇ ТКАНИНИ	214
--	-----

ДИСКУСІЙНІ СТАТТІ

<i>Ахметшин Р.Л.</i> МОЖЛИВІ СОЦІАЛЬНО-ПРАВОВІ ПРОБЛЕМИ РОЗВИТКУ І РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ	219
<i>Лузанова И.М., Сергеев А.И., Калинина Е.Ю.</i> ПРАВОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ.....	223

ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ

<i>Диб'як Ю.М., Дмитрів І.В., Волошин М.М.</i> ПРО НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ ЕЛЕКТИВНОГО КУРСУ «СУДИННА ХІРУРГІЯ»	226
<i>Каратєєва С.Ю., Хомко О.Й.</i> АКТИВНІ МЕТОДИ ПРАКТИЧНОГО НАВЧАННЯ ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ «СЕСТРИНСЬКА СПРАВА» (ОКР - БАКАЛАВР) З ДИСЦИПЛІНИ «КЛІНІЧНЕ МЕДСЕСТРИНСТВО В ХІРУРГІЇ»	228
<i>Макоїда І.Я., Островський М.М.</i> ОСОБЛИВОСТІ ПРОВЕДЕННЯ СЕМІНАРУ ДЛЯ ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ ЗІ СПЕЦІАЛЬНОСТІ «ФІЗИАТРІЯ ТА ПУЛЬМОНОЛОГІЯ».....	230
<i>Панько О.М.</i> ОПТИМІЗАЦІЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ ПРИ ВИВЧЕННІ КУРСУ ОФТАЛЬМОЛОГІЇ В КОНТЕКСТІ БОЛОНСЬКОЇ ДЕКЛАРАЦІЇ	233

ПОРАДИ ЛІКАРЮ

<i>Лузанова И.М.</i> К ВОПРОСУ О ЮРИДИЧЕСКОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ	236
---	-----

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

<i>Беженар І.Л.</i> КОМПРЕСІЙНА МЕХАНІЧНА АСФІКСІЯ ПРИ ДОРОЖНЬО-ТРАНСПОРТНІЙ ПРИГОДІ	239
--	-----

ЮВІЛЕЙ

<i>БІЛЕЦЬКИЙ СЕМЕН ВІССАРІОНОВИЧ</i> (до 70-річчя з дня народження).....	241
--	-----

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ РУКОПИСІВ, ЩО НАПРАВЛЯЮТЬСЯ ДО ЖУРНАЛУ “БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК”	244
--	-----

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

<i>Alyavi A.L., Bazarova S.A., Djambekova G.S., Kasyimova G.M.</i> THE DYNAMICS OF ENDOTHELIAL SYSTEM AND SPIROMETRY IN PATIENTS WITH ASTHMA AGAINST THE BACKGROUND OF PATHOGENETIC THERAPY WITH L-ARGININE	3
<i>Abramova N.O., Pashkovska N.V.</i> PECULIARITIES OF CARBOHYDRATE METABOLISM OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AGAINST THE BACKGROUND OF ABDOMINAL OBESITY DEPENDING ON PRO197LEU POLYMORPHISM OF THE GPX1 GENE	6
<i>Amelina T.M.</i> CONSTELLATION OF CORONARY AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES- SELECTION OF AN ADEQUATE THERAPY	10
<i>Besedina A.S.</i> NO-SYNTASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE OF DIFFERENT AGE GROUPS	13
<i>Boychuk T.M., Khodorovska A.A., Chernikova G.M., Chala K.M., Yermolenko S.B.</i> POLARIZATION PROPERTIES OF THYROID TISSUE HISTOLOGICAL SECTIONS AGAINST THE BACKGROUND OF STRESS LOAD	17
<i>Borchenko N.A., Guliuk A.G.</i> CORRELATION OF THE MINERAL DENSITY OF THE MANDIBLE (DEFINED BY PANORAMIC INDICES) AND BONE MINERAL DENSITY (DEFINED BY ULTRASOUND DENSITOMETRY OF THE CALCANEUS)	20
<i>Bukach O.P., Antoniuk M.V., Sydorchuk L.P., Korovenkova O.M., Kushnir O.V., Chahlii I.I.</i> COMORBID DISEASES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN OUTPATIENT PRACTICE	26
<i>Vasiuk S.V., Vasylychshyn Y.M., Vasiuk V.L.</i> TWO STAGE REVISION FOR INFECTED TOTAL HIP REPLACEMENT WITH ANTIBIOTIC IMPREGNATED CEMENT SPACERS	31
<i>Verveha B.M.</i> DETECTION OF BILE DUCT INFLAMMATION IN ACUTE PANCREATITIS OF BILIARY ORIGIN.....	36
<i>Gozhenko A.I., Garmider O.V.</i> ANALYSIS OF CLINICOALLERGIC AND LABORATORIAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS SUFFERING FROM POLLINOSIS IN ODESSA	39
<i>Hordina M.A.</i> EFFECT OF HYPOVITAMINOSIS D CORRECTION ON C-REACTIVE PROTEIN AND CYTOKINES LEVELS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE	45
<i>Gromnatska N.M.</i> ASSOCIATIONS OF METABOLIC SYNDROME CLUSTERS AND STRUCTURAL-FUNCTIONAL CHANGES OF THE KIDNEYS IN CHILDREN	49
<i>Daminov B.T., Abdullayev Sh.S., Egamberdieva D.A.</i> REMODELING OF THE HEART IN PATIENTS WITH VARIOUS ENTOLOGY OF CHRONIC KIDNEY DISEASE	54
<i>Kalinina E.Y.</i> TOXIC EFFECTS OF NATURAL GAS ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE RATS' BRAIN.....	59
<i>Kaspruk N.A., Sydorchuk L.I., Levytska S.A., Mikhalko A.Yu., Sydorchuk A.S., Dovbush N.M., Yakovets K.I., Iftodii O.A., Marchuk Yu.F., Sydorchuk I.Y.</i> THE FACTORS AND MECHANISMS OF NON-SPECIFIC ANTI-INFECTIOUS DEFENCE OF THE ORGANISM OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA.....	62
<i>Kirsanova T.A., Kuznetsov S.V., Mushenko L.V., Zimina M.S.</i> EFFICIENCY OF L-CLOPERASTINE PHENDIZOAT IN TREATMENT OF WHOOPING COUGH IN EARLY AGE CHILDREN.....	66
<i>Kmet T.I.</i> RESPONSE OF THE RATS' FRONTAL LOBE CELLS OF THE CEREBRAL CORTEX TO ISCHEMIA-REPERFUSION DAMAGE.....	70
<i>Kovalenko S.V.</i> PATHOGENIC MICROFLORA PECULIARITIES IN PATIENTS WITH VARIOUS TYPES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATION.....	74

Kozoyi R.V., Ersteniuk H.M. INDICATORS OF PROTEIN OXIDATIVE MODIFICATION OF LONG LIVERS' BLOOD SERUM (PRECARPATHIAN REGION)	76
Koloskova O.K., Bilous T.M., Bilous V.V. BURNOUT SYNDROME AMONG PEDIATRICIANS WHO WORK AT DIFFERENT LEVELS OF MEDICAL CARE FOR CHILDREN	79
Komshuk T.S., Kucher N.M. THE ROLE OF ELECTROENCEPHALOGRAPHY IN THE STUDY OF SEXUAL AND AGE CHARACTERISTICS OF LIQUOR SYSTEM IN PUBERTY AGE CHILDREN	83
Kohaniuk Yu.V. CORRECTION OF ERYTHROCYTES STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE, PROTEINASE – INHIBITORY SYSTEM AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF PLASMA IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2	86
Levenets S.A., Nachotova T.A., Bondarenko V.A. FREE ANDROGEN INDEX IN ADOLESCENT GIRLS WITH SECONDARY AMENORRHEA	90
Levytska S.A. THE ROLE OF RESPIRATORY PATHOGENS IN THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATION OF THE PARANASAL SINUSES IN CHILDREN	94
Melekh B.Ya., Regeda M.S., Kachmarska M.O. GLUTATHIONE ANTIOXIDANT SYSTEMS AND PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION IN GUINEA PIGS BLOOD WITH EXPERIMENTAL ALLERGIC ALVEOLITIS IN DIFFERENT PERIODS OF ITS FORMATION	98
Molchaniuk N.I. THE ULTRASTRUCTURE OF THE RATS' HEPATOCYTES SOON AFTER METHANOL INTRAPERITONEAL INJECTION.....	100
Ozhohan Z.R., Mahlynets N.P., Pavelko N.M., Chubiy I.Z., Dovganich O.V. VESTIBULOPLASTY AS A NECESSARY STEP IN A COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS AND A SHALLOW VESTIBULE OF THE MOUTH.....	103
Pavelko N.M. SCREENING ASSESS OF THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS BY MEANS OF LEUKOGRAM INDICES.....	107
Petruk D.V., Pidmurnyak A.A. CLINICAL PEQUILIARITIES OF POLYTRAUMAS WITH AN INJURY OF THE PANCREAS	111
Radchenko O.M., Derkach Z.V. FEATURES OF THE COURSE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE COMBINED WITH OBESITY AND OVERWEIGHT	114
Radchenko O.M., Kit Z.M., Radchenko L.M. ARTERIAL HYPERTENSION AND LEPTIN.....	117
Ryndina N.H. FEATURES OF ERYTHROPOIESIS, IMMUNE INFLAMMATION AND GEOMETRY OF LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH ANEMIA AGAINST A BACKGROUND OF CHRONIC HEART FAILURE DEPENDING ON PRESENCE OR ABSENCE OF CONCOMITANT CHRONIC KIDNEY DISEASE	120
Rohovyk N.V., Vishtak N.V., Makukh H.V., Bober L.J. DISTRIBUTION OF ALLELIC VARIANTS OF mEPHX GENE AMONG PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS OF F508del HOMOZYGOTES	124
Sazhyn S.I. THE EFFICACY OF THE BASIC THERAPY OF ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN BASED ON THE CHANGES OF AIRWAY RESPONSIVENESS TO INDIRECT PROVOCATIVE FACTORS	128
Sklyarova V.O., Biletska L.P., Panasyuk N.B. THE STATUS OF NO-SYNTHASE/ARGINASE SYSTEM OF BLOOD PLASMA AND LYMPHOCYTES IN WOMEN WITH INFERTILITY AND ASCARIASIS	132
Sokhor N.R. FACTORS AFFECTING THE CONTENT OF REACTIVE OXYGEN SPECIES AND APOPTOSIS OF WHITE BLOOD CELLS IN THE ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE.....	135
Styhar M.V. TREATMENT EFFICACY OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DEPENDING ON ADIPONECTINE LEVEL.....	140

<i>Stoieva T.V., Erikova W., Lotysh N.G., Serkyz G.A., Nikitina G.A.</i> OPPORTUNITIES OF CRYSTALOMORPHOMETRY ANALYSIS IN OXALATE - CALCIUM CRYSTALLURIA IN CHILDREN	145
<i>Stupnytska G.Y.</i> BIOIMPEDANSOMETRY INDICATORS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH ACCOMPANYING OBESITY AND EXERCISE TOLERANCE.....	148
<i>Timofei O.V., Bulyk R.Ye.</i> CONDITION OF THE IMMEDIATE-RESPONSE GENE C-FOS IN SUBNUCLEUS OF THE HYPOTHALAMIC PARAVENTRICULAR NUCLEI OF RATS UNDER CONDITIONS OF MODIFICATIONS OF THE PHOTOCYCLE	154
<i>Fediv O.I., Hontsariuk D.O.</i> CYTOKINE STATUS IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC PANCREATITIS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE	159
<i>Filts A.O., Mironenko A.I., Bohuta Ch.R., Fitkalo O.S., Kechur R.V., Danylko M.Y.</i> THE TYPOLOGY OF NOSOGENIC REACTIONS IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS.....	163
<i>Tsybaliuk V.I., Kolesnyk V.V., Zahirnyk A.S., Torianyk I.I.</i> USE OF BIODEGRADABLE SUBSTRATE FOR AN INTRACRANIAL TRANSPLANTATION OF THE AUTOLOGICAL MESENCHYMAL STEM CELLS (AMSC) WHILE SIMULATING CEREBRAL ISCHEMIC EMBOLIC STROKE IN WISTAR RATS	168

SCIENTIFIC COMMUNICATION

<i>Mykhailychenko B.V.</i> PECULIARITIES OF CHOICE OF DNA LOCI PANEL DURING FORENSIC MEDICAL MOLECULAR-GENETICS INVESTIGATIONS IN UKRAINE	172
---	-----

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>Bachynska I.V.</i> CORONARY HEART DISEASE – TOPICALITY, PREVALENCE, THE IMPACT ON INCAPACITATION AND MORTALITY. ACUTE CORONARY SYNDROME AS A DOMINANT PROBLEM OF THE MODERN TIMES: STATISTICAL FACTS.....	174
<i>Vynnychenko I.O., Vynnychenko O.I.</i> ESOPHAGEAL AND GASTROESOPHAGEAL JUNCTION CARCINOMA: ESOPHAGOGASTROPLASTY AND PYLORIC DRAINAGE PROCEDURES FROM THE EVIDENCE-BASED MEDICINE TERMS	179
<i>Harbuziuk V.V., Poliova S.P., Harbuziuk V.P.</i> PROBLEM OF PREMATURE DELIVERY IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS.....	184
<i>Slyvka V.I.</i> LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS	188
<i>Stopinchuk O.V.</i> RESISTANCE TO DIURETICS IN CHRONIC HEART FAILURE, WAYS OF OVERCOMING.....	191
<i>Tymofiychuk I.R., Gordienko V.V., Shvets V.I.</i> DIABETES MELLITUS AS THE FACTOR OF THE NEURODEGENERATIVE PROCESS OF THE ALZHEIMER'S TYPE (A REVIEW OF THE LITERATURE).....	196

SOCIOLOGICAL INVESTIGATIONS

<i>Balaban S.V., Panov B.V., Svirsky A.A., Matveiv A.G., Savitsky I.V.</i> THE INCIDENCE OF THE CARDIO-VASCULAR SYSTEM IN RAILWAY MEN OF HAZARDOUS PROFESSION AND A CONTINGENT OUTSIDE THE ACTION OF PRODUCTION FACTORS	203
<i>Biduchak A.S.</i> ASSESSMENT OF PUBLIC AWARENESS ON PREVENTION OF CHRONIC NON-INFECTIOUS DISEASES AND HEALTHY LIFESTYLE	206
<i>Marienko L.B., Pshyk S.S., Marienko K.M.</i> SOCIO-DEMOGRAPHIC PATHOMORPHOSIS OF EPILEPSY IN PATIENTS WITH PHARMACORESISTANT COURSE OF THE DISEASE.....	209

RESEARCH METHODS

<i>Ushenko A.G., Boichuk T.M., Novakovska O.Yu., Grygoryshyn P.M.</i> LASER POLARIMETRIC ASSESSMENT OF THE NETWORK STRUCTURE OF THE MUSCULAR TISSUE MYOSIN FIBRILS.....	214
---	-----

DEBATABLE PAPERS

<i>Akhmetshin R.L.</i> POSSIBLE SOCIAL AND LEGAL ISSUES IN THE TELEMEDICINE DEVELOPMENT AND DISTRIBUTION IN UKRAINE.....	219
<i>Luzanova I.M., Sergeev A.I., Kalinina E.Y.</i> HIV-INFECTED PATIENTS' LEGAL PROBLEMS.....	223

PROBLEMS OF TEACHING

<i>Dybiak Y.N., Dmytriv I.V., Voloshyn M.M.</i> ON TRAINING AND METHODOLOGICAL SUPPORT OF ELECTIVE COURSE "VASCULAR SURGERY"	226
<i>Karatieieva S.Y., Khomko O.Y.</i> ACTIVE TEACHING METHODS OF FOREIGN STUDENTS IN "NURSING" ON THE SUBJECT "CLINICAL NURSING IN SURGERY"	228
<i>Makoida I.Y., Ostrovskiy M.M.</i> FEATURES OF A SEMINAR FOR THE INTERNSHIP DOCTORS, SPECIALIZING IN "PHTHISIOLOGY AND PULMONOLOGY"	230
<i>Panko O.M.</i> OPTIMIZATION OF INDEPENDENT WORK OF STUDENTS OF STOMATOLOGICAL FACULTY WHILE STUDYING OPHTHALMOLOGY COURSE IN THE CONTEXT OF THE BOLOGNA DECLARATION.....	233

TIPS FOR DOCTOR

<i>Luzanova I.M.</i> QUESTION OF LEGAL LIABILITY OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS.....	236
--	-----

CASE OF PRACTICE

<i>Bezhenar I.L.</i> COMPRESSIVE MECHANICAL ASPHYXIA AT ROAD TRAFFIC ACCIDENT	239
---	-----

JUBILEES

BILETSKYI SEMEN VISSARIONOVYCH (on the occasion of his 70 th anniversary)	241
---	-----

REQUIREMENTS FOR DRAWING UP MANUSCRIPTS THAT ARE DIRECTED TO THE JOURNAL "BUKOVINIAN MEDICAL HERALD".....	244
---	-----