

Література. 1. *Асмолов О.К.* Медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу в Одеській області. України та фактори ризику розповсюдження резистентного туберкульозу: дані проспективного дворічного дослідження / О.К.Асмолов, В.В.Ніколаєвський, В.Й.Кресюн, Ю.І.Бажора, В.В.Філок, О.К.Лобанов // Укр. пульмонол. ж. – 2005. – №2. – С. 9-15. 2. *Хейфец Л.Б.* Микробиологічні аспекти виявлення больних туберкульозом с лікарственной устійчивістю (обзор) / Л.Б.Хейфец // Проблеми туберкульоза и болезней лёгких. – 2004. – №5. – С. 3-6. 3. *Бялик И.Б.* Результати застосування ПАСК в комплексній хіміотерапії хворим деструктивним, раніш неефективно лікованим хіміорезистентним туберкульозом легень / И.Б.Бялик, Л.М.Циганкова, В.В.Давиденко, І.В.Случ // Укр. пульмонол. ж. – 2006. – №1. – С. 56-60. 4. *Журило О.А.* Діагностична ефективність рутинних методів мікробіологічної діагностики туберкульозу / О.А.Журило, А.І.Барбова, М.Т.Клименко, П.С.Трофімова, С.В.Миронченко // Укр. пульмонол. ж. – 2006. – №2. – С. 40-41. 5. *Тончусова О.С.* Влияние лекарственной устійчивости возбудителя на результаты лечения туберкулёза лёгких в Архангельской области / О.С.Тончусова, Н.И.Низовцева, Т.В.Тоичкина [и др.] // Проблеми туберкульоза и болезней лёгких. – 2005. – №9. – С. 38-43. 6. *Гаєва Г.В.* Ретроспективне дослідження первинної медикаментозної резистентності M. tuberculosis в уперше виявлених хворих на туберкульоз легень по м. Києву за 2002-2003 роки / Г.В.Гаєва // Український пульмонологічний журнал. – 2004. – №3. – С. 7-10. 7. *Бялик И.Б.* Сучасні можливості підвищення результатів хіміотерапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень / И.Б.Бялик, В.М.Петренко, В.В.Давиденко // Укр. пульмонол. ж. – 2008. – №3. – С. 16-17.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА С НЕИЗВЕСТНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ К АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

В. И. Сливка, В. П. Шаповалов, В. А. Степаненко, Б. И. Квасницкий

Резюме. У 95 больних с рецидивами легочного процесса с феноменом клинической множественной резистентности

микобактерий туберкулеза (МБТ) к антимикобактериальным препаратам, изучена эффективность режима химиотерапии с дополнительным назначением двух препаратов II ряда из группы фторхинолонов и аминогликозидов установлено, что уже на начальном этапе можно преодолеть феномен мультирезистентности и предотвратить развитие вторичной устойчивости к препаратам.

Уровень показателя «неудача лечения» уменьшился по мазку на 20%, по результатам посева и закрытия каверны на 19,6% по сравнению с традиционными схемами ДOTS программы.

Ключевые слова: туберкулез, легкие, рецидивы, химиотерапия, резистентность.

EFFICACY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH RECURRENCES OF DESTRUCTIVE TUBERCULOSIS WITH UNKNOWN SUSCEPTIBILITY OF THE CAUSATIVE AGENT TO ANTIBACTERIAL PREPARATIONS

V. I. Slyvka, V. P. Shapovalov, V. A. Stepanenko, B. I. Kvasnitsky

Abstract. Chemotherapy regime efficacy with additional prescription of two medicines of the II-nd order from the group of fluoroquinolones and aminoglycoside has been studied in 95 patients with recurrences of the lung process with phenomenon of clinical initial multiple resistancy of tuberculosis mycobacteria (TMB) to antimycobacterial preparations. It has been stated that it is possible to overcome polyresistancy phenomena and to prevent the development of the secondary drug resistancy already at the incipient stage.

The index level “unsuccessful treatment” has reduced according to smear data by 20%, inoculation and scarring by 19,6% in comparison with traditional scheme DOTS programme.

Key words: tuberculosis, lungs, recurrences, resistancy, chemotherapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №1. - P.80-84. Надійшла до редакції 26.02.2009

Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький

УДК 616.36–002:616.12–008.331.1-092-08.

*Н. О. Сливка
Т. В. Казанцева
Н. І. Буймістр¹*

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
№ - Чернівецький обласний медичний діагностичний центр

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ПОРТАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, портальна гіпертензія, ендотелійзалежна вазодилатація

Резюме. У даній роботі проведено вивчення функціонального стану ендотелію у хворих на портальну гіпертензію, що розвинулася на фоні хронічного алкогольного гепатиту та цирозу печінки. Аналіз отриманих результатів свідчить про виражений дисбаланс ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у даній категорії хворих, що є важливою ланкою потенціювання порушень печінкової гемодинаміки та формування підвищеного тиску в системі воротної вени.

Вступ

Актуальність проблеми зумовлена істотним зростанням останнім часом частоти розвитку

портальної гіпертензії (ПГ) у хворих на дифузні хронічні захворювання печінки (ХДЗП), зокрема алкогольної етіології [1]. Донедавна вважалося,

що основною причиною виникнення ПГ є механічна перепона току крові у ворітній вені внаслідок розростання сполучної тканини в паренхімі печінки. Роль гемодинамічного чинника залишалася недооціненою. Стабільність перфузії печінки забезпечує низка чинників, серед яких важливою є регуляторна роль системи монооксиду нітрогену (NO) – природної вазорелаксуючої субстанції, що продукується судинним ендотелієм [4, 5]. Сьогодні широко вивчається роль ендотелійзалежних чинників у патогенезі багатьох хронічних захворювань, але не з'ясованим залишається вплив ендотеліальної дисфункції (ЕД) на гемодинаміку печінки та формування ПГ.

Мета дослідження

Вивчити функціональний стан ендотелію у хворих на портальну гіпертензію, що розвинулася на фоні хронічного алкогольного гепатиту та цирозу печінки.

Матеріал і методи

Дослідження проводилися на базі гастроентерологічного відділення ЛШМД м. Чернівці. Обстежено 27 хворих на хронічний активний алкогольний гепатит (ХАГ) з ознаками початкової стадії ПГ (1-а група). Для порівняння обстежено 25 хворих на алкогольний цироз печінки (ЦП) із вираженою ПГ (2-а група). Критеріями виключення в обох групах були: наявність печінкової, ниркової недостатності та супутніх захворювань у стадії декомпенсації, літній вік. В якості контролю обстежено 20 практично здорових осіб (ПЗО). Характеристика цих груп наведена у табл. 1.

Обсяг досліджень: загальноклінічні обстеження, фіброезофагогастро-дуоденоскопія (ФЕГДС), ультрасонографічне обстеження паренхіми печінки та доплерографічне дослідження печінкового кровотоку (з використанням ультразвукової та доплерографічної діагностичної системи “En Visor HD” (Philips, USA)). Визначали діаметри просвіту ворітної вени (ВВ) в її широкому сегменті, селезінкової вени (СВ), печінкових вен (ПВ) на 2-3 см вище від місця їх впадіння в нижню порожнисту вену (НПВ), проводили розраху-

нок лінійної (V лін.) та об'ємної (Q) швидкостей кровотоку у СВ, ВВ, НПВ із використанням імпульсно-хвильового датчика 2,5 МГц. Також розраховували конгестивний (СІ), ворітно-селезінковий венозний (ВСВІ), селезінково-судинний (ССІ) та печінково-судинний (ПСІ) індекси [2, 3].

Наявність ендотеліальної дисфункції (ЕД) оцінювали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) (нітритів, нітратів) (з реактивом Гріса); рівнем фактора Віллебранда (ФВ), змінами антикоагулянтної та фібринолітичної активності ендотелію (вміст антитромбіну III (АТІІІ), сумарна (СФА), неферментативна (НФА) та ферментативна фібринолітична активність (ФФА) („Danush Ltd”).

Для визначення ступеня прояву ендотеліальної дисфункції вивчався показник ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії. ЕЗВД оцінювали за даними тесту Целермаера-Соренсена (1992 р.) із застосуванням дуплексної ультразвукової доплерографії (система “En Visor HD” (Philips, USA)) плечової артерії (ПА) у стані спокою та за реактивної гіперемії. Дослідження починали після 10-хвилинного перебування пацієнта в горизонтальному положенні. Діаметр ПА вимірювали датчиком 10 МГц у поздовжньому розрізі на 2-1,5 см вище ліктьового згину до і після проби з реактивною гіперемією через 30-90 с, для цього накладали манжету сфігмоманометра та накачували її до тиску на 50 мм рт. ст. більше за систолічний АТ. Тривалість фази оклюзії становила 5 хв. Нормальною реакцією ПА вважали її дилатацію на фоні реактивної гіперемії на 10% і більше від початкового діаметра, менші показники або вазоконстрикцію розцінювали як патологію.

Дослідження виконані із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України. Статистичне опрацювання даних виконано з використанням прикладних програм “Statistica 6.0”. Після перевірки нормальності розподілу та рівності дисперсій у вибірках обчислювали середнє арифметичне та його похибку ($M \pm m$). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при

Таблиця 1

Характеристика груп обстежених хворих та контрольної групи

Група	Заг. кількість	Стать		Вік, роки	Тривалість захворювання
		чол.	жін.		
Контрольна група	20	10	10	40±2,5	-
1-а група	27	19	8	41±3,5	8,3±5,5
2-а група	25	20	5	40±4,5	3,2±1,5

рівні значимості меншому за 0,05. Достовірність різниці середніх величин незалежних вибірок оцінювали за допомогою t-критерію U. Gosset (Student). Ступінь взаємозв'язку між парами незалежних ознак оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції K. Pearson – r, достовірність якого визначали, порівнюючи розраховані значення r із критичними.

Обговорення результатів дослідження

При УЗД у хворих на ХАГ (1-а група) визначалася поліморфна ехографічна картина: структура паренхіми дифузно неоднорідна (вогнища неоднорідності не мають чітких контурів); ехогенність підвищена рівномірно або нерівномірно; збільшення розмірів печінки не тільки за рахунок правих, але і лівих відділів; капсула диференціюється менш яскраво, ніж у нормі; нижній край заокруглений, кути тупі; звукопровідність знижена; “витончення” або погана візуалізація контуру діафрагми. Контури рівні та чіткі. На відміну, при ЦП візуалізувалася нерівність контурів печінки, значне збільшення її розмірів, а вогнища неоднорідності паренхіми мали чітко окреслену межу. Спостерігався також феномен «дорзального затухання» та «обрубаної» судинної сітки. У всіх хворих відмічалася спленомегалія, ознак асцитів в жодному випадку не зареєстровано.

Оцінка даних доплерографічного обстеження виявила, що у хворих першої групи реєструвалося збільшення параметрів V лін. у ВВ на 16,6% при незначному збільшенні її діаметра порівняно з контролем ($p < 0,05$). Q у ВВ перевищувала нормальні значення на 27,4%. Діаметр СВ та Q у СВ фіксувалися на верхній межі норми. СІ був дещо підвищений, проте різниця з контролем виявилася статистично не значимою ($p > 0,05$). ВСВІ знижувався на 13%, а ПСІ і ССІ – були підвищені на 14,2% та на 18,7% відповідно ($p > 0,05$). Крім цього, при ехографічному обстеженні візуалізовано такі додаткові ознаки ПП: портосистемні колате-

ралі у 9 (33,3%) хворих; потовщення стінки жовчного міхура – у 20 (74%); помірна спленомегалія – в 11 (40,7%). У хворих другої групи зареєстровано вірогідне збільшення діаметрів ВВ (на 35,3%) та СВ (на 52,5%); зростання СІ на 21,2%, ПСІ – на 28,9% та ССІ – на 45,5%; а також зниження параметрів V лін. у ВВ у порівнянні з першою групою (на 48,1%) та контролем (на 31,5%) ($p < 0,05$). Q у ВВ зменшувалася (на 38,3% та на 11,3% відносно першої та контрольної груп відповідно ($p < 0,05$)), а Q у СВ зростала (на 52,2% відносно першої та контрольної груп ($p < 0,05$)). У 100% хворих візуалізувалися портосистемні та спленоренальні колатералі. У 32,5% випадків спостерігалася стійке потовщення судинних стінок гілок ВВ.

При ФЕГДС у 85,2% пацієнтів першої групи виявлено поодинокі голубі вени, діаметром до 2-3 мм, розміщені на рівні слизової оболонки, що характерно для ПП I ступеню. У всіх хворих другої групи ендоскопічно визначалися ознаки ПП II-III ступенів.

В обстежених першої групи встановлено вірогідне зниження вмісту NO у сироватці крові ($p < 0,05$) порівняно з контролем (на 27,4%). У пацієнтів другої групи спостерігалася істотніше зниження вмісту NO у крові, ніж у пацієнтів першої (на 25,7%) та контрольної груп (на 46,9%) ($p < 0,05$). Аналогічні тенденції прослідковувалися і при дослідженні гемореологічних властивостей ендотелію: вірогідне зниження СФА: у хворих першої групи на 25,1% у порівнянні з нормою ($p < 0,05$), у хворих другої групи – на 39,5% та на 19,2% у порівнянні з контролем та першою групою відповідно ($p < 0,05$). Показники НФА та ФФА у першій групі були нижчими, ніж у контрольній (на 26,9% та на 24,6% відповідно) ($p < 0,05$), у другій групі – нижчими, ніж у контрольній (на 45,8% та на 37,6% відповідно) та першій групах (на 25,8% та на 14,5% відповідно). У обстежених першої групи рівень АТШ та ФВ

Таблиця 2

Показники функціональної активності ендотелію в обстежених хворих

Показники	Групи		
	Контрольна група, n=20	1-а група, n=27	2-а група n=25
NO, ммоль/л	15,25±0,29	11,07±0,33 *	8,22±0,43 */**
АТ Ш, %	95,12±0,37	94,64±0,33	91,70±0,70 */**
ФВ, %	102,0±0,76	104,92±1,15	121,64±2,28 */**
СФА мкг азофібрину/1 мл /год	11,15±0,23	8,35±0,23 *	6,75±0,16 */**
НФА мкг азофібрину/1 мл /год	2,49±0,11	1,82±0,05 *	1,35±0,09 */**
ФФА мкг азофібрину/1 мл /год	8,66±0,13	6,53±0,14 *	5,40±0,12 */**

Примітки:

* - Різниця вірогідна в порівнянні з показниками контрольної групи;

** - Різниця вірогідна в порівнянні з показниками першої групи.

змінювався щодо контрольної групи незначно ($p > 0,05$). У хворих другої групи визначалося вірогідне зниження вмісту в крові АТШ (на 3,6% та на 3,1% відносно контрольної та першої груп відповідно) й підвищення рівня ФВ (на 19,3% і на 15,9% відносно контрольної та першої груп відповідно) (табл. 2).

При УЗД ПА у хворих першої групи визначалося зменшення ЕЗВД – $7,3 \pm 0,18\%$ (проти $12,9 \pm 0,22\%$ у контролі ($p < 0,05$)). У 82% пацієнтів другої групи показник ЕЗВД склав лише $5,4 \pm 0,15\%$, що статистично вірогідно менше, ніж у першій та контрольній групах ($p < 0,05$). У 18% хворих другої групи при проведенні проби із реактивною гіперемією спостерігалася парадоксальна вазоконстрикторна реакція, що свідчить про виражену дисфункцію ендотелію. При аналізі отриманих даних встановлено наявність зворотного кореляційного зв'язку між ступенем ПГ та рівнем NO у плазмі крові ($r = 0,87$), а також між ступенем ПГ та показником ЕЗВД ($r = 0,54$) високого ступеня вірогідності, що свідчить про важливу патогенетичну роль ендотеліальної дисфункції в розвитку та прогресуванні ПГ.

Висновки

1. У хворих на портальну гіпертензію мають місце прояви ендотеліальної дисфункції.
2. Поступове погіршення функціонального стану ендотелію спостерігається із зростанням ступеня тяжкості портальної гіпертензії.
3. Дисбаланс ендотелій-залежних вазоактивних субстанцій є важливою ланкою потенціювання порушень печінкової гемодинаміки та формування підвищеного тиску в системі воротної вени на фоні хронічного ураження печінки алкогольного генезу.

Перспективи подальших досліджень

Перспективами подальших досліджень є пошук медикаментозних засобів для корекції ендотеліальної дисфункції з метою покращання результатів комплексного лікування хворих на портальну гіпертензію.

Література. 1. *Бабак О.Я.* Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы / О. Бабак // *Сучасна гастроентерологія.* – 2006. – №6. – С. 4-9. 2. *Медведев В.С.* Ультразвуковая доплерография в диагностике синдрома портальной гипертензии у хворих з цирозом печінки / В. Медведев, О. Калимон // *Променева диагностика, променева терапія.* – 2006. – №3. – С. 15-21. 3. *Пащенко И.В.* Возможности динамического контроля за уровнем портального давления методом ультразвуковой доплеросонографии при хронических гепатитах / И. Пащенко, В. Куликов, М. Визе-Хрипунова // *Клин. медицина.* – 2006. – Т.84, №1. – С. 38-41. 4. *Rajeshwar P. Mookerjee.* The puzzle of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in portal hypertension / P. Rajeshwar, V. Balasubramanian, R. Jalan // *Hepatology.* – 2007. – Vol.46, №3. – P. 943-9466. 5. *Rodrigues-Vilarrupa A.* Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension / A. Rodrigues-Vilarrupa, M. Fernandez J. Bosh // *Annals of Hepatology.* – 2007. – Vol.6, №1. – P. 28-36.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н. А. Сливка, Т. В. Казанцева, Н. И. Буймистр

Резюме. В данной работе проведено изучение функционального состояния эндотелия у больных портальной гипертензией, развившейся на фоне хронического алкогольного гепатита и цирроза печени. Анализ полученных результатов показал наличие выраженного дисбаланса эндотелийзависимых вазоактивных субстанций у данной категории больных, который является важным звеном потенцирования нарушений печеночной гемодинамики и формирования повышенного давления в системе воротной вены.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, портальная гипертензия, эндотелий-зависимая вазодилатация

THE FUNCTIONAL CONDITION OF ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH PORTAL HYPERTENSION

N. O. Slivka, T. V. Kazantseva, N. I. Bujmistr

Abstract. The functional condition of endothelium in patients with portal hypertension on the chronic alcoholic hepatitis and cirrhosis background has been carried out in this study. The analysis of the obtained results has shown the presence of a marked imbalance of endothelium dependent vasoactive substances in this category of patients which is the important link of potentiation of the disorders of hepatic hemodynamics and the formation of an increased pressure in the portal vein system.

Key words: Endothelial dysfunction, portal hypertension, endothelium-dependent vasodilatation

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №1. - P.84-87.

Надійшла до редакції 26.02.2009

Рецензент – проф. В. К. Тащук