

DETECTION OF MYCOBACTERIAL DRUG RESISTANCE BY MEANS OF MOLECULAR-GENETIC METHODS

V.V. Nicolaievsky, Yu.I. Bazhora

Abstract. The research deals with an analysis of the findings of modern world literature pertaining to the molecular-genetic principles of the origin of mycobacterial drug resistance to antituberculous drugs, as well as genetic methods of determining their drug resistance.

Key words: mycobacteria, resistance, genes, genetic methods.

State Medical University (Odessa)

Buk. Med. Herald. – 2003. – Vol.7, №3. – P.137–144.

Надійшла до редакції 03.03.2003 року

УДК 618.14-089.168.1-008.6

Л.П. Сидорчук, Т.В. Казанцева, О.Й. Хомко, І.В. Горук, В.І. Кеца

ДИСМЕТАБОЛІЧНИЙ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИЙ СИНДРОМ

Кафедра сімейної медицини (зав. – проф. С.В. Білецький) Буковинської державної медичної академії

Резюме: У роботі наводяться деякі особливості формування метаболічного синдрому в жінок у постменопаузальному періоді. Обговорюються основні компоненти метаболічних порушень у жінок репродуктивного віку, що перепесли радикальну оваріоектомію.

Ключові слова: метаболічний синдром, постменопаузальний синдром, остеопороз.

Патологія постменопаузального періоду є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Захворювання серцево-судинної системи рідше трапляється в жінок у пременопаузальному періоді, настання менопаузи нівелює цю перевагу та призводить до швидкого зростання частоти ішемічної хвороби серця (ІХС) і артеріальної гіпертензії (АГ) [2,6,7]. Кардіоваскулярна патологія в постменопаузальному періоді також має свої особливості, включаючи більш тяжкий перебіг ІХС і АГ, високу частоту розвитку концентричної гіпертрофії лівого шлуночка [11,18]. Сучасна жінка проводить у постменопаузальному періоді третину свого життя. Радикальна оваріоектомія, яка переважно проводиться в 40-45 років, подовжує менопаузальний період на 5-10 років, збільшуючи ризик розвитку постменопаузальної патології [14,15].

Постоваріоектомічний синдром розвивається в 60-80% пацієнток репродуктивного віку і має зворотний розвиток лише у 18% випадків [16]. Прояви даного синдрому поділяють на ранні, середні та пізні. Перші дві групи (нейровегетативні, психоемоційні та урогенітальні симптоми) значно погіршують якість життя жінки, а пізні – обмінно-ендокринні порушення призводять до розвитку атеросклерозу з високою частотою виникнення судинних катастроф та остеопорозу (рис.1).

Метаболічний синдром характеризується поєднанням декількох факторів, що об'єднані інсулінорезистентністю (ІР) та гіперінсулінемією (ГІ), інсулін незалежним цукровим діабетом (ІНЦД), АГ, підвищенням рівня тригліцеридів, зниженням рівня α -холестерину та абдомінальним ожирінням [9,13]. Так, доказаним є факт, що інсулін сприяє підвищенню артеріального тиску за рахунок збільшення ниркової реабсорбції Na^+ , зростання синтезу катехоламінів та активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи, прямої дії на проліферацію гладеньком'язових клітин стінок судин та зміни в них концентрацій Na^+ і Ca^{2+} [1,3,8]. Резистентність адипоцитів до антиліполітичної дії інсуліну призводить до надлишку вільних жирних кислот, що, у свою чергу, веде до порушення ліпідного обміну. Дисліпідемія при цьому характеризується, перш за все, зниженням рівня

© Л.П. Сидорчук, Т.В. Казанцева, О.Й. Хомко, І.В. Горук, В.І. Кеца. 2003

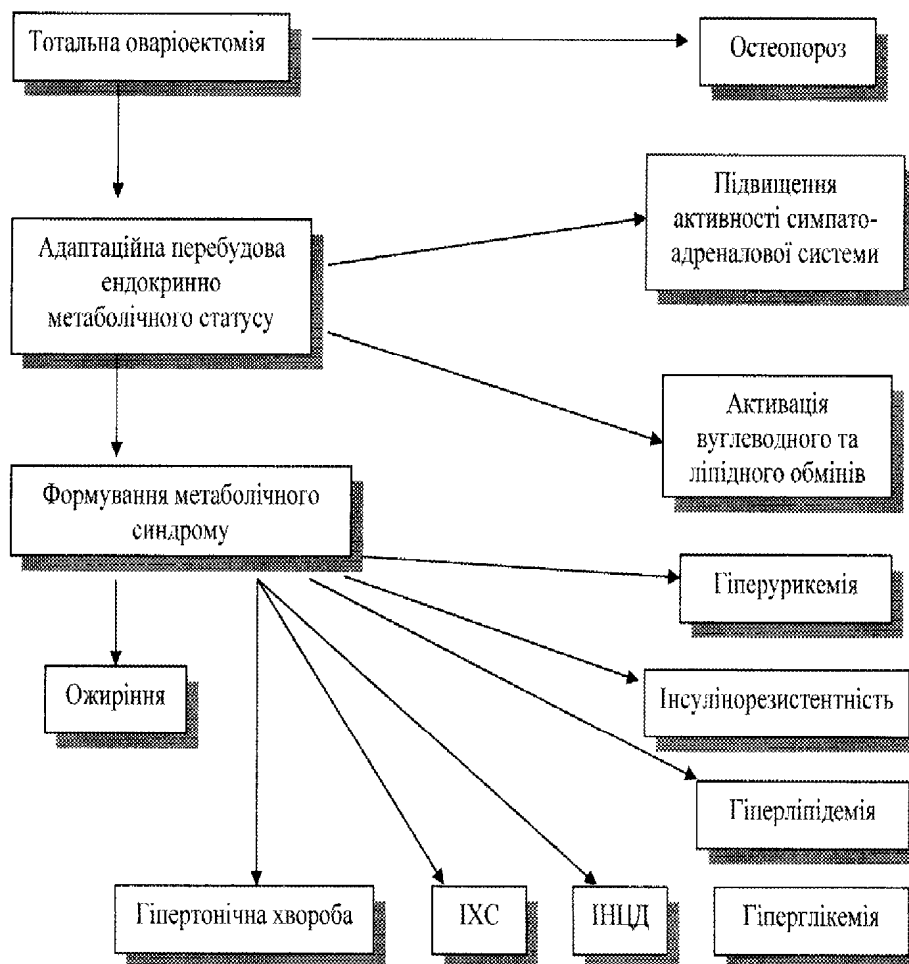


Рис. 1. Основні метаболічні порушення в жінок після радикальної оваріоектомії

холестерину високої щільності, підвищенням рівня холестерину низької щільності та загального холестерину та рівня α -ліпопротеїду, що відмічається вже в першому місяці хірургічної менопаузи. Зазначимо, що погіршення ліпідного профілю на 30-50% підвищує ризик кардіоваскулярної патології у постменопаузальних жінок [3,10]. ІР сприяє також зниженню фібринолітичної активності плазми шляхом збільшення синтезу інгібітору тканинного активатора плазміногена, що також визначає його вклад у розвиток атеросклерозу та серцево-судинних катастроф [17]. Підвищується коагуляційна активність, що проявляється гіперфібриногенемією, підвищенням рівня фактору VIIc та VIIag, фон Віллебранда та збільшенням агрегаційної активності тромбоцитів. Відсутність періодичних крововтрат призводить до підвищення рівня гемоглобіну та погіршення реологічних властивостей крові [14].

Погіршення карбогідратного метаболізму з явищами ІР, ГІ та гіпертригліцеридемії також пов'язано з настанням менопаузи [2]. Розвиток ІНЦД відмічається у 4-7% жінок постменопаузального періоду. Окрім того, жінки з наявністю цукрового діабету мають у 3 рази вищий ризик серцево-судинної смертності в порівнянні з чоловіками [11,12]. У великих дослідженнях (The Framingham Study, The Nurses' Health Study) відмічалось збільшення частоти факторів ризику кардіоваскулярної патології (перш за все ожиріння, дисліпідемії та АГ) у жінок у стані хірургічної менопаузи [6,7,12,].

Наступним важливим наслідком хірургічної менопаузи є розвиток остеопорозу [5]. Остеопороз (ОП) – захворювання з групи метаболічних остеопатій, що характеризується прогресивним зменшенням маси кістки в одиниці об'єму та робить скелет більш уразливим до переломів навіть при незначній травмі. ОП

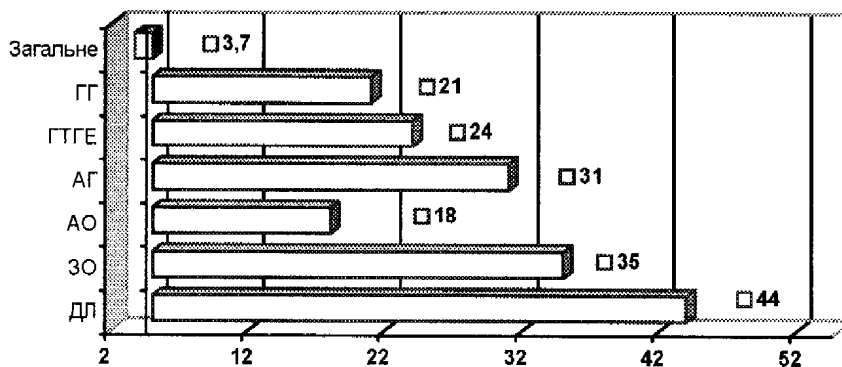


Рис. 2. Компоненти метаболічного синдрому в жінок репродуктивного віку після радикальної овариоектомії
 Примітки. ДЛ – дисліпідемія; ЗО – загальне ожиріння; АО – абдомінальне ожиріння; АГ – артеріальна гіпертензія; ГТГЕ – гіпертригліцеридемія; ГГ – гіперглікемія. Загальне-поєднання симптомів.

розглядається як захворювання, коли втрата маси кістки переважає вікову її атрофію. Втрата кісткової тканини у постменопаузальному періоді становить 3%, отже, настання даного періоду на 5-10 років раніше призводить до втрати 15-30% кісткової маси в жінок, котрі досягнули 50 років [19]. Постменопаузальний ОП є закономірним проявом гіпоестрогенії і розвивається в 40% жінок старше 40 років. Радикальна овариоектомія, проведена в репродуктивному віці, займає перше місце серед факторів ризику постменопаузального ОП [9]. За даними S. Coming et al. (1998), ступінь ризику передчасної смерті від перелому шийки стегна (частіше всього пов'язаного з ОП) є на рівні з летальністю від раку молочної залози і поступається тільки за частотою ІХС (31%) [5]. За даними офіційної статистики, після радикальної овариоектомії у 10% жінок трапляється перелом променевої кістки, у 8% жінок – перелом кісточки. Перелом шийки стегна у таких жінок супроводжується смертністю в 20% випадків впродовж першого року і частковим видужанням тільки в 25% випадків [13].

Найчастішими причинами хірургічної менопаузи, що призводять до розвитку метаболічного синдрому, є фіброміома матки з больовим чи геморагічним синдромом, ендометріоз матки та придатків і доброякісні пухлини яєчників. Середній вік жінок, котрим роблять радикальну овариоектомію, становить близько 44 років, АГ серед них трапляється в 31% випадків [14].

При оцінці компонентів метаболічного синдрому, за даними джерел літератури, найбільш часто трапляється дисліпопротеїнемія у 44%, відтак гіпертригліцеридемія (ГТГЕ) – з частотою 24%, загальне ожиріння (ЗО) – у 35% випадків, абдомінальний тип ожиріння (АО) у 18% жінок, гіперглікемія (ГГ) відмічається у 21% випадків [2,4,6,20]. Наявність усіх симптомів (АГ, дисліпідемія, ГТГЕ, ГГ) спостерігається майже в 4% жінок, які перенесли радикальну овариоектомію (рис. 2).

Ризик розвитку атеросклерозу в жінок, що перенесли радикальну овариоектомію, збільшений у 5,5 раза, у порівнянні з жінками того ж віку зі збереженою функцією яєчників. Тобто, погіршення ліпідного профілю на 30-50% підвищує в них ризик кардіоваскулярної патології [4,11,15].

Подібні метаболічно-ендокринні зміни виникають у жінок із синдромом первинного полікістозу яєчників (синдром Штейна-Левенталя) [9,15]. В умовах інсулінорезистентності (коли рецептори інсуліну блоковані чи є їх дефіцит) найбільш імовірно, що інсулін діє на яєчник через рецептори інсуліноподібних факторів росту (ІПР-1), змінюючи таким чином, яєчниковий стероїдогенез переважно у вигляді гіперандрогенії. Це, у свою чергу, призводить до розвитку гірсутизму, андрогенозалежних дерматопатій, первинного чи вторинного безпліддя в майбутньому та ін.

Аналіз показників офіційної статистики переконливо доводить, що в жінок, які перенесли радикальну овариоектомію або хворіють синдромом полікістозу яєчників, є комплекс метаболічних змін, які призводять до патології як серцево-судинної так і кісткової систем [6,13].

Таким чином, найбільш етіологічно і патогенетично зумовленим лікуванням метаболічного постменопаузального синдрому є використання гормонозамісної терапії (ГЗТ), якщо немає абсолютних протипоказів до неї [2, 19]. За даними Leisure World Cohort Study, ГЗТ призводить до зниження загальної смертності жінок на 30-40%. У найбільш великих дослідженнях: Framingham Study, Nurses' Health Study, Lipid Research Clinic Study було встановлено, що призначення ГЗТ призводить до зниження кардіоваскулярної патології на 50% [6, 12, 14].

Статеві гормони в оральних контрацептивах сприяють підвищенню АТ та погіршують реологічні властивості крові – факт, який викликає тривогу при призначенні ГЗТ жінкам із АГ. Однак за даними мультицентрового, двічі сліпого, плацебо-контрольованого дослідження Postmenopausal Estrogen Progestin Interventions (PEPI) систолічний та діастолічний артеріальний тиск не змінювались під час проведення терапії, а в деяких випадках навіть знизились, при цьому вірогідно зменшився рівень фібриногену. Важливим є також зниження ризику розвитку спонтанних переломів на 50%. При цьому доза естрадіолу валерату у 2 мг є адекватною для профілактичної і лікувальної дії як на серцево-судинну, так і кісткову системи [2, 19].

Необхідно відмітити, що жінкам у стані хірургічної менопаузи в більшості випадків не потрібне призначення прогестинового компонента (за відсутності ризику розвитку раку ендометрія). Прогестиновий компонент більшою чи меншою мірою послаблює кардіо- і вазопротективний ефекти естрогенів [2, 6, 19].

Таким чином, для запобігання захворювань, які не тільки інвалідизують жінок, але і прямо загрожують їх життю, хворим, які перенесли тотальну овариоектомію, потрібно обов'язкове призначення естрогенозамісної терапії за відсутності протипоказів до її застосування.

Література. 1. Боцюрко В.І., Оринчак М.А., Скрипник Н.В. та ін. Метаболічний синдром Х.– Івано-Франківськ.– 2000.– 19с. 2. Венуковський Б.М., Коханевич С.В., Татарчук Т.Ф. Клініка, діагностика та лікування погваріоєктомічного синдрому //Вісн. асоціації акуш.гінекол. України.– 2000.– №1.– С.61–69. 3. Зислін Ю.В. Інсулінорезистентність, гиперинсулінемія, артеріальна гіпертензія // Кардіологія.– 1996.– №11.– С.80–91. 4. Мамедов М.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. Метаболічний синдром с позиции ендокринолога: пути реализации атеротромбогенного потенциала // Кардіологія.– 2000.– №2.– С.83–89. 5. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблемы остеопороза в ревматологии.– М.: Стингер, 1997.– 429с. 6. De Kleijn MJ, van der Schouw YT, Wilson PW, Grobbee DE, Jacques PF. Dietary intake of phytoestrogens is associated with a favorable metabolic cardiovascular risk profile in postmenopausal U.S.women: the Framingham study //J Nutr.– 2002.– Vol.132,№2.– P.276–282. 7. Dzyak G.V., Kryzhanovska N.K. Risk factors of the development of arterial hypertension in surgically postmenopausal women// Menopause Review. 1st Congress of the Federation of National European Menopause Societies.– 2000.– Vol.5, №1.– P.59–60. 8. Fisman E.Z., Tenenbaum A., Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach //Curr. Hypertens.Rep.– 2002.– №4, Vol.6.– P.464–470. 9. Howard BV, Criqui MH, Curb JD, Rodabough R, Safford MM, Santoro N, Wilson AC, Wylie-Rosett J. Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome and its relationship to cardiovascular disease in postmenopausal white, black, hispanic, and Asian/Pacific Islander women //Metabolism.– 2003.– Vol.52, №3.– P.362–371. 10. Hu FB. Overweight and Obesity in Women: Health Risks and Oversequences //J. Womens Health (Larchmt).– 2003.– Vol.12, №2.– P.163–172. 11. Knopp RH. Risk factors for coronary artery disease in women //Am. J. Cardiol.– 2002.– Vol.20,№8 (12 Suppl).– P.28–35. 12. Lerner D.J., Kannel W.B. Pattern of coronary disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham Population// Am.Heart J.– 1986.– Vol.111,№3.– P.383–390. 13. Lidfeldt J, Holmdahl L, Samsioe G, Nerbrand C, Nyberg P, Schersten B. The influence of hormonal status and features of the metabolic syndrome on bone density: a population-based study of Swedish women aged 50 to 59 years. The women's health in the Lund area study //Metabolism.– 2002.– Vol.51,№2.– P.267–270. 14. Manhem K. Cardiovascular risk in postmenopausal women: what is known and what is unknown. Book 1. Safar M, Stimpel M, Zanchetti A. Hypertension in postmenopausal women.– Berlin: Sprenger-Verlag, 1994.– P.3–13. 15. Park Y.W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon M.R, Heymsfield S.B. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 //Arch. Intern. Med.– 2003.– Vol.24, №4.– P.427–436. 16. Reinecke H, Bogdanski J, Woltering A, Breithardt G, Assmann G, Kerber S, von Eckardstein A. Relation of serum levels of sex hormone binding globulin to coronary heart disease in postmenopausal women //Am. J. Cardiol.– 2002.– Vol.15, №4.– P.364–368. 17. Steassens J.A. The Epidemiology of Menopause and its association with cardiovascular disease. Part 2. Messerli F.H. Hypertension in postmenopausal women.– New York: Marcel Dekker, Inc., 1996.– P.43–79. 18. Steassens J.A., Bulpitt C.J., Fagard R. The influence of menopause on blood pressure. Book 1. Safar M, Stimpel M, Zanchetti A. Hypertension in postmenopausal women.– Berlin: Sprenger-Verlag, 1994.– P.15–27. 19. Tremollieres F.A, Pouilles J.M, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women //Osteoporos Int.– 2001.– Vol.12, №5.– P.385–390. 20. Yarbrough D.E, Barrett-Cormor E, Kritz-Silverstein D, Wingard D.L. Birth weight, adult weight, and girth as predictors of the metabolic syndrome in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study //Diabetes Care.– 1998.– Vol.21,№10.– P.1652–1658.

DISMETABOLIC SYNDROME IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

L.P. Sydorchuk, T.V. Kazantseva, . O.Y.Khomko, I.V. Goruk, V.I. Ketsa

Abstract. Some metabolic syndrome forming peculiarities in postmenopausal women are presented in the paper. The basic components of metabolic disorders in childbearing women after radical ovariectomy are discussed.

Key words: metabolic syndrome, postmenopausal syndrome, osteoporosis.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald.– 2003.– Vol.7, №3.– P.144–148.

Надійшла до редакції 13.05.2003 року
