

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

**ТОМ 17, № 3 (67), ч. 2**

---

**2013**

**Редакційна колегія:**

головний редактор Т.М. Бойчук,

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

О.І. Івашук (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. Л.О. Безруков, проф. С.С. Ткачук,

проф. О.І. Федів, О.С. Хухліна

**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 № 1 від 29 серпня 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](mailto: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 616.381-002-008.331.1

*В.Ю. Бодяка<sup>1</sup>, О.І. Іващук<sup>1</sup>, І.С. Давиденко<sup>1</sup>, Л.В. Боднар<sup>2</sup>, В.І. Петров<sup>3</sup>*

## ВПЛИВ ВНУТРІШНОЧЕРЕВНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ПІСЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПОШИРЕНОГО ПЕРИТОНІТУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці<sup>1</sup>  
Державний патолого-анатомічний центр України, м. Хмельницький<sup>2</sup>  
Красилівська центральна районна лікарня, м. Красилів, Хмельницька область<sup>3</sup>

**Резюме.** На 34 лабораторних щурах досліджено вплив внутрішньочеревної гіпертензії на патоморфологічні зміни внутрішніх органів тварин після моделювання та хірургічного лікування гострого поширеного перитоніту. Встановлено, що створена внутрішньочеревна гіпертензія за гострого поширеного перитоніту призводить до тяжких прогресуючих розладів кровообі-

гу, набряку, а також дистрофії тканин внутрішніх органів, особливо нирок, селезінки та серця. Даний патологічний процес безпосередньо залежить від тривалості внутрішньочеревної гіпертензії.

**Ключові слова:** гострий поширений перитоніт, внутрішньочеревний тиск, внутрішньочеревна гіпертензія.

**Вступ.** Гострий поширений перитоніт (ГПП) є одним із найтяжчих та частих захворювань невідкладної абдомінальної хірургії. За даними багатьох авторів, 16-20 % гострих хірургічних захворювань та травм органів черевної порожнини ускладнюються розвитком ГПП, летальність за якого зберігається на досить високому рівні і сягає 20-70 % [7].

Останнім часом все більше привертає увагу проблема розвитку внутрішньочеревної гіпертензії (ВЧГ), яка виникає за різних видів гострої хірургічної патології органів черевної порожнини (ОЧП), що суттєво негативно впливає на роботу всіх органів та систем організму. Недооцінка клінічної значимості ВЧГ зумовлює збільшення частоти ускладнень у ранньому післяопераційному періоді [5, 8, 9].

Існуючі експериментальні та клінічні наукові праці, де вивчено патоморфологічні зміни внутрішніх органів, викликані ГПП, не дозволяють об'єктивно оцінити порушення, зумовлені саме стійким підвищенням внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) [2-4].

Дослідження впливу ВЧГ на патоморфологічні зміни внутрішніх органів після моделювання та хірургічного лікування ГПП дасть змогу краще зрозуміти важливість розвитку даного ускладнення в ранньому післяопераційному періоді.

**Мета дослідження.** На дрібних лабораторних тваринах вивчити вплив ВЧГ на патоморфологічні зміни внутрішніх органів після моделювання та хірургічного лікування ГПП.

**Матеріал і методи.** Експеримент виконано на 34 статевозрілих нелінійних щурах середнього віку обох статей, масою не менше 200 г, яким змодельовано ГПП шляхом інтраперитонеального введення 30 % калової суспензії в кількості 1 мл на 100 г маси тварини [1].

Через 6 годин, після введення калової суспензії під загальним в/м знеболенням (розчин

каліпсолу 125 мг/кг), виконували лапаротомію та санацію черевної порожнини розчином хлоргексидину, а також підвищували ВЧТ згідно із запропонованою нами методикою, яка включає введення в черевну порожнину ємності (презервативу) з певною кількістю фурациліну [6].

Всіх дослідних тварин розподілено на дві групи – основну та порівняння. Основну групу складало 20 тварин, ВЧТ яких становив 22 мм рт. ст. З метою виключення можливого впливу наявності стороннього тіла в черевній порожнині створено групу порівняння з 14 тварин, яким після санації черевної порожнини, уведено пустий презерватив у черевну порожнину.

Оперативні втручання проводили в умовах віварію Буковинського державного медичного університету відповідно до національних вимог “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах” (Україна, 2011), які узгоджені з положенням “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985).

Евтаназію щурів здійснювали згідно з етичними стандартами та діючими рекомендаціями, у стані глибокого наркозу, шляхом введення надлишкової кількості наркотичного препарату, відповідно до закону України № 3447-1 від 21.02.2006 р. “Про захист тварин від жорстокого поводження”.

Забір біологічного матеріалу виконували після автопсії тварин, на 12-ту та 24-ту години, санації черевної порожнини та створення ВЧГ.

Для світлооптичного дослідження, при гістологічному дослідженні, біоптати тканини серця, легень, печінки, селезінки та нирок фіксували в 10 % нейтральному формаліні. Парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. Виконували

ривували описову методику виявлених патоморфологічних змін.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

При дослідженні печінки тварин обох дослідних груп, на 12-ту та 24-ту години спостереження, відмічалася венозне повнокров'я центральних вен та прилеглих до них синусоїдів, нерівномірне розширення просторів Діссе за рахунок їх набряку. Зберігалася балочно-радіальне розташування гепатоцитів. Мало місце нерівномірне розширення вен перипортальних трактів (рис. 1).

На 12-ту та 24-ту години спостереження ниркова тканина тварин групи порівняння характеризувалася набряком її інтерстицію сосочка, кіркової та особливо мозкової речовин. Також відмічалася зерниста та гідропічна дистрофія епітелію звивистих каналців зі злушенням в їх просвіт фрагментів апікальних частин (клязматоз). В основній групі тварин на 12-ту годину дослідження спостерігалася подібна гістологічна картина, проте на 24-ту – були певні відмінності: повнокров'я, більш вира-

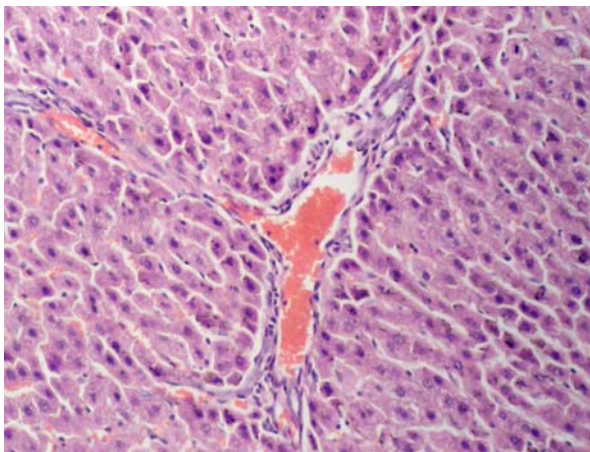


Рис. 1. Фото мікропрепарату печінки щура із створеною внутрішньочеревною гіпертензією тривалістю 24 години після моделювання та хірургічного лікування гострого поширеного перитоніту. Розширення вен і повнокров'я перипортальних трактів печінки. Забарвлення гематоксилином і еозином. Об. 10х, Ок.10х

жений клязматоз та порівняно більш виражений набряк інтерстицію сосочка, кіркової та мозкової речовини, особливо останньої (рис. 2).

При дослідженні селезінки тварин групи порівняння гістологічна картина протягом доби не змінювалася. Спостерігалася нерівномірне повнокров'я червоної пульпи, яке більш виражене під капсулою. Відмічалася запалення капсули з відшаруванням поверхневих клітин на окремих ділянках. ВЧГ протягом однієї доби призводила до більш виражених вищеперерахованих змін, які більш глибоко проникали в тканину селезінки. Відмічалися стаз та складж еритроцитів. Патологічні зміни капсули були також більш виражені (рис. 3).

Міокард тварин групи порівняння на 12-ту та 24-ту години спостереження характеризувався повнокров'ям вен та венул нерівномірно вираженим набряком інтерстицію, переважно субендокардіальних відділів. В основній групі тварин на 12-ту годину спостереження в серцевому м'язі

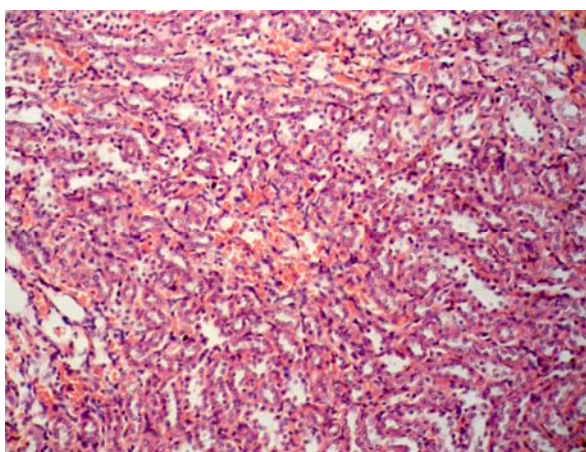


Рис. 2. Фото мікропрепарату мозкової речовини нирки щура із створеною внутрішньочеревною гіпертензією тривалістю 24 години після моделювання та хірургічного лікування гострого поширеного перитоніту. Набряк інтерстицію та повнокров'я мозкової речовини нирки. Забарвлення гематоксилином і еозином. Об. 10х, Ок.10х

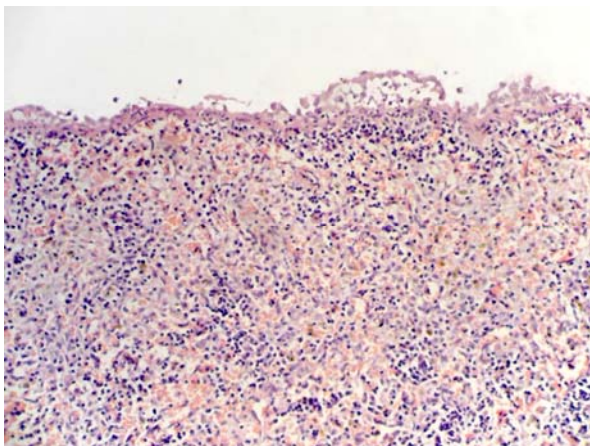


Рис. 3. Фото мікропрепарату селезінки щура із створеною внутрішньочеревною гіпертензією тривалістю 24 години після моделювання та хірургічного лікування гострого поширеного перитоніту. Запалення капсули селезінки. Забарвлення гематоксилином і еозином. Об. 10х, Ок.10х

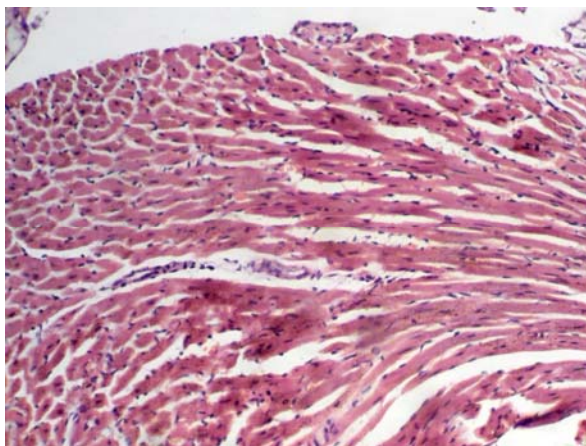


Рис. 4. Фото мікропрепарату міокарда щура із створеною внутрішньочеревною гіпертензією тривалістю 24 години після моделювання та хірургічного лікування гострого поширеного перитоніту. Глибший розпад саркоплазми кардіоміоцитів. Забарвлення гематоксилином і еозином. Об. 10х, Ок.10х

відмічалися подібні вищеперераховані патоморфологічні зміни. За ВЧГ протягом однієї доби спостерігався набряк інтерстицію міокарда, який розповсюджувався на всі його шари, але з максимальними проявами в субендокардіальних відділах, де мало місце також виражене венозне повнокров'я. Відмічалася дистрофія кардіоміоцитів із нерівномірним глибоким розпадом саркоплазми (рис. 4).

Протягом доби патоморфологічна картина легень обох дослідних груп тварин характеризувалася наявністю емфізематозних ділянок, вогнищевим повнокров'ям вен середнього та дрібного калібру, а також крововиливами в цих ділянках. Відмічалася десквамація епітелію в дрібних та середніх бронхах.

Аналізуючи результати проведеного дослідження, слід зазначити, що найбільших змін на тривалі підвищення ВЧТ за гострого поширеного перитоніту серед органів, що вивчалися, зазнають нирки, селезінка та міокард. Виявлені патоморфологічні зміни у вищеперерахованих органах мають дещо схожу картину, яка характеризується венозним повнокров'ям, набряком інтерстицію та дистрофією паренхіматозних клітин. Дані патологічні процеси безпосередньо залежать від тривалості ВЧГ, оскільки на 24-ту годину спостереження розлади кровообігу, а також дистрофічні зміни більш поширені та глибші у своїх проявах.

#### Висновок

Створена внутрішньочеревна гіпертензія протягом однієї доби, після моделювання та хірургічного лікування гострого поширеного перитоніту, призводить до венозного повнокров'я, набряку інтерстицію та дистрофії паренхіматозних клітин внутрішніх органів, переважно нирок, серця, що можна розцінювати як морфологічний еквівалент їхньої недостатності, страждає також селезінка, де розвивається венозне повнокров'я, та запалення її капсули.

### ВЛИЯНИЕ ВНУТРИБРЮШНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА

*В.Ю. Бодяка, А.И. Иващук, И.С. Давиденко, Л.В. Боднар, В.И. Петров*

**Резюме.** На 34 лабораторных крысах исследовано влияние внутрибрюшной гипертензии на патоморфологические изменения внутренних органов после моделирования и хирургического лечения острого распространенного перитонита. Установлено, что созданная внутрибрюшная гипертензия при остром распространенном перитоните приводит к тяжелым прогрессирующим расстройствам кровообращения, отеку, а также дистрофии тканей внутренних органов, особенно почек, селезенки и сердца. Данный патологический процесс непосредственно зависит от длительности внутрибрюшной гипертензии.

**Ключевые слова:** острый распространенный перитонит, внутрибрюшное давление, внутрибрюшная гипертензия.

### THE IMPACT OF INTRAABDOMINAL HYPERTENSION ON PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF ANIMAL INTERNAL ORGANS AFTER SIMULATING AND SURGICAL TREATMENT OF ACUTE GENERAL PERITONITIS

*V. Yu. Bodyaka<sup>1</sup>, O. I. Ivashchuk<sup>1</sup>, I. S. Davydenko<sup>1</sup>, L. V. Bodnar<sup>2</sup>, V. I. Petrov<sup>3</sup>*

**Abstract.** The impact of intraabdominal hypertension on pathomorphological changes of the animal internal organs after simulating and surgical treatment of acute intestinal obstruction has been studied on 34 laboratory rats. It has been

**Перспективи подальших досліджень.** Вважасмо за доцільне дослідити негативний вплив зростаючого ВЧТ на патоморфологічні зміни внутрішніх органів у хворих на гострий поширений перитоніт, ускладнений ВЧГ у ранньому післяопераційному періоді.

#### Література

1. Василик В.М. Моделювання калового перитоніту у білих щурів / В.М. Василик // Вісн. пробл. біол. і мед. – 2006. – Вип. 2. – С. 417-418.
2. Гинзбург Л.Б. Профилактика и лечение внутрибрюшного давления у больных с перитонитом и острой кишечной непроходимостью: автореф. дис. на соискание уч. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.27 “Хирургия” и 14.00.15 “Патологическая анатомия” / Г.Л. Гинзбург. – Самара, 2009. – 23 с.
3. Експериментальне дослідження впливу внутрішньочеревного тиску на формування поліорганної недостатності та бактеріальної транслокації / І.М. Тодуров, Л.С. Білянський, О.В. Перехрестенко [та ін.] // Клін. хірургія. – 2010. – № 6. – С. 20-23.
4. Забелин М.В. Синдром внутрибрюшной гипертензии в неотложной абдоминальной хирургии: автореф. дис. на соискание уч. ст. докт. мед. наук: спец. 14.01.17 “Хирургия” / М.В. Забелин. – М., 2010. – 46 с.
5. Клинико-диагностические аспекты интраабдоминальной гипертензии и абдоминального компартмент-синдрома (Обзор литературы) / В.А. Гольбрайх, И.Б. Федулова, В.А. Голубь [и др.] // Бюл. Волгоград. науч. центра РАМН. – 2010. – № 2. – С. 17-19.
6. Патент України на корисну модель 62782, МПК G 09 В 23/28. Спосіб моделювання внутрішньочеревної гіпертензії на дрібних лабораторних тваринах / Бодяка В.Ю.; заявник та патентовласник Бодяка Володимир Юрійович. – № u201103501; заявл. 24.03.11; опубл. 12.09.11, Бюл. № 17.
7. Поширений гнійний перитоніт: монографія / В.В. Бойко, І.А. Криворучко, С.М. Тесленко, А.В. Сивожелізов. – Х.: Прапор, 2008. – 280 с.
8. Ball C.G. The secondary abdominal compartment syndrome: not just another post-traumatic complication / C.G. Ball, A.W. Kirkpatrick, P. Mc Beth // Can. J. Surg. – 2008. – Vol. 51 (5). – P. 399-405.
9. Ibis C. The Value of Intra-abdominal Pressure Measurement in Patients with Acute Abdomen / C. Ibis, A. Altan // Asian J. Surg. – 2009. – Vol. 32 (1). – P. 33-38.

found that created abdominal hypertension under acute general peritonitis results in serious progressive disturbances of the circulation, oedema, and dystrophy of the internal organs tissues, especially the kidneys, spleen and the heart. This pathologic process directly depends on the duration of intraabdominal hypertension.

**Key words:** acute general peritonitis, intraabdominal pressure, intra-abdominal hypertension.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
State Centre of Morbid Anatomy in Ukraine (Khmelnyskiy)  
Krasyliv Central District Hospital (Krasyliv, Khmelnyskiy region)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 3-6

Надійшла до редакції 26.04.2013 року

© В.Ю. Бодяка, О.І. Іващук, І.С. Давиденко, Л.В. Боднар, В.І. Петров, 2013

УДК 616.24-002.5:616.441-008.61

*А.О. Герман*

## ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, ТИРЕОТРОПНА ФУНКЦІЯ ГІПОФІЗА ТА РІВЕНЬ КОРТИЗОЛУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНОЇ ФОРМИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У статті наведено результати дослідження ендокринних зсувів у гіпозарно-тиреοїдній системі та рівня кортизолу, що встановлені на підставі аналізу обстеження 60 пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень (випадок-контроль) із застосуванням імуноферментного дослідження. Встановлено, що у хворих на дисемінований та інфільтративний туберкульоз легень визначається гіпофункція щитоподібної

залози та тиреоїдної функції гіпофіза. Адаптація до стану хронічного гіпоксично-метаболического стресу при туберкульозі легень на тлі гіпофункції щитоподібної залози супроводжується зростанням вмісту кортизолу.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, туберкульоз легень, кортизол, гіпофіз.

**Вступ.** Дисфункція щитоподібної залози (ЩЗ) описана в багатьох дослідженнях щодо патології органів дихання [2, 5]. Окремі автори стверджують, що у хворих на активну форму туберкульозу легень мають місце різноманітні і не завжди взаємозв'язані прояви тиреоїдної та глюкокортикоїдної дисфункції [6], частина яких може носити захисний характер, а частина відображає різні аспекти метаболічної декомпенсації, у тому числі і факт метаболічної спрямованості процесів білкового метаболізму, що може супроводжуватися поступовим виснаженням важливих механізмів детоксикації. Така комбінована тиреоїдна та глюкокортикоїдна дисфункція може носити стійкий характер при поширених формах туберкульозу легень і наростати при недостатній хіміотерапії, що свідчить про необхідність удосконалення схеми патогенетичного лікування. Враховуючи можливість модулюючого впливу тиреоїдних гормонів на формування імунітету та розвиток запального процесу, можна вважати, що стан ЩЗ впливає на клінічний перебіг туберкульозного процесу та ефективність лікування [1, 3, 4].

**Мета дослідження.** Визначити характер ендокринних зсувів у гіпофізарно-тиреοїдній системі та рівень кортизолу у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень залежно від клінічної форми.

**Матеріал і методи.** Варіант дослідження: випадок-контроль. У дослідження включено 60 пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТБ), до групи 1 (гр. 1) увійшов 21 пацієнт з інфільтративним туберкульозом легень, до групи 2 (гр. 2) увійшло 39 пацієнтів із дисемінованим туберкульозом легень, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділеннях обласного протитуберкульозного диспансеру м. Чернівців. За даними анамнезу, пацієнти не мали захворювань ЩЗ у минулому. Вік хворих коливався від 27 до 55 років, а середній вік склав  $38,4 \pm 1,7$  року. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ПЗО) віком від 24 до 58 років, які на момент обстеження не мали ознак маніфестації загострення соматичної патології. Середній вік склав  $32,2 \pm 1,6$  року.

Функція ЩЗ та рівень кортизолу (К) у пацієнтів були оцінені шляхом визначення у плазмі крові рівня тиреотропного гормону (ТТГ), вільних фракцій тиреоїдних гормонів: вільного трийодтироніну (вТ3), вільного тироксину (вТ4), а також визначення рівня К за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі імуноферментних реакцій "Sunrise" (Tescan, Австрія), автоматичному промивачі ELx50 (США), термошейкері "Biosan" (Австрія). Також визначався індекс периферійної конверсії



вільних тиреоїдних гормонів (вТ3/вТ4). Рівень ТТГ, як маркера функціональної активності гіпофіза в плазмі крові, визначали з використанням набору реагентів «ТТГ-ІФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія) з показниками нормальних величин від 0,3 до 4,0 мМО/л і межею чутливості – 0,12 мМО/л. Для дослідження вмісту вільних тиреоїдних гормонів (ВТГ) використовували набори реагентів «Т3 вільний-ІФА-БЕСТ» та «Т4 вільний-ІФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія). Нормальні показники для вТ4 становили – 12-18 пмоль/л, для вТ3 – 2,5-5,8 пмоль/л. Чутливість методу становила 1,2 пмоль/л для вТ4 і 0,2 пмоль/л – для вТ3. Для дослідження рівня К використовували набір реагентів «Кортизол-ІФА-БЕСТ» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія), з показниками нормальних величин від 140-600 нмоль/л і межею чутливості – 40 нмоль/л. Визначення проводилися згідно з інструкціями за стандартними методиками.

Статистична обробка даних проведена за допомогою статистичної програми "STATISTICA 13" (StatSoft Inc., USA). Для даних, що відповідають нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), величини стандартного відхилення (s) і стандартної похибки (m), максимальне і мінімальне значення. Достовірність різниці між отриманими даними оцінювали за критерієм Спірмена. За достовірну приймали різницю при  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

При ВДТБ виникає тиреоїдна дисфункція, як наслідок комплексного дезінтеграційного впливу на структурно-метаболічний гомеостаз патологічних процесів [2, 3]. Метаболічна імунодепресія формується під впливом синдрому ендогенної інтоксикації, та є складним, багатоступеневим патологічним процесом, що виникає як реакція організму на дію мікобактерій туберкульозу.

У результаті аналізу даних встановлено, що рівень тиреотропного гормону був нижчим за такий показник у ПЗО ( $2,86 \pm 0,08$ ) у гр. 1 на 82,87 % ( $p < 0,05$ ), у гр. 2 цей показник також був на 84,97 % нижчим за такий у ПЗО ( $p < 0,05$ ). Порівнюючи показники рівня ТТГ у гр.1 та гр.2, встановлено тенденцію до його підвищення в гр.1 відносно гр. 2 на 13,95 % ( $p_1 > 0,05$ ).

Значення рівня вТ4 у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень в обох групах було нижчим за такий у ПЗО ( $21,19 \pm 0,60$ ). У гр. 1 – у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), у гр. 2 – у 2,3 раза ( $p < 0,05$ ). Рівень вТ4 у гр. 1 був нижчим за показник гр. 2 на 10,43 %, ( $p_1 < 0,05$ ).

Рівень вТ3 у групі 1 був вищим за такий у ПЗО ( $4,55 \pm 0,23$ ) на 23,07 %, ( $p < 0,05$ ). У гр.2 цей показник був також вищим за показник ПЗО на 16,92 %, ( $p < 0,05$ ). Це можна пояснити посиленням периферійної конверсії тироксину, про що свідчить низький рівень вТ4 в обох групах. Рівень вТ3 у гр.1 був незначно вищим за такий у гр.2 на 5,26 % ( $p_1 > 0,05$ ). Здатність до трансформації в біологічно більш активний вТ3 залежить від рівня ВТГ у плазмі крові. Периферійна конве-

рсія ВТГ зростає одночасно зі збільшенням вмісту вТ3 та зниженням рівня вТ4. Так, значення вТ3/вТ4 було високим в обох групах. Відносно норми ( $0,214 \pm 0,002$ ) у гр.1 цей показник зростав у 3,11 раза ( $p < 0,05$ ), у гр.2 – у 2,64 раза ( $p > 0,05$ ). Значення вТ3/вТ4 було вищим у гр.1 ніж у гр.2 на 17,69 % ( $p_1 > 0,05$ ).

Рівень кортизолу був вищим за показник ПЗО ( $561,75 \pm 19,516$ ) в пацієнтів обох груп: у гр. 1 – на 16,31 % ( $p < 0,05$ ), у гр. 2 – на 21,41 % ( $p < 0,05$ ). Однак цей показник був невірогідно нижчим у гр. 1 на 4,2 % ( $p_1 > 0,05$ ) за показник у гр. 2. Отримані результати вказують на активацію адаптаційних систем організму на стресовий чинник, а саме, на туберкульозну інтоксикацію.

У патогенезі формування туберкульозу легень стрес-реалізуючі системи активовані, що пов'язано з токсичною та інтоксикаційною дією мікобактерій туберкульозу, що проявляється у зміні тиреоїдного гомеостазу та гіперкортизолемії. Отже, аналіз показників тиреотропної функції гіпофіза, рівнів ВТГ та кортизолу у хворих на туберкульоз легень показав зниження рівня ТТГ, Т4 та підвищення рівня Т3, показника периферійної конверсії та вмісту кортизолу як при інфільтративному, так і при дисемінованому туберкульозі легень. Вірогідна різниця між різними клінічними формами ТБ легень спостерігалася тільки за показником периферійної конверсії вільних тиреоїдних гормонів у бік більш інтенсивної трансформації з утворенням вТ3 у пацієнтів з інфільтративною формою туберкульозу легень.

#### Висновок

У хворих на туберкульоз легень спостерігається помірне зниження секреторної функції щитоподібної залози, тиреотропної функції гіпофіза незалежно від клінічної форми. Компенсація зниженої тиреотропної функції гіпофіза відбувається за рахунок вірогідно високого рівня периферійної конверсії у хворих обох груп. Високий рівень кортизолу свідчить про активацію адаптаційних систем організму у відповідь на туберкульозну інтоксикацію у хворих на інфільтративний та дисемінований туберкульоз легень.

#### Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати відображають важливу роль гормонів ЩЗ та рівня кортизолу при туберкульозному процесі й обґрунтовують необхідність своєчасного скринінгу гормонального гомеостазу.

#### Література

1. Матвеева С.Л. Клиническая характеристика и исходы химиотерапии туберкулеза легких у лиц с патологией щитовидной железы / С.Л. Матвеева // Туберкулез, легочные хвороби, ВИЛ-інфекція. – 2011. – № 2. – С. 39-44.
2. Тодорико Л.Д. Роль тиреоидных гормонов и кортизола в развитии анемического синдрома при хронических obstructивных заболеваниях легких у больных старших возрастных групп / Л.Д. Тодорико: материалы I съезда терапевтов Забайкальского края. – Чита: РИЦ ЧГМА, 2013. – С. 71-75.
3. Abel B. Toll-like receptor 4 expression is required to control chronic Mycobacterium tuberculosis infection in

- mice / B. Abel // J. Immunol. – 2002. – Vol. 169, № 6. – P. 3155-3162.
4. Endocrine and cytokine responses in humans with pulmonary tuberculosis / A. Rey, C.V. Mahual, V.V. Bozza [et al.] // Brain, Behavior, and Immunity. – 2007. – № 21. – P. 171-179.
5. Kelestimir F. The endocrinology of adrenal tuberculosis: the effects of tuberculosis on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and adrenocortical function / F. Kelestimir // J. Endocrinol. Invest. – 2004. – Vol. 27, № 4. – P. 380386.
6. Ormerod L.P. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): epidemiology, prevention and treatment / L.P. Ormerod // Br. Med. Bull. – 2005. – Vol. 73-74. – P. 17-24.

### ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ТИРЕОТРОПНАЯ ФУНКЦИЯ ГИПОФИЗА И УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ

*А.А. Герман*

**Резюме.** В статье приведены результаты исследования эндокринных сдвигов в гипотарно-тиреоидной ситеме и уровня кортизола, который установлен на основании анализа обследования 60 пациентов с впервые диагностированным туберкулезом легких (случай-контроль) с применением иммуноферментного исследования. Установлено, что у больных диссеминированным и инфильтративным туберкулезом легких определяется гипофункция щитовидной железы и тиреоидной функции гипофиза. Адаптация к состоянию хронического гипоксического-метаболического стресса при туберкулезе легких на фоне гипофункции щитовидной железы сопровождается ростом содержания кортизола.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, туберкулез легких, кортизол, гипофиз.

### FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE THYROID GLAND, THE THYROTROPIC FUNCTION OF THE HYPOPHYSIS AND THE LEVEL OF CORTISOL IN PATIENTS WITH NEW-ONSET PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON THE CLINICAL FORMS

*A.A. Herman*

**Abstract.** The paper presents the results of a study of endocrine shifts in the pituitary- thyroid system and the cortisol level that established on the basis of an analysis of examining. Data were made based on the survey of 60 patients, suffering from new-onset lung TB (case-control) by means of the immune-enzyme assay. It has been established that a hypofunction of the thyroid gland and the thyroid function of the hypophysis is identical in patients with infiltrative and disseminative TB process. An adaptation to a condition of chronic hypoxyx-metabolic stress against a background of hypothyroidism in pulmonary tuberculosis is accompanied by an increase of the content of cortisol.

**Key words:** thyroid, gland, pulmonary tuberculosis, cortisol, hypophysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 6-8

Надійшла до редакції 17.05.2013 року

© А.О. Герман, 2013

УДК 611-013.85:618.39-021.3

*Д.І. Гречко*

### ОСОБЛИВОСТІ СТРОМАЛЬНО-ПАРЕНХІМАТОЗНИХ ПЕРЕБУДОВ ПЕЧІНКИ ПЛОДІВ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ, ЗУМОВЛЕНІЙ ЗАТРИМКОЮ РОЗВИТКУ ХОРІАЛЬНИХ ВОРСИНОК

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Вивчені морфометричні показники тканини печінки та плаценти плодів на різних етапах гестаційного розвитку. Встановлено, що ступінь вираженості морфологічних змін печінки плодів залежить від стадії гестації. Результати дослідження структурних змін у печінці та плаценті, що розвиваються, поєднано

з ознаками незрілості плаценти різного генезу, дозволяють прогнозувати виникнення ускладнень розвитку вагітності та плода.

**Ключові слова:** плід, плацентарна недостатність, печінка.

© Д.І. Гречко, 2013



**Вступ.** Багаторічні спостереження вітчизняних та зарубіжних дослідників за розвитком дітей, народжених із діагностовано під час вагітності плацентарною недостатністю, показали, що дана патологія зумовлює не тільки різке збільшення перинатальної смертності, але й багато чисельні зміни в організмі дитини [3, 6, 8, 9]. Поряд із деструктивними та компенсаторними процесами важливим компонентом плацентарної недостатності є незрілість хоріального дерева. Морфологія порушень дозрівання ворсинок плаценти досліджується давно, але багато питань даного патологічного процесу залишаються невисяченими до сьогодні [4, 8].

Тканині печінки властиве раннє диференціювання та прояви морфофункціональної активності. У зв'язку з цим вплив патологічної незрілості хоріального дерева може призвести до порушень структури печінки та морфофункціональної активності гепатоцитів [1, 5, 7].

На даний час недостатньо вивчені структурні зміни печінки плодів при плацентарній недостатності, затримці розвитку хоріальних ворсинок та можливий їх взаємозв'язок [2, 10].

**Мета дослідження.** Встановити взаємозв'язки між стромально-паренхіматозними характеристиками печінки та зрілістю хоріального дерева при плацентарній недостатності з затримкою розвитку хоріальних ворсинок.

**Матеріал і методи.** Матеріалом дослідження слугувала печінка та плацента плодів у терміні 16-22 тижні вагітності (пізні мимовільні викидні та переривання вагітності за медичними показниками), з проявами хронічної плацентарної недостатності, що підтверджена клінічно та при гістологічному дослідженні. Матеріал розподілили на дві групи. Першу групу становили дослідження плаценти та печінки 14 плодів з діагностованою під час вагітності плацентарною недостатністю, без ознак патологічної незрілості. До другої групи увійшли дослідження плаценти та печінки 14 плодів, також з діагностованою під час вагітності плацентарною недостатністю, головною причиною якої була затримка розвитку хоріальних ворсинок.

Для морфологічного дослідження взяті препарати з лівої частки печінки плодів, а препарати плаценти – із центральної частини плацентарного диска (у всіх випадках). Всі препарати фіксували в 10 % водному розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в серії спиртів зростаючої концентрації з подальшим закладенням у парафін. Гістологічні препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином за методом Ван-Гізона. Виготовляли по 3-4 мікроскопічних зрізи від кожного об'єкта. Морфометричне дослідження печінки плодів проводили за допомогою закритої тестової системи зі 100 точок площею  $1,16 \times 10^5$  мкм<sup>2</sup>.

Морфометрію структур плаценти здійснювали за допомогою закритої тестової системи зі 100 точок площею  $1,16 \times 10^5$  мкм<sup>2</sup> [2]. Статистична обробка результатів дослідження проведена з використанням пакета прикладних програм

“Statistica 5.0” на Pentium 4. Кількісні дані виражені у вигляді середньої арифметичної величини та похибки середньої ( $M \pm m$ ). Вірогідність відмінностей порівнюваних середніх величин визначали на підставі  $t$ -критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Розбіжності між середніми величинами вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

У групі плодів вагітність, яка проходила на тлі плацентарної недостатності із затримкою дозрівання хоріальних ворсинок, спостерігається значне зниження маси тіла, об'єму печінки відносно I групи. Морфометричні показники плодів, відповідних їм плацент і печінок із стромально-паренхіматозними характеристиками наведені в таблиці 1.

Дані таблиці свідчать про зниження всіх морфометричних показників в обох групах, проте були вірогідно меншими в II групі. При мікроскопічному дослідженні печінки плодів I групи виявили збережену гістоархітектоніку, чітку балково-радіальну будову. У центральних венах відмічається помірне повнокров'я, синусоїди нерівномірно розширені. Гепатоцити з еозинофільною зернистою цитоплазмою та округлим базофільним ядром. У поодиноких випадках виявлені вогнища екстрамедулярного кровотворення, зернисту дистрофію та некробіотичні зміни гепатоцитів.

У печінці плодів II групи відмічається повнокров'я центральних вен та синусоїдів, порушення архітектоніки у вигляді дисконфракції балок і розростання порталльної строми. У гепатоцитах великі жирові вакуолі, лімфомакрофагальна інфільтрація порталльних шляхів. Морфометричні показники печінок плодів цієї групи вірогідно знижені відносно I групи, крім відносного об'єму паренхіми, який збільшився на 9,9 %. Зменшення відносного об'єму строми відбувається за рахунок синусоїдів (32,2 %), центральних вен (13,6 %) і меншою мірою порталльних трактів (5,3 %). Це вказує, з одного боку, на тяжкі альтеративні пошкодження, а з другого – на посилення компенсаторно – пристосувальних перебудов печінки.

Порушення дозрівання плаценти ґрунтується на зіставленні морфології народженої плаценти з етапами гістогенезу ворсинок при нормальному перебігу вагітності [6]. Зниження маси плацент спостерігається в обох групах. Дефіцит маси плацент в I групі становить 8,6 %, у II групі – 46,9 %. Гістологічними ознаками цього є значна та неоднорідна незрілість хоріальних ворсинок, при незначних дистрофічних змінах та деструкції епітелію ворсинок. Як видно з даних таблиці 2, відсоткове співвідношення різних типів хоріальних ворсинок у групах дослідження, при однаковому терміні гестації, неоднорідні.

У I групі переважають проміжні незрілі ворсинки з великими судинами артеріального, венозного і капілярного типів, чіткою системою стромальних каналів з вільними клітинами Кашенка-Гофбауера в їх просвітах. Інтерстицій пред-

Таблиця 1

**Морфометричні показники плодів, відповідних їм плацент і печінок із стромально-паренхіматозними характеристиками, при хронічній плацентарній недостатності без затримки та із затримкою розвитку хоріальних ворсинок**

Показник	ХПН без затримки (n=14)	ХПН зі затримкою (n=14)
Маса тіла плода, г	415,4±9,1	310,5±8,3 P<0,001
Маса плаценти, г	155,5±3,8	90,3±4,2 P<0,001
Маса печінки, г	27,1±1,4	19,4±2,1 P=0,004
Об'єм печінки, см <sup>3</sup>	96,6±5,7	78,4±6,1 P=0,047
Відносний об'єм паренхіми, %	71,4±0,7	78,3±1,2 P=0,003
Відносний об'єм центральних вен, %	12,5±0,5	11,8±0,6 P>0,05
Відносний об'єм синусоїдів, %	11,5±0,4	8,8±0,4 P=0,003
Відносний об'єм порталних трактів, %	1,9±0,3	1,8±0,2 P>0,05

Таблиця 2

**Відсоткове співвідношення різних типів хоріальних ворсинок при хронічній плацентарній недостатності без затримки та із затримкою розвитку хоріальних ворсинок у термін гестації 16-22 тижні (середня арифметична ± похибка середньої арифметичної)**

Типи хоріальних ворсинок	ХПН без затримки (n=14)	ХПН зі затримкою (n=14)
Стовбурові "ранні"	14,9±0,72	11,4±0,67 P=0,008
Трофобластичні та вільозні відростки	4,4±0,14	3,8±0,18 P=0,015
Мезенхімальні	0,7±0,06	1,0±0,03 P=0,004
Ембріональні	4,4±0,67	7,9±0,82 P=0,011
Проміжні незрілі	48,5±1,78	65,3±1,45 P<0,001
Проміжні зрілі	27,1±0,85	10,6±0,93 P<0,001

ставлений юними фібробластими з великими ядрами і вузьким обідком цитоплазми. Поряд із проміжними незрілими ворсинками у великій кількості наявні проміжні зрілі ворсинки. На зрізах це округлі ворсинки з щільною строю, що складається з великої кількості зрілих фіброblastів і колагенових волокон. Система стромальних каналів зникає, але виявляються окремі клітини Кашенка-Гофбауера. Домінують довгі ворсинки з поодинокими термінальними гілками. Епітелій у них представлений тільки синцитіотрофобластом, капіляри нечисельні, вузькі, розташовані в центрі. Мезенхімальні та ембріональні ворсинки поодинокі на відміну від II групи, де вони формують окремі зони. Це великі ворсинки, строма яких представлена пухким матриксом, в якому

трапляються фіброласти та клітини Кашенка-Гофбауера. Епітелій їх представлений цитотрофобластом та синцитіотрофобластом, при чому перший становить 80%. У відсотковому співвідношенні хоріальних ворсин плацент II групи значно переважають проміжні незрілі ворсинки. Значно менше проміжних зрілих та ранніх стовбурових ворсинок. Свідченням відставання розвитку ворсинок у II групі дослідження є зменшення кількості трофобластичних та вільозних відростків – джерел нових хоріальних ворсинок.

#### Висновки

1. При антенатальних ушкодженнях плода, в умовах відставання розвитку хоріального дерева формується патологічна незрілість з персистенці-

єю проміжних незрілих ворсинок та порушенням їх морфофункціональної активності;

2. Хронічна плацентарна недостатність із затримкою розвитку хоріальних ворсинок викликає максимальне напруження та виснаження адаптаційно – пристосувальних процесів у печінці плодів.

**Перспектива подальших досліджень** полягає у вивченні особливостей процесів морфологічного дозрівання та патоморфологічних змін печінки на різних етапах гестації та при плацентарній недостатності, зумовленій затримкою розвитку хоріальних ворсинок.

#### Література

1. Грижевская А.Н. Факторы риска развития патологии желчевыводящей системы у новорожденных детей: автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. мед. наук / Грижевская А.Н. – М., 1999. – 24 с.
2. Давиденко І.С. Використання теорії інформації для оцінки структурної організації різних типів хоріальних ворсин плаценти при фізіологічній вагітності / І.С. Давиденко // Вісн. морфол. – 2005. – № 1 (11). – С. 5-10.
3. Милованов А.П. Внутриутробное развитие человека: руководство [для врачей] / А.П. Милованов, С.П. Савельев. – М.: МДВ, 2006. – 382 с.
4. Милованов А.П. Молекулярные механизмы регуляции цитотрофобластической инвазии маточно-плацентарной области / А.П. Милованов, А.К. Кириченко // Арх. патол. – 2001. – № 5. – С. 3-7.
5. Сорокина И.В. Анализ морфометрических показателей гепатоцитов плодов и новорожденных от матерей с преэклампсией / И.В. Сорокина, Е.С. Проценко, Н.А. Ремнева [и др.] // Теорет. і експерим. мед. – 2010. – № 3 (48). – С. 14-18.
6. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений). Практическое руководство / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. – СПб.: Элби СПб, 2002. – 352 с.
7. Цирельников Н.И. Плацентарно-плодные взаимоотношения как основа развития и дифференцировки дегенеративных органов и тканей / Н.И. Цирельников // Арх. патол. – 2005. – Т. 67, № 1. – С. 54-58.
8. Benirschke K. Pathology of the Human Placenta / K. Benirschke, P. Kaufmann, R. N. Baergen. – [5 rd. ed.]. – New York: Springer, 2006. – 1050 p.
9. Bischoff F.Z. Cell-free fetal DNA in maternal blood: kinetics, source and structure / F.Z. Bischoff, D.E. Lewis, J.L. Simpson // Hum. Reprod. Update. – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 59-67.
10. Chan C.C.W. Apoptotic and proliferative activities in first trimester placenta / C.C.W. Chan, T.T. Lao, A.N.Y. Cheung // Placenta. – 1999. – Vol. 20. – P. 223-227.

### ОСОБЕННОСТИ СТРОМАЛЬНО-ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ПРЕОБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ ПЛОДОВ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ЗАДЕРЖКОЙ РАЗВИТИЯ ХОРИАЛЬНЫХ ВОРСИНОК

*Д.И. Гречко*

**Резюме.** Изучены морфометрические показатели печени и плаценты плодов на разных этапах гестационного развития. Установлено, что степень выраженности морфометрических изменений печени плодов зависит от стадии гестации. Результаты исследования структурных изменений в печени и плаценте, развивающихся в сочетании с признаками незрелости плаценты различного генеза, позволяют прогнозировать формирование осложнений развития беременности и плода.

**Ключевые слова:** плод, плацентарная недостаточность, печень.

### FEATURES OF STROMAL-PARENCHYMATOUS CHANGES OF FETAL LIVER IN PLACENTAL INSUFFICIENCY, CAUSED BY A DELAY OF THE DEVELOPMENT OF CHORIONIC VILLI

*D.I. Grechko*

**Abstract.** The morphometric parameters of the liver and placenta of fetuses at different stages of gestational development have been studied. It has been established that the degree of the evidence of morphometric changes of the fetal liver depends on the stage of gestation. The results of an investigation of structural changes in the liver and placenta, developing in combination with the signs of placental immaturity of diverse genesis enable to prognosticate the formation of complications of the development of pregnancy and the fetus.

**Key words:** fetus, placental insufficiency, liver.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.М. Слободян

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 8-11

Надійшла до редакції 20.05.2013 року

УДК 616.314-002+616-314-056

*Л.А. Дегтярёва*

## ВЗАИМОСВЯЗЬ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГРУПП КРОВИ АВ0 У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ХРОНИЧЕСКОГО ВЕРХУШЕЧНОГО ПЕРИОДОНТИТА

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Резюме.** Установлена взаимосвязь групп крови АВ0 с клиническими проявлениями хронического верхушечного периодонтита (ХВП). Интенсивность поражения околоверхушечных тканей, оцениваемая с помощью комплексного апикального индекса (КАИ), достоверно выше у обследованных с группой крови В(III) и А(II). Наиболее низкие показатели интенсивности бал-

лов и активности течения ХВП отмечены у лиц с группой крови 0(I).

**Ключевые слова:** хронический верхушечный периодонтит, комплексный апикальный индекс, степень активности течения, группы крови АВ0.

**Введение.** Проблема хронического верхушечного периодонтита (ХВП) остается актуальной для врачей-стоматологов, поскольку длительное воспаление в периапикальной области чаще всего приводит к удалению причинных зубов у людей молодого и среднего возраста, а также создает угрозу развития хроническо-септических состояний [5, 8].

Группы крови системы АВ0 являются важнейшими генетическими константами человека и могут влиять на характер протекания биохимических процессов, обуславливая дифференцированную устойчивость организма к различным заболеваниям [3].

Групповые изоантигены крови, как любой из компонентов, определяющих антигенную индивидуальность человека, при определенных условиях могут стать причиной нарушения гомеостаза [2].

Результаты исследований позволяют предположить, что в развитии кариеса зубов и характере его течения у лиц с разными группами крови системы АВ0 определенную роль играет антигенное сходство обитающих в полости рта микроорганизмов и факторов крови человека. Не исключено также, что антигены АВ0 сопутствуют генам, обеспечивающим формирование твердых тканей зуба в различные периоды онтофилогенеза и, следовательно, участвуют в реализации плейоморфных свойств генов [6].

Имеющиеся данные о связи кариеса зубов и его осложнения – ХВП с генетическими маркерами групп крови АВ0 носят противоречивый характер [6, 7].

**Цель исследования.** Изучить антигенную характеристику больных с различными клиническими проявлениями хронического верхушечного периодонтита.

**Материал и методы.** Обследовано 387 студентов стоматологического факультета в возрасте от 17 до 32 лет: 157 мужчин и 230 женщин. Из исследования исключались лица, имеющие аллергические, аутоиммунные, эндокринные заболевания, заболевания тканей пародонта и слизистой

оболочки полости рта, а также отказавшиеся от участия в исследовании на любом из его этапов.

Обследуемые были разделены на две группы: основную и контрольную. В основную группу вошли 210 человек с различными формами ХВП. В контрольную группу вошли 177 обследуемых, не имеющих признаков воспаления в тканях периодонта. Обследование проводили по общепринятой методике, согласно которой тщательно выясняли анамнез болезни, жизни. По результатам индивидуального опроса были получены данные о группе крови и резус-факторе у всех обследованных основной и контрольной групп (отметки о группе крови и резус-факторе имелись в паспорте или в амбулаторной карте).

При осмотре зубных рядов обращали внимание на изменение цвета коронки обследуемого зуба, степень разрушенности коронки, подвижность, характер перкуторного звука (притупленность), изменение цвета, наличие свища или рубца и проводили пальпацию слизистой оболочки в области проекции верхушек корней.

При диагностике ХВП использовали клинические методы обследования (осмотр, перкуссия и пальпация), электроодонтодиагностику и рентгенографию зубов.

Оценку интенсивности и степени активности течения ХВП производили с помощью предложенного комплексного апикального индекса (КАИ) [4], определяя клинико-анамнестические и рентгенологические характеристики зубов.

Для каждого обследуемого пациента по значению клинико-анамнестических и рентгенологических оценок каждого зуба (модифицированный периапикальный индекс (РАИ) [9]) и последующего их суммирования определяли соответствующий КАИ, характеризующий интенсивность поражения ХВП:

$КАИ = S$  клинико-анамнестических баллов +  $S$  баллов РАИ.

Кроме того, по значению КАИ и числу зубов с ХВП, а также числу зубов, удаленных по поводу данного заболевания, определяли показатель активности течения ХВП (АП):

$$АП = \frac{КАИ}{12 \cdot n}$$

где  $n$  – число зубов, суммарная оценка которых больше 0.

По значению показателя АП оценивали степень активности течения ХВП. При значении АП от 0,08 до 0,33 балла диагностировали легкую степень активности, от 0,34 до 0,66 балла – среднюю степень, от 0,67 до 1,0 балла – тяжелую степень активности течения ХВП.

Данные, полученные во время клинического обследования больных, были введены в компьютерную программу Excel (Microsoft) и подвергнуты статистическому анализу с использованием пакета прикладных программ Statistica. Результаты обработаны с помощью параметрического критерия Стьюдента ( $t$ ). Критический уровень значимости в данном исследовании принимали равным 0,05 [1].

#### Результаты исследования и их обсуждение.

При сравнении среднего числа зубов с ХВП в зависимости от группы крови обследованных с различной степенью активности течения ХВП нами было отмечено увеличение данного показателя у лиц с группой крови В ( $2,91 \pm 0,27$ ) в 1,6 раза по сравнению с таковыми с группой крови 0 ( $1,84 \pm 0,18$ ) ( $p=0,0014$ ;  $p<0,002$ ) и в 1,3 раза по сравнению с группой крови А ( $2,26 \pm 0,15$ ) ( $p=0,040$ ;  $p<0,05$ ).

Имелась тенденция к увеличению в 1,2 раза среднего числа зубов с ХВП у лиц с группой крови А ( $2,26 \pm 0,15$ ) по сравнению с лицами с группой крови 0 ( $1,84 \pm 0,18$ ) ( $p=0,078$ ;  $p<0,1$ ).

Среднее число зубов с ХВП при легкой степени активности течения было увеличено у обследованных с группой крови В ( $2,22 \pm 0,30$ ) в 1,6 раза по сравнению с группой крови 0 ( $1,38 \pm 0,09$ ) ( $p=0,0097$ ;  $p<0,01$ ) и в 1,9 раза по сравнению с группой крови АВ ( $1,14 \pm 0,15$ ) ( $p=0,003$ ;  $p<0,01$ ), а также увеличено у лиц с группой крови А ( $1,68 \pm 0,16$ ) в 1,5 раза по сравнению с показателем у лиц с группой крови АВ ( $1,14 \pm 0,15$ ) ( $p=0,019$ ;  $p<0,02$ ). Достоверных отличий у обследованных со средней и тяжелой степенью активности течения ХВП не обнаружено.

При дальнейшем анализе среднего числа зубов с ХВП у мужчин также отмечалось увеличение показателя у обследованных с группой крови В ( $2,86 \pm 0,41$ ) в 1,8 раза по сравнению с группой крови АВ ( $1,60 \pm 0,45$ ) ( $p=0,049$ ;  $p<0,05$ ) и тенденция к увеличению показателя в 1,4 раза по сравнению с лицами с группой крови А ( $2,05 \pm 0,21$ ) ( $p=0,085$ ;  $p<0,1$ ).

Как и среди всех обследованных мужчин, так и среди мужчин с легкой степенью активности течения ХВП с группой крови В наблюдалось увеличение среднего числа зубов с ХВП ( $2,89 \pm 0,67$ ) в 2,3 раза по сравнению с лицами с группой крови АВ ( $1,25 \pm 0,29$ ) ( $p=0,047$ ;  $p<0,05$ ), а также прослеживалась тенденция к увеличению показателя в 1,9 раза у лиц с группой крови В

( $2,89 \pm 0,67$ ) по сравнению с таковыми с группой крови 0 ( $1,54 \pm 0,15$ ) ( $p=0,064$ ;  $p<0,1$ ). У обследованных со средней и тяжелой степенью активности течения ХВП достоверных отличий не обнаружено.

При сравнении среднего числа зубов с ХВП у женщин отмечалось достоверное уменьшение этого показателя у лиц с группой крови 0 ( $1,63 \pm 0,22$ ) в 1,5 раза по сравнению с лицами с группой крови А ( $2,40 \pm 0,21$ ) ( $p=0,014$ ;  $p<0,02$ ) и в 1,8 раза по сравнению с таковыми с группой крови В ( $2,94 \pm 0,37$ ) ( $p=0,003$ ;  $p<0,01$ ).

Среднее число зубов с ХВП при легкой степени активности течения было увеличено у обследованных женщин с группами крови 0 ( $1,26 \pm 0,11$ ) в 1,3 раза ( $p=0,023$ ;  $p<0,05$ ), А ( $1,59 \pm 0,21$ ) в 1,6 раза ( $p=0,0096$ ;  $p<0,01$ ), В ( $1,89 \pm 0,31$ ) в 1,9 раза ( $p=0,0099$ ;  $p<0,01$ ) по сравнению с лицами с группой крови АВ ( $1,00 \pm 0,00$ ). Имелась тенденция к увеличению в 1,5 раза показателя у лиц с группой крови В ( $1,89 \pm 0,31$ ) по сравнению с группой крови 0 ( $1,26 \pm 0,11$ ) ( $p=0,065$ ;  $p<0,1$ ).

При средней степени активности течения ХВП также имелась тенденция к увеличению среднего числа зубов с ХВП у женщин с группой крови В ( $4,55 \pm 0,75$ ) в 1,5 раза по сравнению с обследованными с группой крови А ( $3,06 \pm 0,32$ ) ( $p=0,078$ ;  $p<0,1$ ). При тяжелой степени достоверных отличий не было.

По среднему числу зубов с ХВП достоверных различий между мужчинами и женщинами в зависимости от степеней тяжести также не обнаружено.

В процессе дальнейшего анализа оказалось, что достоверных различий между средним числом удаленных зубов в зависимости от степени активности течения ХВП, группы крови и пола не было обнаружено.

При анализе особенностей течения ХВП в зависимости от группы крови использовали индекс КАИ, значение которого у обследованных с группой крови В ( $16,96 \pm 2,04$ ) в 1,8 раза превысило его значение у лиц с группой крови 0 ( $9,34 \pm 1,34$ ) ( $p=0,002$ ;  $p<0,01$ ). Данный показатель у обследованных с группой крови А ( $12,98 \pm 1,05$ ) оказался в 1,4 раза больше, чем у лиц с группой крови 0 ( $9,34 \pm 1,34$ ) ( $p=0,034$ ;  $p<0,05$ ). При этом имела место тенденция к увеличению в 1,3 раза индекса КАИ у обследованных с группой крови В ( $16,96 \pm 2,04$ ) по сравнению с группой крови А ( $12,98 \pm 1,05$ ) ( $p=0,085$ ;  $p<0,1$ ).

При анализе индекса КАИ в зависимости от степени активности течения ХВП отмечалось увеличение показателя у обследованных с легкой степенью активности течения с группой крови В ( $7,78 \pm 1,06$ ) в 1,7 раза по сравнению с группой крови 0 ( $4,69 \pm 0,30$ ) ( $p=0,007$ ;  $p<0,01$ ) и в 1,9 раза по сравнению с группой крови АВ ( $4,14 \pm 0,72$ ) ( $p=0,008$ ;  $p<0,01$ ).

Наблюдалось также увеличение индекса КАИ у лиц с группой крови А ( $6,13 \pm 0,65$ ) в 1,3

раза по сравнению с группой крови 0 ( $4,69 \pm 0,30$ ) ( $p=0,049$ ;  $p<0,05$ ) и в 1,5 раза по сравнению с обследованными с группой крови АВ ( $4,14 \pm 0,72$ ) ( $p=0,048$ ;  $p<0,05$ ).

Средние значения индекса КАИ у лиц со средней и тяжелой степенью активности ХВП достоверных отличий не имели.

Анализ значений индекса КАИ в зависимости от пола показал, что у мужчин наблюдалась только тенденция к увеличению этого показателя у лиц с группой крови В ( $16,52 \pm 2,79$ ) в 1,6 раза по сравнению с мужчинами с группой крови 0 ( $10,45 \pm 2,16$ ) ( $p=0,093$ ;  $p<0,1$ ) и в 2,2 раза по сравнению с лицами с группой крови АВ ( $7,60 \pm 3,62$ ) ( $p=0,062$ ;  $p<0,1$ ).

Оценивая КАИ при легкой степени активности течения ХВП, нами было отмечено его увеличение в 2,0 раза у мужчин с группой крови В ( $9,78 \pm 1,97$ ) по сравнению с мужчинами с группой крови 0 ( $4,92 \pm 0,48$ ) ( $p=0,025$ ;  $p<0,05$ ). Кроме того, имелась выраженная тенденция к увеличению в 2,2 раза индекса КАИ у лиц с группой крови В ( $9,78 \pm 1,97$ ) по сравнению с лицами с группой крови АВ ( $4,50 \pm 1,37$ ) ( $p=0,051$ ;  $p<0,1$ ).

Достоверных отличий между средними значениями индекса КАИ у мужчин со средней и тяжелой степенью активности течения ХВП в зависимости от группы крови не обнаружено.

У женщин с группой крови В индекс КАИ ( $17,24 \pm 2,88$ ) в 2 раза превышал аналогичный показатель у лиц с группой крови 0 ( $8,42 \pm 1,77$ ) ( $p=0,012$ ;  $p<0,02$ ), а среднее значение индекса КАИ у имеющих группу крови А ( $13,53 \pm 1,35$ ) в 1,6 раза больше его среднего значения, чем у женщин с группой крови 0 ( $8,42 \pm 1,77$ ) ( $p=0,024$ ;  $p<0,05$ ).

При легкой степени активности течения ХВП достоверные отличия наблюдались между индексом КАИ у обследованных женщин с группой крови АВ ( $3,67 \pm 0,41$ ) и с группой крови В ( $6,78 \pm 1,25$ ) в 1,9 раза ( $p=0,029$ ;  $p<0,05$ ), а с группой крови А ( $5,77 \pm 0,84$ ) - в 1,6 раза ( $p=0,035$ ;  $p<0,05$ ).

У женщин со средней степенью активности течения ХВП, имеющих группу крови А, отмечалась тенденция по уменьшению КАИ в 1,6 раза ( $18,26 \pm 1,76$ ) по сравнению с таковыми с группой крови В ( $28,82 \pm 6,0$ ) ( $p=0,099$ ;  $p<0,1$ ) и в 1,5 раза по сравнению с женщинами с группой крови 0 ( $26,67 \pm 3,89$ ) ( $p=0,058$ ;  $p<0,1$ ).

При сравнении средних значений индекса КАИ между мужчинами и женщинами в зависимости от группы крови и степени активности течения ХВП, а также у женщин с тяжелой степенью активности достоверных различий не обнаружено.

При сопоставлении показателя активности течения ХВП у обследуемых с различными степенями активности отмечалось достоверное уменьшение АП у лиц с группой крови 0

( $0,386 \pm 0,031$ ) в 1,2 раза по сравнению со значением данного показателя у лиц с группой крови А ( $0,466 \pm 0,021$ ) ( $p=0,034$ ;  $p<0,05$ ), а также тенденция к уменьшению АП в 1,2 раза по сравнению с лицами с группой В ( $0,466 \pm 0,030$ ) ( $p=0,067$ ;  $p<0,1$ ).

### Выводы

1. Количество зубов с хроническим верхушечным периодонтитом у обследованных с группой крови В(III) выше, чем у остальных обследованных и составило  $2,91 \pm 0,27$ .

2. Отмечалось увеличение комплексного апикального индекса у обследованных с группой крови В(III) ( $16,96 \pm 2,04$ ) и А(II) ( $12,98 \pm 1,05$ ) и уменьшение у лиц с группой крови 0 ( $9,34 \pm 1,34$ ).

3. Показатель активности течения хронического верхушечного периодонтита у лиц с группой крови 0(I) меньше, чем у остальных обследованных и составил  $0,386 \pm 0,031$ .

### Перспективы дальнейших исследований.

Выявленная взаимосвязь между группами крови АВ0 и клиническими проявлениями ХВП позволит выделить группы риска с неблагоприятным течением ХВП для дифференцированного подхода к лечению.

### Литература

1. Біостатистика / В.Ф. Москаленко, О.П. Гульчій, М.В. Голубчиков [та ін.]; за ред. проф. В.Ф. Москаленка. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
2. Гильмиярова Ф.Н. Группа крови и заболеваемость / Ф.Н. Гильмиярова, О.А. Гусякова, О.В. Сазонова // Клини. лаб. диагност. – 2008. – № 9. – С. 26.
3. Дранник Г.Н. Генетические системы крови человека и болезни / Г.Н. Дранник, Г.М. Дзизик. – К.: Здоров'я, 1990. – 200 с.
4. Журочко О.І. Спосіб оцінки перебігу хронічного верхівкового періодонтиту / О.І. Журочко, Л.А. Дегтярьова, О.І. Долгов // Методичні рекомендації. МОЗ України Український центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи. – К., 2008. – 12 с.
5. Митронин А.В. Изучение влияния хронического апикального периодонтита на состояние организма пациента / А.В. Митронин, И.Д. Понякина // Стоматология. – 2007. – № 6. – С. 26-29.
6. Овруцкий Г.Д. Иммунология кариеса зубов / Г.Д. Овруцкий, А.И. Марченко, Н.А. Зелинская. – К.: Здоров'я, 1991. – 96 с.
7. Перспективи вивчення імуногенетики карієсу зубів / Н.А. Зелінська, В.Я. Даценко, Т.А. Мельничук [та ін.] // Сучасні технології профілактики та лікування в стоматології: матеріали II (IX) з'їзду Асоціації стоматологів України, 1-3 груд. 2004 р. – К.: Книга плюс, 2004. – С. 146-147.
8. Роудз Дж. С. Повторное эндодонтическое лечение: консервативные и хирургические методы / Джон С. Роудз; пер. с англ. М.К. Макеева. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 216 с.
9. Соловьёва А.М. Совершенствование методов профилактики и лечения хронической очаговой одонтогенной инфекции: автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматология» / А.М. Соловьёва. – СПб., 2000. – 35 с.



**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РОЗПОДІЛУ ГРУП КРОВІ АВ0 У ХВОРИХ З РІЗНИМИ КЛІНІЧНИМИ ПРОЯВАМИ ХРОНІЧНОГО ВЕРХІВКОВОГО ПЕРІОДОНТИТУ***Л.А. Дегтярьова*

**Резюме.** Встановлено взаємозв'язок груп крові АВ0 з клінічними проявами хронічного верхівкового періодонтиту (ХВП). Інтенсивність ураження навколоверхівкових тканин, що оцінювалася за допомогою комплексного апікального індексу (КАІ), достовірно вище в обстежених із групою крові В (ІІІ) і А (ІІ). Найбільш низькі показники інтенсивності та активності перебігу ХВП відзначені в осіб з групою крові 0 (І).

**Ключові слова:** хронічний верхівковий періодонтит, комплексний апікальний індекс, ступінь активності перебігу, групи крові АВ0.

**RELATIONSHIP OF THE DISTRIBUTION OF THE AB0 BLOOD GROUPS IN PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC APICAL PERIODONTITIS***L.A. Degtiarova*

**Abstract.** The relationship between the AB0 blood groups with clinical manifestations of chronic apical periodontitis (CAP) was determined. The intensity of the lesion of the periapical tissues estimated by means of the complex apical index (CAI) was significantly higher in the examines with the blood group B (III) and A (II). The lowest indices of the intensity and activity of the CAP course were marked in persons with blood group 0 (I).

**Key words:** chronic apical periodontitis, apical complex index, degree of course activity, AB0 blood groups.

SE «Crimean State Medical University Named after S. I. Georgievsky» (Simferopol)

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 1. – P. 12-15

Надійшла до редакції 07.06.2013 року

© Л.А. Дегтярьова, 2013

УДК 612.111.7+616.314-085+616.314.17-008.1

*О.В. Довганич***СИНГЛЕТНО-КИСНЕВА ТЕРАПІЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** Обстежено та проліковано 140 хворих на генералізований пародонтит I-II ступенів розвитку, хронічний перебіг. Отримані нами результати показують, що розроблений спосіб комплексного лікування хворих на генералізований пародо-

нтит із використанням синглетно-кисневої терапії дозволяє досягнути стабілізації патологічних змін у тканинах пародонта.

**Ключові слова:** генералізований пародонтит, комплексне лікування, синглетний кисень.

**Вступ.** Найбільш поширеною патологією тканин пародонта є хронічний генералізований пародонтит (ГП) (МКХ-10 К 05.31), який проходить роками з періодами ремісій і загострень та призводить до значного порушення функції зубощелепової системи [1, 2, 9]. ГП зумовлює резорбцію кісткової тканини, руйнування утримуючого апарату зубів, їх випадіння чи видалення [3, 4]. На жаль, перші прояви захворювання пародонта часто проявляються в молодому віці, досить активно прогресують і призводять не тільки до втрати зубів, але виявляють шкідливий вплив на стан ряду органів та систем організму людини в цілому.

Патогенез ГП визначається комплексом змін, що розвиваються послідовно або виникають паралельно, проходять у пародонті, і полягають у руйнуванні частини тканини одного або декіль-

кох складових його компонентів. Активний перебіг і особливе загострення ГП є наслідком складних взаємовпливів між організмом людини та його мікрофлорою. Характер їх перебігу визначається особливостями анатомічної будови і функцією пародонтального комплексу, складових його тканин; своєрідністю мікробіоцинозу ротової порожнини і зубної бляшки; станом імунобіологічної реактивності і резистентності макроорганізму; розвитком автоімунних процесів, що можуть виявитися провідним чинником у хронізації запалення пародонта [1, 2].

На сьогоднішній день існує ціла низка терапевтичних та хірургічних методик лікування хворих на ГП, що залежить від ступеня розвитку захворювання та симптоматичного гінгівіту, який супроводжує ГП [3, 4, 7, 8, 10, 11, 12]. Проведено

© О.В. Довганич, 2013

масштабні вітчизняні і зарубіжні дослідження з етіології, епідеміології, патогенезу і ефективності комплексної терапії. Актуальним завданням сучасної стоматології є підвищення ефективності лікування осіб із патологією тканин пародонта.

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності комплексного лікування хворих на ГП I-II ступенів розвитку шляхом уведення до комплексного лікування синглетно-кисневої терапії.

**Матеріал і методи.** Обстежено та проліковано 140 хворих на ГП I-II ступенів розвитку, хронічний перебіг. Для оцінки стану тканин пародонта та встановлення діагнозу використовували класифікацію захворювань за Данилевським М.Ф. (2008) [2]. Усі пацієнти розподілені на чотири групи, рандомізовані за віком і статтю. Хворим I групи (20 осіб) проводили базову терапію з використанням медикаментозних середників. Хворим II групи (35 осіб) лікування доповнювали синглетно-кисневою терапією (СКТ) всередину за допомогою апарата «МІТ-С» (м. Київ, Україна) за такою схемою, кожних 6 міс. по 12 сеансів: 1-й та 2-й день – по 100 мл активованої води всередину після їжі, 1 раз на добу; 3-й і 4-й день – по 150 мл активованої води всередину після їжі, 1 раз на добу; з 5-го по – 12-й день – по 200 мл всередину після їжі, 1 раз на добу. Пацієнтам III групи (35 осіб) проводили базову і СКТ, яка проводиться інгаляціями за наступною схемою: кожних 6 міс. по 12 сеансів (1-й та 2-й день – інгаляції по 3 хв 1 раз на добу після їжі; 3-й і 4-й день – інгаляції по 5 хв 1 раз на добу після їжі; 5-6-й день – інгаляції по 7 хв 1 раз на добу після їжі; з 7-го дня по 12-й день інгаляції по 9 хв 1 раз на добу після їжі). Пацієнтам IV групи (50 осіб) до схеми комплексного лікування вводили базову терапію та СКТ інгаляції і всередину [5, 6]. Групу порівняння склали 15 осіб із клінічно інтактним пародонтом.

З метою порівняльної характеристики проведених методів комплексного лікування хворих на ГП I-II ступенів розвитку проводили визначення гігієнічного стану ротової порожнини (індекс ОНІ-S Грін-Вермільйона) та індексного оцінювання тканин пародонта за результатами пародонтального індексу, пародонтально-маргінально-альвеолярного індексу (РМА), індексу кровоточивості за Muhlemann H. R., Son S. у модифікації Cowell I. (ІК), індексу Рамфьорда. За допомогою воскових пластин виявляли травматичну оклюзію. Усім пацієнтам проводили рентгенологічне (ортопантомографія) та ехоостеометричне дослідження з метою визначення стану дистрофічних змін у кістковій структурі щелеп. Усі дослідження проводили до лікування, через 3, 6 та 12 міс. після комплексної терапії. Імунологічне дослідження проводили з визначенням Іg класів А, G та секреторний імуноглобулін А (sIgA) сироватки крові й ротової рідини. Детекцію даних класів імуноглобулінів проводилося біохімічним методом за Mancini. Детекцію показників інтерлейкін-2 (ІЛ-2), інтерлейкін-4 (ІЛ-4), та тумор-

некротичний фактор- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) проводили в сироватці крові. Дані параметри оцінювали методом імуноферментного аналізу на приладі «StatFax 303 Plus» за допомогою реагентів «ProCon» (ТЗОВ «Протеїновий контур», Росія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою стандартного пакета програм Microsoft Excel – 2007 і Statistica – 6.0, вірогідність результатів (p) визначали на підставі t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Результати проведеного нами дослідження показали достовірну різницю між показниками індексного оцінювання стану тканин пародонта у групі порівняння та показниками в осіб із різним ступенем розвитку ГП. Ми отримали недостовірну різницю показників індексу РМА, ІК, індексу Рамфьорда у хворих на ГП I та II ступенів розвитку ( $p > 0,05$ ). Результати індексної оцінки тканин пародонта показали, що до лікування у хворих на ГП I ступеня розвитку досліджувані показники були достатньо високими порівняно з аналогічними – у групі порівняння. Рентгенологічно у хворих на ГП I ступеня розвитку діагностовано незначний остеопороз кісткової структури щелеп, поєднаний із деструкцією кортикальної пластинки та резорбцією верхньої 1/3 висоти міжкоміркових перегородок. II ступінь розвитку ГП характеризувався помірним остеопорозом, порушенням цілісності кортикальної пластинки та резорбцією коміркової кістки до 1/3-1/2 довжини кореня зуба. Щільність кісткової структури щелеп визначали за допомогою ультразвукової ехоостеометрії. Цей метод базується на тому, що із наростанням дистрофічних змін у кістковій структурі збільшується час проходження ультразвуку через кістку. Отримані нами результати вказували на зниження щільності альвеолярних відростків у хворих на ГП I-II ступенів розвитку. При порівняльному аналізі виявлено достовірну різницю між показниками у хворих на ГП та результатами у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Достовірної різниці між показниками у хворих I та II ступенів розвитку не діагностовано ( $p > 0,05$ ).

Через 3 міс. після комплексного лікування хворих на ГП стан гігієни ротової порожнини в більшості пацієнтів покращився, проте більш виражена позитивна динаміка до нормалізації простежувалась у хворих IV групи ( $p < 0,05$ ). Індексна оцінка тканин пародонта вказувала на достовірну різницю отриманих результатів у порівнянні з результатами до лікування ( $p < 0,05$ ), у той же час результати в усіх групах хворих достовірно відрізнялися від аналогічних – у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів III та IV груп простежували динаміку до зменшення часу проходження ультразвукових хвиль через кісткову структуру щелепових кісток. Через 6 міс. у пацієнтів I та II груп спостерігали динаміку до погіршення всіх індексних показників. Хоча вони достовірно відрізнялися від результатів до лікування ( $p < 0,05$ ), однак простежували достовірну різницю між ре-

зультатами через 3 міс. після комплексної терапії ( $p < 0,05$ ). У хворих III групи результати погіршувались, проте достовірно відрізнялися від показників у I та II групах хворих ( $p < 0,05$ ). За результатами індексного оцінювання у пацієнтів IV групи діагностовано динаміку до нормалізації більшості показників. Результати, отримані через 6 міс., достовірно відрізнялися від аналогічних – через 3 міс. після лікування ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів усіх груп через 6 міс. після лікування спостерігали динаміку до нормалізації показників ехоостеометричного дослідження, однак результати у хворих IV групи достовірно відрізнялися від показників в інших групах хворих ( $p < 0,05$ ). Результати рентгенологічного дослідження корелювали з показниками ультразвукової ехоостеометрії.

Через 12 міс. після лікування у всіх групах хворих простежували динаміку до погіршення індексних показників стану тканин пародонта та стану гігієни ротової порожнини, однак тільки в IV групі осіб результати недостовірно відрізнялись від таких – отриманих через 6 міс. після лікування. При рентгенологічному дослідженні через 12 міс. у більшості хворих III та IV групи спостерігалася стабілізація процесу, яка проявлялася в підвищенні висоти, ущільненні й чіткому визначенні компактної пластинки альвеолярного відростка щелепи. За результатами ультразвукової остеометрії час проходження ультразвуку зменшився, що свідчило про позитивні процеси мінералізації кістки.

Дослідження ефективності проведеного нами комплексного лікування з використанням базової терапії та його впливу на місцеву бар'єрну функцію слизових оболонок ротової порожнини довело дієвість запропонованої нами схеми медикаментозної корекції щодо відновлення рівнів sIgA у ротовій рідині, які зросли до рівня ( $139,56 \pm 5,24$ ) мг/л, а на момент завершення терапії – ( $204,34 \pm 6,25$ ) мг/л, проте все ще залишався в 1,46 раза меншим ( $p \leq 0,05$ ) аналогічного показника у ПЗО.

При застосуванні нами базової терапії та СКТ, яка проводиться всередину за схемою, ми спостерігали достовірне відновлення рівнів sIgA у ротовій рідині, який зріс на 49,96 % ( $p \leq 0,05$ ), проте залишався в 1,17 раза меншим від показників групи контролю ( $p \leq 0,05$ ).

За умови використання в комплексному лікуванні хворих III групи хворих базової терапії та СКТ інгаляційно за схемою нами спостерігалася потенційно краща компенсація рівнів sIgA. Результативність такої схеми медикаментозної корекції на 21,30 % ( $p \leq 0,05$ ) перевершувала ефект базової терапії та на 2,61 % ( $p \leq 0,05$ ) у II групі хворих, однак залишалась в 1,14 раза меншим від показників у групі порівняння ( $p \leq 0,05$ ).

Дослідження рівня sIgA у ротовій рідині виявило, що найбільш ефективним було застосування базової терапії та СКТ інгаляційно і всередину (IV група осіб). Вміст sIgA у ротовій рідині серед пацієнтів IV групи при визначенні на мо-

мент завершення спостереження достовірно збільшившись у 2,15 раза ( $p \leq 0,05$ ) і максимально наблизився до значень у групі порівняння. Отримані результати перевищували ефективність лікування у I групі осіб на 12,38 % ( $p \leq 0,05$ ), у II групі – на 7,8 % ( $p \leq 0,05$ ) та на 5,34 % ( $p \leq 0,05$ ) – у хворих на ГП I-II ступеня розвитку, які увійшли до складу III групи пацієнтів.

Вважаємо, що динамічне зниження вмісту sIgA у ротовій рідині в процесі збільшення ступенів розвитку ГП та підвищення вмісту sIgA під час загострення патологічного процесу спричинене виснаженням захисно-компенсаторних ресурсів імунної системи, «хронічною втомою» чи дисфункцією імунної системи. З іншого боку, надто тривале симбіотичне співіснування резидентної мікрофлори та макроорганізму не викликає необхідної захисної імунної реакції останнього. Це можна вважати своєрідним проявом еволюційної адаптації імунної системи до мікрофлори слизової оболонки, до дії факторів бактеріальних чинників. Цим можна пояснити збалансованість і стабільність складу фізіологічної мікрофлори ротової порожнини на тлі відсутніх змін із боку захисних сил організму. Кілька експериментальних досліджень підтверджують висунуту гіпотезу про толерантність імунної системи до власної мікробіоматерії.

Така позитивна динаміка відновлення одного з головних факторів протипатогенного захисту слизових оболонок ротової рідини (sIgA) у хворих на генералізований пародонтит I-II ступенів розвитку є безсумнівним свідченням раціональності використання обраних нами лікувальних технологій.

Останніми роками численні роботи показали важливу роль цитокінів у імунопатогенезі захворювань пародонта як активних біорегуляторів запальних і репаративних процесів. Рівень вмісту цитокінів може слугувати одним із критеріїв імуноопосередкованості запалення (Бажанов Н.Н., 1999; Mancini Y., Carbonare A., Negemans G., 2001). Тому нами проведено вивчення їх ролі у процесах перебігу та прогресування генералізованого пародонтиту. Констатовано, що рівень ІЛ-4 сироватки крові в обстежених I групи на час завершення спостереження склав лише – ( $12,12 \pm 1,87$ ) пг/мл ( $p \leq 0,05$ ), що було на 14,52 % ( $p \leq 0,05$ ) нижче аналогічних показників у групі контролю. Дещо кращу, а саме зростання лише на 39,52% від вихідних значень ( $p \leq 0,05$ ), щодо корекції рівнів ІЛ-4 у сироватці крові нами досягнуто при використанні СКТ всередину за схемою у хворих на ГП I-II ступеня (II група хворих).

Щодо динаміки ІЛ-4 у процесі спостереження при використанні різних схем лікування СКТ на тлі базової терапії у хворих на ГП I-II ступеня, нами виявлено, що використання СКТ інгаляційно за схемою (III група хворих), і використання СКТ інгаляційно і всередину за схемою на тлі базового лікування (IV група осіб) дали майже рівнозначний позитивний ефект. На момент заве-

ршення лікування рівні ІЛ-4 сироватки крові пацієнтів даних груп зросли відповідно в 1,56 раза ( $p \leq 0,05$ ) та в 1,57 раза ( $p \leq 0,05$ ). Зафіксоване нами достовірне зростання рівнів ІЛ-4, з тенденцією до максимального наближення до значень у групі контролю, у вказаних групах дослідження є позитивним свідченням ефективності запропонованої нами терапії.

У сироватці крові всіх хворих на ГП достовірно зростав рівень TNF $\alpha$  та ІЛ-2 - у 1,32 ( $p < 0,001$ ) та 1,27 ( $p < 0,001$ ) раза відповідно, а ІЛ-4 - знижувався у 1,97 ( $p < 0,001$ ) раза. Дисбаланс у системі цитокінів не залежав від перебігу захворювання, але був сильнішим при поглибленні ГП: за хронічного перебігу II ступеня порівняно з початковим – I ступенем ГП рівень сироваткового ІЛ-2 та TNF $\alpha$  підвищувався ( $p < 0,05$ ). Нами встановлено синергічну дію вивчених прозапальних цитокінів та їх сумісну антагоністичну дію відносно проти-запального ІЛ-4. Отримані 10 ( $r > 0,80-0,99$ ) прямих і 8 ( $r > -0,80-0,99$ ) зворотних сильних достовірних кореляцій між вивченими цитокінами підтверджують дані науковців про чіткі агоністичні та антагоністичні взаємозв'язки між окремими медіаторами в межах цитокінової системи і вказують на їх спільну участь у розвитку запального процесу в пародонті. Зростання вмісту TNF $\alpha$  у сироватці крові, на нашу думку, свідчить про значну активацію макрофагів пародонтопатогенними мікроорганізмами, а підвищення концентрації ІЛ-2 підтверджує його роль у прогресуванні ГП. Вважаємо, що достовірне зростання у всіх групах хворих рівня TNF $\alpha$  у сироватці крові, очевидно, зумовлене збільшенням патогенності мікрофлори при поглибленні патологічного процесу в пародонті і підвищенням місцевої імунної відповіді на її дію. Зниження вмісту антифлогістичного ІЛ-4 засвідчує виснаження протизапальних механізмів імунної системи у хворих на ГП та пригнічення гуморального імунітету.

Нами виявлено, що для цитокінів характерна значна індивідуальна мінливість, яка проявлялася великим діапазоном коливань їх рівня у середині вибірки. У крові більшим був розмах коливань у випадку ГП загостреного перебігу початкового і I ступеня, а за хронічного – у разі II ступеня; у ротовій рідині ширший діапазон спостерігався у разі загостреного перебігу.

### Висновки

1. В основі клінічного ефекту синглетно-кисневої суміші є відновлення активності ферментів окиснювального фосфорилування та показників антиоксидантного захисту. Використання синглетно-кисневої суміші сприяє покращанню реологічних властивостей крові і мікроциркуляції, активації енергетичних процесів у клітинах, відновлення іонної проникливості мембрани клітин; покращання регенеративних та обмінних процесів у тканинах, зменшення запального процесу у вогнищі запалення, зменшення термінів заживання, зменшення гнійно-запального процесу; покращання кровообігу, зниження сенсibili-

зації організму, імуномодуляцію T- та B-систем організму та стимуляцію sIgA; відновлення стану слизових оболонок, підвищення рівня гемоглобіну, прискорення термінів розсмоктування запальних інфільтратів.

2. Запропонована нами схема лікування хворих на генералізований пародонтит має виражений позитивний вплив на ряд важливих патогенетичних ланок перебігу захворювання та забезпечення стабілізації патологічних змін у тканинах пародонта. Простота, доступність, висока клінічна ефективність комплексного лікування, відсутність побічних реакцій і ускладнень дозволяють рекомендувати розроблену схему лікування хворих на генералізований пародонтит I-II ступенів розвитку у повсякденну клінічну практику.

3. Вважаємо, що синглетно-киснева терапія повинна бути рекомендованою для використання в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту в амбулаторних та поліклінічних умовах як немедикаментозний засіб для зменшення чи нормалізації метаболічних зрушень, що буде слугувати профілактиці виникнення загострень хвороб тканин пародонта.

**Перспективи подальших досліджень.** Буде вивчено віддалені результати запропонованого методу комплексного лікування ГП та зміни у мікрофлорі ротової порожнини під впливом розробленої схеми лікування.

### Література

1. Белоклицкая Г.Ф. Значение средств индивидуальной гигиены полости рта на этапе первичного пародонтологического лечения больных генерализованным пародонтитом / Г.Ф. Белоклицкая, Я.С. Горбань // Соврем. стоматол. – 2008. – № 4 (44). – С. 24-28.
2. Генералізований пародонтит / [Заболотний Т.Д., Борисенко А.В., Марков А.В., Шилівський І.В.]. – Львів: ГалДент, 2011. – 239 с.
3. Дерейко Л. В. Мукогінгивальна хірургія як профілактика виникнення та розвитку локалізованих захворювань пародонта / Л.В. Дерейко, Н.О. Бабич, Ю.В. Обухівський // Пародонтологія. – 2008. – № 4 (2). – С. 86-89.
4. Пат. 2288709 Российская Федерация, МПК: А61 К 31/185 А61Р 1/02. Способ повышения жизнеспособности тканей маргинальной десны при заболеваниях пародонта / Бородулина И.И., Ермольев С.Н.; заявл. 07.02.05; опубл. 10.12.06, Бюл. № 34.
5. Патент на корисну модель № 56675 від 25.01.2011. Спосіб місцевого лікування генералізованого пародонтиту з використанням синглетно-кисневої терапії.
6. Патент на корисну модель № 56661 від 25.01.2011. Спосіб лікування генералізованого пародонтиту з використанням синглетно-кисневої терапії.
7. Синглетно-кислородная терапия / Под редакцией Самосюк И. З., Фисенко Л.И. – К., НИИ «Мединтех», 2007. – 228 с.
8. Синглетно-кислородная терапия: научно-практическое пособие / Ю. Антипкин, Н. Величко, Ю. Герасимюк [др.]. – К., 2010. – 320 с.
9. Терапевтична стоматологія: в 4 т. / [за ред. проф. А.В. Борисенка]. – К.: Медицина, 2008. – Т. 3: Захворювання пародонта. – 2008. – 614 с.
10. Antimicrobial photodynamic therapy may promote periodontal healing through multiple mechanisms / P. Braham, C. Herron, C. Street [et al.] // J. Periodontol. – 2009. – Vol. 80, № 11. – P. 1790-1798.

11. Laser phototherapy in the treatment of periodontal disease: A review / C.P. Eduardo, P.M. de Freitas, M. Esteves-Oliveira [et al.] // Lasers Med. Sci. – 2010. – Vol. 25. – P. 781-792.
12. The adjunctive effect of photodynamic therapy for residual pockets in single-rooted teeth: a randomized con-

trolled clinical trial [Електронний ресурс] / G. N. Campos, S. P. Pimentel, F. V. Ribeiro [et al.] // Lasers Med. Sci. - 2012. - Режим доступу: DOI 10.1007/s10103-012-1159-3.

## СИНГЛЕТНО-КИСЛОРОДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

*О.В. Довганьч*

**Резюме.** Обследовано и пролечено 140 больных с генерализованным пародонтитом I-II степеней развития, хроническое течение. Полученные нами результаты показывают, что разработанный способ комплексного лечения больных генерализованным пародонтитом с использованием синглетно-кислородной терапии позволяет достичь стабилизации патологических изменений в тканях пародонта.

**Ключевые слова:** генерализованный пародонтит, комплексное лечение, синглетный кислород.

## SINGLET-OXYGEN THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS

*O.V. Dovganych*

**Abstract.** We have examined and treated 140 patients with generalized periodontitis of the development of stages I-II a chronic course. Our results show that the developed method of a multimodality treatment of patients with generalized periodontitis, using singlet-oxygen therapy enables to achieve stabilization of pathological changes in the periodontal tissues.

**Key words:** generalized periodontitis, multimodality treatment, singlet oxygen.

National Medical University (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – доц. О.В. Митченко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 15-19

Надійшла до редакції 11.06.2013 року

© О.В. Довганьч, 2013

УДК 616.831-001.5-036.8-02:616.831-005]-072

*Б.В. Задорожна*

## КЛІНІЧНО-ДОПЛЕРОГРАФІЧНІ ЗІСТАВЛЕННЯ ПРИ СУДИННОМУ СИНДРОМІ ВІДДАЛЕНОГО ПЕРІОДУ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Резюме.** Наведені результати доплерографічного дослідження магістральних артерій голови (МАГ) хворих у зіставленні з клінічною симптоматикою домінуючого судинного синдрому віддаленого періоду черепно-мозкової травми (ЧМТ).

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, судинний синдром, транскраніальна доплерографія судин голови.

**Вступ.** Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. Щороку у світі госпіталізується близько 10 млн. пацієнтів з ЧМТ [6]. Вже нині ЧМТ та її ускладнення становлять близько 6-10 % усіх хворих неврологічного стаціонару [5], а за прогнозами ВООЗ, до 2020 р. травматичні ураження головного мозку посідатимуть 3-тє місце серед причин смерті [15].

ЧМТ сприяє порушенню адаптаційно-приспосувальних функцій організму як у гострому, так і в наступних періодах її розвитку та перебігу [2, 9]. Минущі вегетативні та ангіодистонічні розлади гострого періоду ЧМТ з часом мо-

жуть ставати постійними, структурно окресленими синдромами. Ймовірність їхнього розвитку з віддаленням строків ЧМТ і збільшенням віку хворих у процесі природного старіння організму істотно зростає [7, 8].

Представленість судинного синдрому в структурі віддалених наслідків ЧМТ варіює в межах від 40-50 % [10, 1] до 80 % [12]. Поруч із цим, гемодинамічні розлади мозкового кровообігу у даній категорії післятравматичних хворих до теперішнього часу недостатньо висвітлені в медичній літературі.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості церебральної гемодинаміки при судинному синдромі у віддаленому періоді ЧМТ.

© Б.В. Задорожна, 2013

**Матеріал і методи.** Для розв'язання поставлених завдань проведено комплексне клінічно-параклінічне обстеження 23 пацієнтів у віддаленому періоді ЧМТ, у яких у клінічній картині травматичної хвороби головного мозку (ТХГМ) домінував судинний синдром. Факт перенесеної травми, її тяжкість та характер встановлювали на основі вивчення анамнезу і медичних даних лікувальних закладів, де пацієнти перебували на лікуванні в гострому періоді травми. Тяжкість травми визначалася відповідно до прийнятої у нашій країні класифікації черепно-мозкових травм [11]. Середній вік пацієнтів складав  $46,55 \pm 1,90$  року. Групу контролю склали 22 практично здорові особи. Хворі обстежувалися через шість місяців з моменту отримання травми до 20 і більше років, що дозволило охопити практично увесь резидуальний період перебігу ТХГМ.

Обстеження магістральних артерій голови (МАГ) проводилося транскраніальним лінійним доплерографом Multigon-500 М виробництва американської фірми Multigon Industries, Inc. USA ультразвуковим датчиком пульсуючого режиму з частотою випромінювання 2 МГц. Ефективність методу транскраніальної доплерографії (ТКД) визначається неінвазивністю, інформативністю, можливістю використання в динаміці як на амбулаторному, так і стаціонарному етапі. Здійснювалася поетапна локація інтракраніальних (передніх (ПМА), середніх (СМА), задніх мозкових (ЗМА, хребтових (ХА) та основної (ОА)) артерій. Прилад визначав систолічну та діастолічну швидкість по локованих судинах, на основі чого автоматично вираховував середню швидкість току крові по судині (СШК). Оскільки в зарубіжних та вітчизняних виданнях найбільш інформативною вважається середня швидкість лінійного кровотоку, то саме її ми прийняли за основу при розгляді наявності чи відсутності патологічних змін церебральних судин [3, 4, 13, 14].

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою персонального комп'ютера та програмних статистичних пакетів Windows XP, Microsoft Word, Excel (Office XP), Quattro Pro для Windows (Borland International 1993, версія 5.0). Рівень вірогідності усіх цифрових показників ( $p$ ) визначався за допомогою параметричного критерію  $t$  (Ст'юдента).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Судинний синдром був провідним у клінічній картині ТХГМ у хворих, які перенесли забій головного мозку (легкий – 54,5 %, середньотяжкий – 18,2 % та тяжкий – 27,3 %). З однаковою частотою (36,3 %) він домінував у потерпілих із давністю травми від 1 до 5 та від 10 до 20 років, що, вочевидь, відображає закономірне наростання кількості осіб із судинною патологією в міру збільшення давності травми.

При клінічному обстеженні в основному діагностувалася симптоматична артеріальна гіпертензія з відносно невеликими цифрами артеріального тиску (до 160-170 мм рт. ст. – систоліч-

ного і 80-90 мм рт. ст. – діастолічного). Гіпертрофія лівого шлуночка і зміни стану очного дна (ангіопатія сітківки) спостерігалися у 5 осіб (22% від загальної кількості обстежених із провідним судинним синдромом), які перенесли ішемічний інсульт у басейні кровопостачання середньомозкової артерії на фоні раннього атеросклерозу судин головного мозку та у двох пацієнтів (9% від усіх обстежених з провідним судинним синдромом) з перенесеною транзиторною ішемічною атакою у віддаленому періоді ЧМТ.

При проведенні ТКД МАГ здорових людей ми отримали наступні значення СШК: у правій СМА –  $53,10 \pm 1,69$  см/с, у лівій СМА –  $55,98 \pm 1,63$  см/с, у правій ПМА –  $41,70 \pm 1,15$  см/с, у лівій ПМА –  $44,61 \pm 1,62$  см/с, у правій ХА –  $36,74 \pm 1,19$  см/с, у лівій ХА –  $37,10 \pm 1,01$  см/с, у ОА –  $37,44 \pm 1,12$  см/с, у правій ЗМА –  $35,81 \pm 0,86$  см/с, у лівій ЗМА –  $36,58 \pm 0,80$  см/с.

При обстеженні МАГ хворих з провідним у клінічній картині віддаленого періоду ЧМТ судинним синдромом ми зафіксували достовірне зниження СШК порівняно з контрольними даними у всіх магістральних артеріях голови ( $p < 0,05$ ). Так, СШК, складаючи в середньому  $43,02 \pm 4,13$  см/с у правій СМА і  $46,62 \pm 3,59$  см/с у лівій СМА і  $34,06 \pm 2,35$  см/с у правій ПМА і  $35,37 \pm 3,61$  см/с у лівій ПМА, була вірогідно нижчою порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).

СШК у обох ХА та ОА у пацієнтів із судинним синдромом, складаючи  $26,69 \pm 0,98$  см/с і  $26,79 \pm 1,64$  см/с відповідно у правій і лівій ХА та  $30,36 \pm 1,65$  см/с у ОА, була вірогідно нижчою порівняно з контрольними даними ( $p < 0,05$ ). У правій ЗМА у пацієнтів із судинним синдромом СШК становила  $25,80 \pm 0,80$  см/с, у лівій ЗМА –  $26,11 \pm 0,85$  см/с та достовірно знижувалася при порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ).

### Висновок

Підводячи підсумки проведених нами досліджень, можна дійти висновку, що в осіб із домінуючим у віддаленому періоді черепно-мозкової травми судинним синдромом поряд із клінічними проявами захворювання ми зафіксували зниження кровотоку по всіх магістральних артеріях голови. Вочевидь, перенесена травма голови з часом призводить до порушень авторегуляції мозкового кровотоку в бік його зниження, що і проявляється клінічно розвитком судинного синдрому у віддаленому періоді черепно-мозкової травми.

**Перспективи подальших досліджень.** Ми сподіваємося, що виявлені нами гемодинамічні особливості судинного синдрому віддаленого періоду ЧМТ можуть мати певне діагностично-прогностичне значення і допоможуть клініцистам у підборі патогенетичної терапії.

### Література

1. Врачебно-трудова експертиза, социально-трудова реабилитация инвалидов вследствие черепно-мозговой травмы: [методические рекомендации] / Е.М. Боева, Л.П. Гришина, А.А. Сафина [и др.]. – М.: ЦИЭТИН, 1991. – 23 с.



2. Коновалов А.Н. Классификация черепно-мозговой травмы / А.Н. Коновалов, А.А. Потапов, Л.Б. Лихтерман. – Сб. науч. трудов ИНХ. – М., 1992. – С. 28-29.
3. Луцик У.Б. Основы клінічної ультразвукової діагностики цереброваскулярних захворювань: артеріальний та венозний аспекти; клініко-гемодинамічна інтерпретація / У.Б. Луцик. – К., 1998. – 102 с.
4. Луцик У.Б. Основы методики ультразвуковой диагностики сосудов головного мозга: артериальный и венозный аспекты, клиническая интерпретация. – К., 1997. – 108 с.
5. Медична реабілітація та відновне лікування хворих на травматичну енцефалопатію, що зазнали впливу чинників радіоекологічної катастрофи (методичні рекомендації / Укл.: Н.К. Мурашко, М.М. Матяш, Т.М. Парнікоза, Л.М. Пацало. – К., 2011. – 14 с.
6. Михальський С.А. Черепно-мозкова травма як модель прискореного старіння / С.А. Михальський, В.В. Білошицький, Т.Ю. Квітницька-Рижова // Пробл. старения и долголетия. – 2012. – Т. 21, № 3. – С. 286-297.
7. Мякотных В.С. Особенности клиники, диагностики и лечения неврологической патологии у ветеранов Афганистана / В.С. Мякотных // Медицинская реабилитация ветеранов войн: тез. докл. междунар. конф. – Екатеринбург, 1994. – С. 18-20.
8. Мякотных В.С. Патология нервной системы у ветеранов Афганистана / В.С. Мякотных. – Екатеринбург: УИФ «Наука», 1994. – 262 с.
9. Патогенез, диагностика и лечение черепно-мозговой травмы и ее последствий / А.Н. Коновалов, А.А. Потапов, Л.Б. Лихтерман [и др.] // Вопр. нейрохирургии. – 1994. – № 4. – С. 18-25.
10. Помников В.Г. Церебральная сосудистая патология у больных, перенесших закрытую черепно-мозговую травму : автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14.00.28 «Нейрохирургия» / В.Г. Помников. – СПб., 1996. – 37 с.
11. Черепно-мозкова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги: [навч.-метод. посібник] / С.Г. Педаченко, І.П. Шлапак, А.П. Гук, М.М. Пилипенко. – К.: ВАРТА, 2007. – 312 с.
12. Черненко И.И. Развитие цереброваскулярных нарушений у лиц с последствиями боевой черепно-мозговой травмы / И.И. Черненко // Междунар. мед. ж. – 2011. – № 4. – С. 21-24.
13. Batjer H.H. Transcranial doppler pulsativity in vasodilatation and stenosis / H.H. Batjer // J. Neurosurgery. – 1990. – Vol. 72, № 6. – P. 901-906.
14. Hashimoto B.E. New Method of Adult Transcranial Doppler / B.E. Hashimoto, C.W. Hattrick // J. Ultrasound Med. – 1991. – Vol. 10. – P. 49-53.
15. Murray C.J. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study / C.J. Murray, A.D. Lopez // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1498-1504.

## КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ СОСУДИСТОМ СИНДРОМЕ ОТДАЛЕННОГО ПЕРИОДА ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

*Б.В. Задорожная*

**Резюме.** Приведены результаты доплерографического исследования магистральных артерий головы больных в сопоставлении с клинической симптоматикой доминирующего сосудистого синдрома отдаленного периода черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

**Ключевые слова:** отдаленный период ЧМТ, сосудистый синдром, транскраниальная доплерография сосудов головы.

## CLINICODOPPLEROGRAPHIC COMPARISONS OF VASCULAR SYNDROME OF A REMOTE PERIOD OF TRAUMATIC BRAIN INJURY

*B.V. Zadorozhna*

**Abstract.** The results represent a dopplerographic study of the trunk arteries of the head (TAH) and a comparative evaluation of clinical symptoms of the dominant vascular syndrome in patients during a remote period of traumatic brain injury (TBI).

**Key words:** remote period of craniocerebral trauma, vascular syndrome, transcranial dopplerography of cranial vessels.

National Medical University Named after Danylo Halytskyi (Lviv)

Рецензент – проф. В.М. Пашковський

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 19-21

Надійшла до редакції 08.06.2013 року

УДК 579.6:616.24-002

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

## ПРОВІДНІ ЗБУДНИКИ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ ТА ЇХ ІМУНОСУПРЕСИВНІ ВЛАСТИВОСТІ

Служба медичного забезпечення УМВС по Чернівецькій області

\*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Негоспітальна пневмонія розвивається на фоні порушеного мікробіоценозу порожнини ротоглотки II-III ступенів за рахунок елімінації із біотопу або формування дефіциту автохтонних облигатних анаеробних (*Lactobacillus spp.*), факультативних анаеробних та аеробних бактерій (*S. salivarius*, *L. lactis*); контамінації і зростання кількості у біотопі умовно-патогенних (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*) бактерій. Провідними збудниками негоспі-

тальної пневмонії на сучасному етапі є *S. pneumoniae* (55,55 %), *H. influenzae* (22,22 %), *M. catarrhalis* (14,82 %), *S. aureus*, *K. pneumoniae*. Збудники проявляють антилізоцимну, антикомплементарну та антиімуноглобулінову (IgM, IgG, IgA) активність.

**Ключові слова:** негоспітальна пневмонія, мікрофлора, імуносупресивні властивості.

**Вступ.** За суттєвих успіхів в етіотропній антибіотикотерапії, сформульованій у середині XX століття, склалася ілюзорна думка про те, що пневмонія вже не є актуальною проблемою охорони здоров'я. Разом з тим, в останні роки минулого і перші роки XXI століття пневмонія знову набуває актуальності через зростання не тільки захворюваності, а також, що важливо, через госпітальну летальність [1, 2, 4].

Важливим моментом у виборі терапевтичної тактики хворих на негоспітальну пневмонію (НГП), асоційовану з інфекційним запальним процесом нижніх дихальних шляхів, або при підозрі на НГП є вирішення питання про призначення антибіотика та оцінки тяжкості стану хворого. Встановлення бактеріологічної етіології НГП необхідне для визначення патогенезу і чутливості виділеної та ідентифікованої культури щодо антибактеріальних препаратів (антибіотиків), розробки раціональної імунотропної та антибактеріальної терапії, що дозволить зекономити затрати на лікування та одержати необхідний ефект; встановлення можливих нозокоміальних інфекцій; проведення моніторингу можливих бактерій, які визначають пневмонію у даному регіоні [5, 9].

Після отримання результатів дослідження видового складу мікрофлори мокротиння і популяційного рівня кожного таксону, емпірична етіотропна терапія повинна негайно бути змінена на відповідне лікування проти конкретного провідного збудника (мікрофлора мокротиння носить асоційований характер). Згідно з рекомендаціями Британського торакального товариства (BTS), мікробіологічне обстеження обов'язково необхідно призначати пацієнтам, які не відповідають на емпіричну антибактеріальну терапію; пацієнтам з персистувальним продуктивним кашлем, що асоціюється зі загальною слабкістю, нічними потами, втратою маси тіла та іншими ознаками тяжкості перебігу захворювання.

При проведенні мікробіологічного обстеження мокротиння необхідно суттєво зменшити проблемні питання забору та якості забраного матеріалу, виключення контамінантів у мокротинні, використання антибіотиків до забору матеріалу та ін.

**Мета дослідження.** Встановити видовий склад і популяційний рівень кожного таксону, який виявляється у мокротинні хворих на НГП, і на цій підставі визначити провідних збудників НГП.

**Матеріал і методи.** Бактеріологічним і мікологічним методами досліджений видовий склад і популяційний рівень мікрофлори мокротиння, яке забирали вранці до прийому антибіотика. Осіб, які використовували антибіотик перед забором мокротиння, виключали із бактеріологічного обстеження. Клінічному вивченню підлягали 27 хворих на НГП, яким проводилося обстеження згідно з рекомендаціями Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». Пацієнтам із НГП проведені такі обов'язкові дослідження: анамнестичне і клінічне обстеження (Каспрук Н.А., Михалко А.Ю., Довбуш Н.М., Сидорчук І.Й.), параклінічне дослідження, яке включало проведення біохімічного аналізу периферичної крові (кількісні показники електролітів, активність ферментів печінки, креатині, сечовина та концентрація в крові глюкози); рентгенографія органів грудної клітки у двох проекціях; мікроскопічне дослідження мікропрепаратів, забарвлених за методом Грама метиленовою синькою або за Гімза-Романовським, приготуваних із зібраного натще мокротиння; клінічно-імунологічного аналізу крові із визначенням імуногематологічних індексів і коефіцієнтів, а також бактеріологічне обстеження мокротиння, спрямоване на вивчення видового складу і популяційного рівня асоціативної мікрофлори

патологічного матеріалу. Діагноз НГП вважали достовірним за наявності у хворого рентгенологічно підтвердженої вогнищевої інфільтрації тканини легень та не менше двох з перерахованих ознак: гострий початок захворювання із підвищенням температури, кашель з виділенням мокротиння, перкуторні та аускультативні характеристики, клінічно-лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, визначення імунно-гематологічних індексів і коефіцієнтів та ін.). На такому тлі проводилися бактеріологічне та мікологічне дослідження мокротиння, яке включало виділення та ідентифікацію патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів та їх кількісний склад. Крім того, у хворих на НГП, захворювання в яких мало прогресуючий характер (9 осіб), було проведено бактеріологічне обстеження периферичної крові з метою встановлення бактеремії (виділення та ідентифікації гемокультури). Контрольна група включала 27 практично здорових людей аналогічного віку.

Бактеріологічне та мікологічне дослідження проводили наступним чином. До мірної кількості мокротиння додавали десятикратний об'єм стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду, одержуючи розведення патологічного матеріалу 1:10 ( $10^{-1}$ ). Із цієї зависі готували послідовний титраційний десятикратний ряд (від  $10^{-2}$  до  $10^{-6}$ ) розведення мокротиння. Потім стерильною мікропіпеткою відбирали 0,01 мл зависі із кожної пробірки ряду, наносили її на поверхню твердого поживного середовища, розтирали краплю нанесеного матеріалу стерильним шпателем на весь сектор середовища. Посіви факультативних анаеробних та аеробних мікроорганізмів культивували в термостаті при температурі  $37,0^{\circ}\text{C}$  упродовж 1-2 діб. Облігатні анаеробні бактерії вирощували у стаціонарному анаеростаті «CO<sub>2</sub>-incubator T-125» фірми ASSAB (Швеція) при оптимальних температурних режимах упродовж 5-7 днів. Після вирощування посівів підраховували однотипні колонії, з яких одержували чисті культури кожного таксона. Останні ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними, культуральними і біохімічними властивостями, викладеними у Bergey's Manual (2001) і Manual Clin. Microbiology (2005) [6-8].

Враховуючи те, що число бактерій і дріжджоподібних грибів роду *Candida* на одиницю маси (грам) патологічного матеріалу, сягає мільйонів та мільярдів мікробних клітин, для зручності викладу матеріалу і статистичного опрацювання результатів дослідження використовували десяткові логарифми кількісного показника мікроорганізмів (lgKYO/мг).

Антилізоцимну активність збудників НГП вивчали фотометричним методом, антикомплементарну та антиімуноглобулінову – за методами, виконаними Л.І.Сидорчуком [3].

Одержані результати клінічно-лабораторних досліджень проаналізовані з використанням методів варіаційної статистики з визначенням сере-

дної арифметичної (M), похибки середньої ( $\pm m$ ). Достовірність відмінностей між середніми величинами вибірок проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Різниці середніх і відносних частот вважалися значущими при рівні довірчої ймовірності (p) менше 0,05. Статистичне опрацювання проведено за допомогою програмного продукту Statistica for Windows 5.0 (Statsoft, USA).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Постановка етіологічного діагнозу у хворих на НГП надзвичайно важлива, оскільки більша частина таких бактеріальних інфекцій може піддаватися антимікробній терапії. Разом з тим, захворювання дихальних шляхів та інших органів, що зумовлені умовно-патогенними (слабко патогенними) мікробами, тяжко піддаються лікуванню. Результати мікробіологічних досліджень необхідні не тільки для верифікації клінічного діагнозу, але, у більшій мірі, для розробки лікувальної етіотропної тактики. Результати вивчення складу мокротиння у хворих на НГП наведені в табл. 1.

У практично здорових осіб (контроль) виділення слизових оболонок ротоглотки містять автохтонні облігатні, факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми, які виділяються в асоціаціях. За індексом постійності, частотою зустрічальності до константних мікроорганізмів порожнини ротоглотки належать слинний стрептокок, лактобацили; часто трапляються стрептококи і епідермальний стафілокок; нечасто ізолюються – превотели, золотистий стафілокок, пептострептококи, піогенний стрептокок, гемофільні палички, мораксели та дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Інші умовно-патогенні мікроорганізми (пептокок, пневмокок, псевдомонади і клебсієли) у практично здорових осіб віком 21-51 рр. не виявляються.

У хворих на НГП константними залишаються тільки лактобактерії і стають такими пневмококи, а слинний стрептокок елімінував у більшості хворих. При цьому часто трапляються епідермальні стафілококи, золотистий стафілокок, мораксели. Нечасто виділяються слинний стрептокок, превотели, клебсієли, біогенний стрептокок та інші. Мокротиння хворих на НГП контамінують пневмококи, стафілококи, гемофільні палички, мораксели, псевдомонади та інші мікроорганізми. Порушення видового складу мікрофлори мокротиння належать до II і III ступенів, що можна характеризувати як сформований дисбактеріоз, на фоні якого розвивається НГП. Виділення та ідентифікація 80 штамів із мокротиння практично здорових осіб та 96 штамів у хворих на НГП засвідчує, що як у практично здорових, так і у хворих на НГП мікроорганізми персистують у мокротинні у вигляді асоціацій, які складаються у практично здорових із 2-4 видів (середня кількість видів 3,0), у хворих на НГП – із 2-5 видів (3,6 штама на одного хворого). У підсумку необхідно вказати, що у хворих на НГП настає елімінація автохтонних облігатних бактерій із мокро-

Таблиця 1

## Видовий склад мікрофлори мокротиння у хворих на негоспітальну пневмонію

Мікроорганізми	Основна група (n=27)			Контроль (n=27)			P
	Виділено штамів	ІІ	ЧЗ	Виділено штамів	ІІ	ЧЗ	
1. Облігатні анаеробні бактерії							
Лактобактерії	14	51,85	0,15	21	77,78	0,26	>0,05
Превотели	3	11,11	0,03	3	11,11	0,04	>0,05
Пептокок	2	7,41	0,01	0	-	-	-
Пептострептококи	2	7,41	0,01	2	7,41	0,04	>0,05
2. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми							
<i>S. salivarius</i>	5	18,52	0,05	25	92,59	0,31	<0,05
<i>S. pneumoniae</i>	15	55,56	0,16	0	-	-	-
<i>S. pyogenes</i>	3	11,11	0,03	2	7,41	0,04	>0,05
<i>Lactococcus lactis</i>	2	7,41	0,01	10	37,04	0,13	<0,05
<i>S. aureus</i>	11	40,74	0,11	4	14,81	0,05	<0,05
<i>S. epidermidis</i>	13	48,15	0,14	7	25,93	0,09	<0,05
<i>Haemophilus influenzae</i>	11	40,74	0,11	1	3,70	0,01	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	9	33,33	0,09	2	7,41	0,04	<0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3,70	0,01	0	-	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	11,11	0,03	0	-	-	-
<i>Candida albicans</i>	2	7,41	0,01	3	11,11	0,04	>0,05

Примітка. ІІ – індекс постійності, ЧЗ – частота зустрічальності

Таблиця 2

## Популяційний рівень мікрофлори мокротиння у хворих на негоспітальну пневмонію

Мікроорганізми	Основна група (n=27)			Контроль (n=27)			P
	ІІР (lgKYO/мл)	ККД	КЗ	ІІР (lgKYO/мл)	ККД	КЗ	
1. Облігатні анаеробні бактерії							
Лактобактерії	3,12±0,17	35,63	0,10	5,78±0,21	101,48	0,34	<0,01
Превотели	3,57±0,21	8,74	0,02	5,12±0,11	12,84	0,05	<0,01
Пептокок	3,45±0,16	6,45	0,01	0	-	-	-
Пептострептококи	3,78±0,07	6,17	0,01	5,11±0,17	8,55	0,05	<0,01
2. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми							
Слинний стрептокок	4,12±0,16	16,81	0,05	6,12±0,08	127,49	0,43	<0,01
Пнеумокок	7,39±0,23	60,29	0,18	0	-	-	-
Піогенний стрептокок	5,02±0,22	12,28	0,03	3,69±0,09	6,17	0,03	<0,01
Лактокок	3,79±0,08	6,19	0,01	6,37±0,19	53,40	0,19	<0,01
Золотистий стафілокок	5,96±0,27	53,48	0,16	3,67±0,12	12,27	0,04	<0,01
Епідермальний стафілокок	4,29±0,18	45,50	0,13	3,49±0,11	20,43	0,07	<0,05
Гемофільна паличка	7,14±0,17	64,07	0,19	3,00	2,51	0,01	-
Мораксела	7,24±0,19	53,15	0,16	3,15±0,09	5,67	0,03	<0,01
Псевдомонади	4,78	3,90	0,01	0	-	-	-
Клебсієли	4,18±0,19	10,23	0,03	0	-	-	-
Гриби роду <i>Candida</i>	3,71±0,18	6,06	0,01	3,20±0,09	8,03	0,03	<0,05

Примітка. ІІР – популяційний рівень, КЗ – коефіцієнт значущості

Таблиця 3

## Антилізоцимна активність (АЛА) збудників негоспітальної пневмонії

Збудник	К-ть штамів	Частота АЛА	АЛА-мкг/мл од.опт.
<i>S.pneumoniae</i>	15	100,0	0,473±0,019
<i>Haemophilus influenzae</i>	11	100,0	0,297±0,017
<i>Moraxella catarrhalis</i>	9	100,0	0,254±0,012
<i>S.aureus</i>	11	100,0	0,318±0,014
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	100,0	0,254±0,015

Таблиця 4

## Антикомплементарна активність (АКА) збудників негоспітальної пневмонії

Збудник	К-ть штамів	Частота АКА (%)		
		5CH50/мг	10CH50/мг	20CH50/мг
<i>S.pneumoniae</i>	15	100,0	100,0	93,33
<i>Haemophilus influenzae</i>	11	100,0	90,9	63,63
<i>Moraxella catarrhalis</i>	9	100,0	88,9	55,56
<i>S.aureus</i>	11	100,0	100,0	72,73
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	100,0	66Ю7	66,67

Таблиця 5

## Протимуноглобулінова активність збудників негоспітальної пневмонії

Збудник	К-ть штамів	Діаметр зони преципітації (мм)		
		Анти-IgM-активність	Анти-IgG-активність	Анти-IgA-активність
Контроль		11,61±0,62	20,12±0,98	14,59±0,67
<i>S.pneumoniae</i>	15	8,23±0,31	12,73±0,44	9,71±0,47
<i>Haemophilus influenzae</i>	11	9,59±0,47	14,79±0,68	11,69±0,57
<i>Moraxella catarrhalis</i>	9	9,43±0,48	14,17±0,59	10,78±0,47
<i>S.aureus</i>	11	9,57±0,48	14,95±0,67	11,53±0,56
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	9,87±0,49	15,41±0,78	11,93±0,64
Середні значення	49	9,34±0,38	14,41±0,63	11,13±0,54

тиння (лактобактерій, слинних стрептококів, лактококів) та контамінація біотопу умовно-патогенними пневмококами, гемофільними паличками, стафілококами, моракселями, псевдомонадами та ентеробактеріями (клебсієлами).

Мікробіоценоз будь-якого біотопу характеризується не тільки якісним складом, а також, що дуже важливо, кількісним рівнем, що дає можливість встановити роль кожного компонента мікробних асоціацій.

Результати вивчення кількісного складу мікрофлори мокротиння у хворих на НГП наведені в табл. 2.

У практично здорових осіб головну мікрофлору мокротиння представляють *S. salivarius*, *Lactobacillus spp.* та *Lactococcus lactis*. Інші мікроорганізми, наведені в табл. 2, належать до таких, що трапляються нечасто.

У хворих на НГП головну мікрофлору за популяційним рівнем складають умовно-патогенні *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*. При цьому зростає популяційний рівень інших мікроорганізмів: *S. pyogenes*, *S.*

*aureus*, *S. epidermidis*. Контамінують мокротиння в помірному популяційному рівні псевдомонади, клебсієли і пептокок. Разом з тим, формується виражений дефіцит представників автохтонної облигатної для біотопу мікрофлори: *S. salivarius* – на 48,5 %, *Lactobacillus spp.* – на 85,3 %, *L. lactis* – на 68,1 %.

Вивчення індивідуальних бактеріограм з урахуванням популяційного рівня дало можливість у кожного хворого на НГП встановити провідні збудники та асоціанти мікробіоценозу. Частина асоціантів, що належать до резидентної мікробіоти біотопу, може понижувати розвиток і тяжкість перебігу НГП, інша частина (додаткова і залишкова умовно-патогенна мікрофлора) сприяє посиленню формування запального процесу і тяжкості перебігу захворювання. За популяційним рівнем (>5,0lgКУО/мг), коефіцієнтом кількісного домінування та коефіцієнтом значущості провідними збудниками НГП були *S. pneumoniae* у 15 (55,56 %) хворих, *H. influenzae* – у 6 (22,22%), *M. catarrhalis* – у 4 (14,81 %), в одного (3,70 %) – *S. aureus*, в іншого (3,70 %) – *K. pneu-*

toniae. На цих даних формувалась етіотропна антибіотикотерапія після виділення та ідентифікації провідних збудників з встановленням антибіотикочутливості стосовно макролідів, препаратів групи фторхінолонів III-IV поколінь, препаратів групи амінопеніциліну,  $\beta$ -лактамних антибіотиків та ін.

Таким чином, НГП у молодих осіб представляє собою поліетіологічне захворювання, що викликається як грампозитивними (*S. pneumoniae*, *S. aureus*), так і грамнегативними (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*) мікроорганізмами в асоціації з іншими умовно-патогенними грампозитивними і грамнегативними бактеріями і дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Найбільше етіологічне значення має *S. pneumoniae*, *H. influenzae* і *M. catarrhalis*.

Вивчення імуносупресивних властивостей у збудників НГП показали, що вони здатні інактивувати *in vitro* лізоцим, систему комплементу та імуноглобуліни основних класів (IgM, IgG, IgA).

Результати дослідження антилізоцимної активності (АЛА) збудників НГП наведені в табл. 3.

Виділені та ідентифіковані збудники НГП проявляють АЛА незалежно від таксона, про що засвідчує частота АЛА для кожного виду.

Разом з тим, ступінь активності АЛА виявилася видозалежним показником. Найбільший рівень АЛА виявлений у *S. pneumoniae*, який перевищував відповідний показник у *S. aureus* на 48,74 %, *H. influenzae* – на 59,26 %, *M. catarrhalis* – на 86,22 %. Таким чином, збудники НГП проявляють суттєву АЛА, яка залежить від виду збудника. Найбільша АЛА виявлена в пневмокока.

Результати вивчення антикомплемента (АКА) у збудників НГП наведені в табл. 4.

АКА виявлена у всіх збудників НГП і вона залежить, у першу чергу, від концентрації комплементу в середовищі культивування провідних збудників НГП. За наявності в середовищі комплементу в діючій концентрації 5CH50/мг АКА проявляли всі бактерії, що тестувалися. При цьому частота АКА для всіх пневмотропних бактерій становить 100 %. При збільшенні діючої концентрації комплементу до 10CH50/мг 100 % частоту проявляли тільки грампозитивні збудники, а у грамнегативних бактерій вона знижувалася до 63,7-90,9 %.

Таким чином, збудники НГП проявляють виражену АКА, яка є дозо- і видозалежною. Найбільший антикомплементаційний потенціал виявлений у *S. pneumoniae*, найменший – у *M. catarrhalis*.

Результати вивчення антиімуноглобулінової активності (АІА) у збудників НГП наведені в табл. 5.

Як видно із даних табл. 5 АІА виявлена у всіх збудників, яка виражалась у здатності виділених та ідентифікованих культур збудників НГП інактивувати IgM, IgG та IgA. Середній показник АІА стосовно IgM у загальній групі збуд-

ників НГП складає  $9,34 \pm 0,38$ , що нижче контролю на 24,30 %.

Під впливом збудників НГП настає суттєве зниження (на 39,63 %) концентрації IgG, а IgA – на 31,09 %. Дані табл. 5 свідчать, що АІА є видозалежною від таксону збудника. Найбільш інтенсивно інактивують імуноглобуліни основних класів *S. pneumoniae*.

Таким чином, збудники НГП, що виділені та ідентифіковані із харкотиння, проявляють АІА, АКА і АІА. Дані характеристики є видозалежними і дозозалежними (комплемента). Найбільш суттєву імуносупресивну активність проявляє *S. pneumoniae*, що дає йому можливість викликати захворювання частіше, ніж інші мікроорганізми.

### Висновки

1. Негоспітальна пневмонія розвивається на фоні порушеного мікробіоценозу порожнини ротоглотки II-III ступеня за рахунок елімінації із біотопу або формування дефіциту автохтонних облигатних (резидентних) анаеробних (*Lactobacillus spp.*), факультативних анаеробних та аеробних (*S. salivarius*, *L. lactis*) бактерій; контамінації і підвищеної кількості в біотопі умовно-патогенних (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*) бактерій.

2. Провідними збудниками негоспітальної пневмонії на сучасному етапі є *S. pneumoniae* (55,56 %), *H. influenzae* (22,22 %), *M. catarrhalis* (14,88 %), *S. aureus* (3,7 %) та *K. pneumoniae* (у 3,7 %) хворих.

3. Виділені та ідентифіковані збудники негоспітальної пневмонії проявляють антилізоцимну, антикомплементаційну і протиімуноглобулінову активність *in vitro*. Ступінь імуносупресивної активності перерахованих вище збудників є видо- і дозозалежною. Найбільшу імуносупресивну активність проявляють пневмококи.

**Перспективи подальших досліджень.** Одержані результати є підставою для розробки комплексної терапії негоспітальної пневмонії з урахуванням використання етіотропної антибіотикотерапії, засобів корекції мікробіоценозу, а також лікарських препаратів для підвищення активності факторів і механізмів неспецифічного протиінфекційного та специфічного імунного захисту.

### Література

1. Гульнева М.Ю. Факторы персистенции условно-патогенных микроорганизмов, выделенных у больных ревматическими заболеваниями / М.Ю. Гульнева, А.Ю. Кулибин, Э.В. Малафеева // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 9 – С. 45-47
2. Норејко С.Б. Пневмонія: діагностика, лікування / С.Б. Норејко // *Нов. мед. і фармац.* – 2011. – № 7. – С. 14-17.
3. Сидорчук Л.І. Видовий склад, популяційний рівень та чутливість до антибіотиків провідних збудників уретриту: автореф. дис. на здобуття наук. ст. канд. мед. наук: 03.00.07 / Л.І. Сидорчук / Ін-т мікробіол. імунол. ім. І.І. Мечникова АМН України. – Х., 2010. – 22 с.
4. Чугалин А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике // *Клин. микробиол. и антимикробная химиотерапия*. – 2006. – № 8. – С. 54-86.



5. Boyton R.J. Pulmonary defenses to acute respiratory infection / K.J. Boyton, P.J. Openshaw // British Med. Bulletin. – 2002. – Vol. 61, № 3. – P. 1-12.
6. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. 2-nd.ed. / D.R. Boone, R.W. Gastenhdz, M. George [et al.]. – New York: Springer – Verlag. 2001. – 679 p.
7. Dobler G. Recent taxonomic changes and up date of nomenclature for bacteria identified in clinical material / G. Dobler, J. Braveny // Eur. J. Clin. Microbiology Infect. Dis. – 2003. – Vol. 22. – P. 643-646.
8. Manual of clinical microbiology / P.R. Murray, E.I. Baron, I.H. Jorgensen [et al.]. – Washington: ASM Press. – 2003. – 517 p.
9. UNICEF/WHO. Pneumonia: The forgotten killer of children. – Geneva, 2006. – 42 p.

## ВЕДУЩИЕ ВОЗБУДИТЕЛИ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ И ИХ ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ СВОЙСТВА

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

**Резюме.** Внегоспитальная пневмония развивается на фоне нарушенного микробиоценоза полости ротоглотки II-III степеней за счет элиминации из биотопа или формирования дефицита автохтонных облигатных анаэробных (*Lactobacillus* spp.), факультативных анаэробных и аэробных бактерий (*S. salivarius*, *L. lactis*); контаминации и увеличения количества в биотопе условно-патогенных (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*) бактерий. Ведущими возбудителями внегоспитальной пневмонии на современном этапе являются *S. pneumoniae* (55,55 %), *H. influenzae* (22,22 %), *M. catarrhalis* (14,82 %), *S. aureus*, *K. pneumoniae*. Возбудители проявляют антилизосимную, антикомплементарную и антииммуноглобулиновую (IgM, IgG, IgA) активность.

**Ключевые слова:** внегоспитальная пневмония, микрофлора, иммуносупрессивные особенности.

## THE PROMINENT PATHOGENS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND THEIR IMMUNE-DEPRESSIVE PROPERTIES

*N.A. Kaspruck, L.I. Sydoruk, S.A. Levytska, A.Yu. Michalko, K.I. Yakovec,  
N.M. Dovbusch, A.S. Sydoruk, O.A. Iftodiy, I.Y. Sydoruk*

**Abstract.** The community-acquired pneumonia develops on the background of II-III degrees violation of microbio-cenosis of oropharynx due to elimination or development of deficit of obligatory anaerobic and aerobic bacteria (*Lactobacillus* spp.), facultative anaerobic and aerobic bacteria (*S. salivarius*, *L. lactis*); due to contamination and increasing the amount of conditionally pathogenic (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*) bacteria. The prominent pathogens of out-hospital pneumonia were *S. pneumoniae* (55,55 %), *H. influenzae* (22,22 %), *M. catarrhalis* (14,82 %), *S. aureus*, *K. pneumoniae*. The pathogens had anti-lysozyme, anti-complement and anti-immunoglobulin (IgM, IgG, IgA) activity.

**Key words:** community-acquired pneumonia, microflora, immune-depressive properties.

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

Рецензент – проф. С.С. Дейнека

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 22-27

Надійшла до редакції 14.05.2013 року

---

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

УДК 616.248-053.2:616.233-002.2-08

*О.К. Koloskova, L.V. Mikaluk, T.M. Bilous, Ye. P. Ortemenka*

## INDICES OF EXHALED BREATH CONDENSATE IN CHILDREN WITH EOSINOPHILIC PHENOTYPE OF BRONCHIAL ASTHMA

Bukovinian State Medical University, Chernivtsy city, Ukraine

**Summary.** The indices of exhaled air condensate have been studied in 160 children with different phenotypes of bronchial asthma. It has been demonstrated that there occur changes in children with the noneosinophilic phenotype of bronchial asthma as compared with the patients with the eosinophilic phenotype of the disease that are indicative of a higher activity of inflammatory processes in the respiratory tracts. The proteolytic activity according to

azocasein lysis more than 1,5 ml/h had the highest diagnostic value of detection of noneosinophilic phenotype: specificity 84,7 %, the predictable value of a positive result 79,1 %, the odds ratio 7,5, the posttesting probability of positive result 79,1 %.

**Key words:** children, bronchial asthma, exhaled breath condensate.

**Introduction.** Currently, bronchial asthma in children is considered as a disease characterized by chronic inflammation of the airways, in development of which many different cells and cellular elements play the role [6]. It is believed that under the antigenic stimulation the primary effectors' cells (epithelial cells of the respiratory tract, mast cells, and macrophages) associated with Ig E, release inflammatory mediators, causing a development of inflammatory reaction both immediate and late type.

The main mediators that initiate the acute phase of inflammation are interleukins, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , which activate a cascade of immunological reactions and promote access to the peripheral circulation of histamine, leukotrienes and chemotaxics factors of eosinophils and neutrophils as well as other inflammatory mediators [1].

Recently the first results of study researches of these processes in biological fluids such as exhaled breath condensate or saliva that can be obtained by non-invasive methods, have been appeared [7, 8]. It has been studied that under bronchial asthma considerable changes in exhaled breath condensate appeared, including its physical and chemical properties, acid-base balance, accumulation both nitric oxide and hydrogen peroxide, as well as aldehydes, prostanoids and cytokines [5, 9, 10].

However, most studies of exhaled breath condensate have been carried out in adults, but in children are almost absent, which assign the topicality of this research, aimed at study of inflammatory processes and improvement of individualized treatment for children with different phenotypes of bronchial asthma.

**The aim of the research.** To study indices of exhaled breath condensate at eosinophilic and noneosinophilic phenotypes of bronchial asthma in school age children.

**Patients and methods.** To achieve the aim, of the study, the examination of 160 school age children with bronchial asthma (BA), which received inpatient treatment in the regional children's hospital in Chernivtsi, has been performed. The clinical comparison group were formed according to the number of eosinophils in the sputum of patients by the classification of P. Haldar and I. Pavord (2007): patients with presence of 3 % or more of eosinophils in sputum were attributed to the eosinophilic phenotype of BA, but children with the number of eosinophils in the sputum less than 3 % were ascribed to noneosinophilic asthma phenotype.

To the I group 84 children with eosinophilic phenotype of BA were referred, and II comparison group was formed by 76 patients with noneosinophilic asthma phenotype. The average age of children of the I group was  $11,8 \pm 0,4$  years (73,8 % of boys and 44,0 % of rural population), in the II comparison group the average age of patients was  $11,1 \pm 0,4$  years (57,9 % of boys and 43,4 % of rural population), that is clinical group were comparable by the main clinical characteristics.

Exhaled breath condensate (EBC) was collected for 15-20 min. using self-designed condenser (patent № 45346 UA A61V 5/08, filed: 10.11.2009).

The complex study of exhaled breath condensate included: determination of level of nitrogen monoxide metabolites [2], determination of total protein by the method of Lowry OH, content of both basic and neutral aldehyde- and ketone- derivatives of 2,4-dinitrophenylhydrazines (AKDNPH) [3]; proteolytic activity by lysis of azoalbumin, azocasein and azocollagen [4], catalytic activity [4].

Obtained results were analyzed using the software package «STATISTICA 7.0» StatSoft Inc. by means of parametric methods of calculation as well as methods of biostatistics and clinical epidemiology with the evaluation of indices' diagnostic value.

**Results.** Table 1 shows the results of analysis of indices of oxidative modification of proteins in exhaled breath condensate of children in the comparison group.

These results suggest that the content of total protein, AKDNPH both neutral and basic character was slightly higher in patients with noneosinophilic asthma, reflecting the greater activity of the airways' inflammatory process under that phenotype of disease. Thus, the fraction of children with noneosinophilic type of bronchial inflammation that had in EBC the level of basic AKDNPH more than 50 millimole/g of protein was 53,6 % compared to 33,3 % in the I comparison group. Despite on absence of significant difference at comparison groups according to the content of basic AKDNPH in exhaled breath condensate of children, the level of this indicator less than 50.0 50 millimole/g of protein allowed to verify the presence of eosinophilic phenotype of BA by a sensitivity of 70,8%, odds ratio 1,8 and positive post test probability 55,2 %.

In children with eosinophilic BA there has been noticed following proteolytic activities by lysis of: azoalbumin ( $1,45 \pm 0,07$  ml/h), azocasein ( $1,25 \pm 0,06$  ml/h) and azocollagen –  $0,2 \pm 0,02$  ml/h. In the comparison group, these indices of proteolysis were accordingly:  $1,45 \pm 0,05$  ml/h ( $p > 0,05$ );  $1,5 \pm 0,05$  ml/h ( $p < 0,05$ ) and  $0,19 \pm 0,02$  ( $p > 0,05$ ). The research results give reason to believe that the proteolytic activity by lysis of azocasein was significantly higher in patients with noneosinophilic asthma, probably due to the greater degree of inflammation of the bronchi. Thus, such index of EBC as the proteolytic activity by azocasein lysis in the meaning of more than 1,5 ml/h was registered in 47,4 % of patients with noneosinophilic asthma phenotype in comparison to 15,4 % of children with eosinophilic type of the bronchial inflammation. Diagnostic value of that test's result in confirmation of the noneosinophilic phenotype of BA ran up to: specificity 70,8 %, the predictable value of a positive result 79,1 %, odds ratio 7,5, the post testing probability of positive result 79,1 %.

Taking into account that intense damage of proteins occurs during asthma exacerbation, studying in EBC of fibrinolytic activity markers in children with

Table 1

**The content of both total protein and derivatives of proteins' oxidative modification  
in exhaled breath condensate**

Bronchial asthma phenotypes	Total protein, g/L	AKDNPH, basic type, E 430 millimole/g of protein	AKDNPH neutral type, E 370 millimole/g of protein
Eosinophilic	3,92±0,29	49,2±6,02	5,56±0,53
Noneosinophilic	4,15±0,45	63,4±8,05	6,66±0,85
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Table 2

**Fibrinolytic activity of exhaled breath condensate in examined children**

Bronchial asthma phenotypes	Indices of fibrinolytic activity, mcg azofibrin /ml per 1 hour		
	Total fibrinolytic activity	Non-enzymatic fibrinolytic activity	Enzymatic fibrinolytic activity
Eosinophilic	0,94±0,06	0,43±0,02	0,51±0,05
Noneosinophilic	0,83±0,03	0,38±0,02	0,47±0,02
p	>0,05	>0,05	>0,05

different types of airways' inflammation considered as worthwhile. Table 2 shows the indices of fibrinolytic activity in exhaled breath condensate of children at the comparison groups.

The total fibrinolytic activity of EBC in patients of II group more than 0,94 mcg of azofibrin/ml/h was determined in 30,8 % of cases, but in children of comparison group – in 21,0 % of cases. Non-enzymatic fibrinolytic activity of exhaled breath condensate that exceed 0.48 mcg of azofibrin/ml/h was observed in 30,8 % of patients with eosinophilic asthma phenotype, but in the comparison group – only in 15,8 % of cases (p>0,05).

In view of free radicals that are produced due to excessive oxidative stress in the airways, may participate in the development of bronchial obstruction during asthma exacerbation, assessment of antioxidant status in the examined children seemed to be appropriate. Therefore, catalase activity as a major intracellular antioxidant enzyme, was defined in exhaled breath condensate.

Thus, catalase activity in EBC was at the mean 54,9±10,42 micromole/min × mg of protein in patients with eosinophilic inflammation of the airways, but 38.3 ± 7,52 micromole/min × mg of protein (p>0,05) under noneosinophilic type of bronchial inflammation. Diagnostic value of detecting eosinophilic asthma phenotype by the activity of catalase more than 60.0 micromole/min × mg of protein in exhaled breath condensate came to: specificity of 82,6 %, odds ratio 1,7, post test probability of 59,8 %.

It has been noted that the content of nitrogen monoxide metabolites in EBC of children in the clinical groups hardly differed and was at the mean 46,4±4,33 micromole/L in patients with eosinophilic phenotype of BA and 46,7±3,32 micromole/L (p>0,05) under noneosinophilic asthma phenotype. Al-

though there has been no significant difference on the content of nitrogen monoxide in exhaled breath condensate of children at comparison group, the level of this index more than 55,0 micromole/L confirmed eosinophilic asthma phenotypes with a specificity of 78,6 % and odds ratio=1,1.

Analysis of the data has been showed that almost all of the mentioned indices had sufficient specificity but low sensitivity regarding detection of eosinophilic phenotype of BA. At the same time, their likelihood ratio remains quite far from the requirements that apply to the current diagnostic tests. Moreover, findings suggest that usage of such a well-known index of airways' inflammation as nitric oxide metabolites in EBC, is inexpedient for risk assessment of occurrence of eosinophilic asthma phenotype in school age patients.

### Conclusions

1. Marked changes that indicate less active inflammation of airways have been recorded in exhaled breath condensate of children with eosinophilic asthma phenotype in comparison with patients with noneosinophilic phenotype of the disease.

2. Indices of exhaled breath condensate can be used for confirmation of eosinophilic bronchial asthma phenotype only as additional markers.

**Future trends of research** is to study spirometric indices under the eosinophilic asthma phenotype in school age children.

### References

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. Чучалина А.Г. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2007. – 104 с.
2. Емченко Н.Л. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма / Н.Л. Емченко, О.И. Цыганенко, Т.В. Ковалевская // Клин. и лабор. диагностика. – 1994. – № 3. – С. 19-20.
3. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина,

- С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1995. – № 41 (1). – С. 24-26.
- Магалис В.М. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії БДМУ. – Чернівці, 2001. – 42 с.
  - Global condensation: a "climate change" towards better standardisation of exhaled breath condensate measurements / P.P.R. Rosias, Q. Jöbssis, K. van de Kant [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 684-685.
  - Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary / E.D. Bateman, S.S. Hurd, P.J. Barnes [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 143- 178.
  - Horváth I. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions / I. Horváth, J. Hunt, P.J. Barnes // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 523-548.
  - Kharitonov S.A. Exhaled Biomarkers / S.A. Kharitonov, P.J. Barnes // Chest. – 2006. – Vol. 130. – P. 1541-1546.
  - Taylor D.R. Assessing airway inflammation / D.R. Taylor, D.C. Cowan // Thorax. – 2010. – Vol. 65. – P. 1031-1032.
  - Tufvesson E. Methodological improvements for measuring eicosanoids and cytokines in exhaled breath condensate / E. Tufvesson, L. Bjermer // Respiratory Medicine. – 2006. – Vol. 100, Iss. 1. – P. 34-38.

## ПОКАЗАТЕЛИ КОНДЕНСАТА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У ДЕТЕЙ С ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ФЕНОТИПОМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

*Е.К. Колоскова, Л.В. Микалюк, Т.М. Білоус, Е.П. Ортеменка*

**Резюме.** Изучали показатели конденсата выдыхаемого воздуха у 160 детей, больных бронхиальной астмой, при разных фенотипах заболевания. Показано, что у детей с неэозинофильным фенотипом бронхиальной астмы по сравнению с пациентами с эозинофильным фенотипом заболевания в конденсате выдыхаемого воздуха отмечаются изменения, которые подтверждают большую активность воспаления бронхов. Наибольшую диагностическую ценность выявления неэозинофильного фенотипа с определенных показателей имела протеолитическая активность по лизису азоказеина больше 1,5 мл/час: специфичность 84,7 %, предсказуемая ценность положительного результата 79,1 %, соотношение шансов 7,5, посттестовая вероятность положительного результата 79,1 %.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, конденсат выдыхаемого воздуха.

## ПОКАЗНИКИ КОНДЕНСАТУ ВИДИХУВАНОВОГО ПОВІТРЯ У ДІТЕЙ ЗА ЕОЗИНОФІЛЬНОГО ФЕНОТИПУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

*О.К. Колоскова, Л.В. Микалюк, Т.М. Білоус, Є.П. Ортеменка*

**Резюме.** Вивчали показники конденсату видихуваного повітря у 160 хворих на бронхіальну астму за різних фенотипів захворювання. Показано, що в дітей із нееозинофільним фенотипом бронхіальної астми порівняно із пацієнтами з еозинофільним фенотипом захворювання у конденсаті видихуваного повітря відмічаються зміни, які свідчать про більшу активність запальних процесів бронхів. Найвищу діагностичну цінність виявлення нееозинофільного фенотипу астми з вивчених показників відмічено за протеолітичною активністю за лизисом азоказеїну в конденсаті видихуваного повітря більше 1,5 мл/год: специфічність 84,7%, передбачувана цінність позитивного результату 79,1 %, співвідношення шансів 7,5, посттестова вірогідність 79,1 %.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, конденсат видихуваного повітря.

Буковинський державний медичний університет (Чернівці)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 27-30

Надійшла до редакції 12.06.2013 року

УДК 616.329-002:575.113.2:577.152.2

Ю.В. Коханюк

## АЛЕЛЬНИЙ СТАН ГЕНА ГЛУТАТІОН S-ТРАНСФЕРАЗИ КЛАСУ M1 У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ ІЗ / БЕЗ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У статті наведені результати досліджень поліморфізму гена глутатіон S-трансферази класу M1 у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із / без цукрового діабету 2-го типу. Встановлено, що генетично зумовлена схильність до тяжчого перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і появи ускладнень у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та цукровий діабет 2-го типу характеризується зрос-

танням ризику даної патології за наявності мутації функціональної зони гена глутатіон S-трансферази класу M1 (гомозиготної делеції).

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, ген глутатіон S-трансферази класу M1.

**Вступ.** Мутаційні зміни генів через шкідливі звички індивідуума, взаємодію з чинниками навколишнього середовища призводять до зміни експресії і/чи продукції білків, що ними кодуються [2]. Гени ферментів детоксикації II фази суперсімейства глутатіон S-трансферази (GST), особливо класів GSTM1 і GSTT1, відіграють ключову роль у забезпеченні резистентності клітин до перекисного окиснення ліпідів, впливу вільних радикалів на алкілювання білків, запобіганні пошкодження ДНК, транспортуванні білірубину, гормонів, біосинтезі простагландинів [1, 6], відповідальні за активність окиснювального стресу в континуумі кардіоваскулярної ланки патогенезу діабетичних ускладнень [8]. Встановлено, що делеція гена GSTM1 є чинником ризику коронарної хвороби серця і артеріальної гіпертензії, як результат генотоксичного пошкодження хромосоми продуктами термічного розпаду тютюну із відповідною експресією на ендотелії [5, 9, 10]. Однак відсутні дані щодо впливу мутаційних генотипів вищезначених генів детоксикації та антиоксидантного захисту на появу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), її ускладнень (ерозії, виразки, кровотечі тощо) у хворих на та без цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [11]. Потребують вивчення генетично-молекулярні предиктори розвитку ГЕРХ, у т.ч. на тлі ЦД 2-го типу, та механізми дезадаптації слизової оболонки стравоходу, як першооснови для розробки превентивних методів первинної і вторинної профілактики та індивідуалізованого лікування.

Глутатіон S-трансфераза класу M експресується в людини переважно в легенях, а також у печінці, нирках, надниркових залозах і шлунку. Їх активність кодується п'ятьма різними генами GST класу M (M1-M5) [2, 7].

Ген GSTM1, що кодує ізоформу відповідного ферменту GSTM1, має три алелі, згруповані у два класи: 1-й нефункціональний клас – GSTM1-нуль гомозигота для 0-алеля (GSTM1-0, або GSTM1-D), що проявляється на рівні фенотипу як відсутність ферменту GSTM1; а також клас функціональний – GSTM1-1 з алелями GSTM1a, чи GSTM1b [4, 7].

**Мета дослідження.** Провести визначення частоти алелів, генотипів і гаплотипів делеційного (нульового) поліморфізму гена GSTM1 у хворих на ГЕРХ із / без ЦД 2-го типу.

**Матеріал і методи.** У дослідженні взяли участь 33 хворих на ГЕРХ у поєднанні з ЦД 2-го типу віком від 41 до 67 років. Контрольну групу склали 17 пацієнтів з ГЕРХ відповідного віку та статі.

ГЕРХ діагностували за критеріями Монреальського всесвітнього консенсусу, в якому зазначається, що під час скринінгу ймовірний діагноз ГЕРХ може бути встановлений за наявності у хворого не менше двох епізодів печії протягом тижня [12].

Для встановлення форми ГЕРХ (неерозивна та ерозивна) проводили відеоендоскопію. Опис вигляду слизової оболонки проводили за стандартним ендоскопічним протоколом (MST). Ступінь поширення ерозивного процесу (ступінь A, B, C, стравохід Барретта) оцінювали згідно з Лос-Анджелеською класифікацією (1994).

Діагноз ЦД встановлювали згідно з «Протоколом надання медичної допомоги хворим на неускладнений цукровий діабет», затвердженим Наказом МОЗ України за № 356 від 22.05.2009 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія».

Алелі поліморфних ділянок аналізованих генів вивчали один раз, після включення хворих у дослідження, шляхом виділення геномної ДНК із лейкоцитів периферичної крові, стандартним методом фенол-хлороформної екстракції з використанням протеїнази K відповідно до інструкції комплексу виділення РНК/ДНК (Росія) із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою ПЛР на програмованому ампліфікаторі "Amply-4L" ("Віокон", Росія), з індивідуальною температурною програмою для обраних праймерів генів. Підбір секвенсів праймерів та ПЛР-аналіз проводились за загальноприйнятими у світовій практиці методиками [3] та у відповідності до вітчизняних вимог: постанови Головного державного санітарного лікаря України від 9.07.2003

№24 та Наказу МОЗ України та АМН України від 31.12.2003 №641/84 "Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні".

Аналіз продуктів ампліфікації проводили шляхом розділення фрагментів ДНК у агарозному гелі, візуалізували за допомогою транслюмінатора за наявності маркера молекулярних мас (ММ) 100-1000 бр. Отримані електрофореграми продуктів ампліфікації аналізованого гена наведено на рисунку.

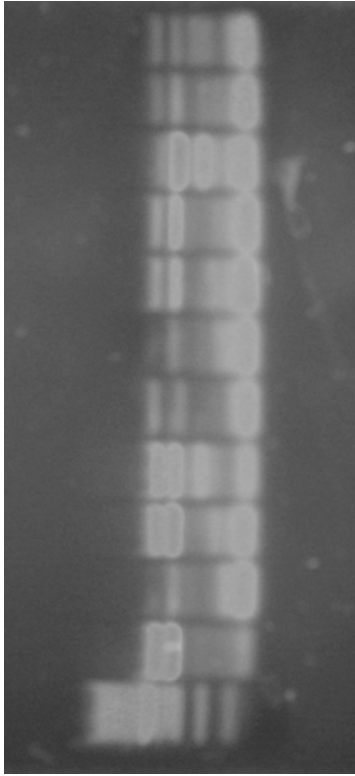


Рис. Електрофореграма продуктів ампліфікації гена глутатіон S-трансферази класу М1

Статистична обробка даних проводилася з застосуванням методів параметричної та непараметричної статистики.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При визначенні частоти алелів, генотипів і гаплотипів делеційного (нульового) поліморфізму гена GSTM1 у хворих на ГЕРХ із / без ЦД 2-го типу "дикого" 1-алеля гена GSTM1 спостерігали у 64 (64,0 %) випадках із 100 виділених алелів (n=50), де в картованій ділянці гена GSTM1 був функціональний алель, тоді як патологічного

"мутантного" D (0) алеля ідентифікували в 36 (36,0 %) випадках (табл. 1).

Частота дистрибуції мутантного нульового генотипу та сприятливого функціонального 1-алеля серед хворих на ГЕРХ дослідної та контрольної груп вірогідно не відрізнялись (p>0,05). При цьому серед пацієнтів із ГЕРХ незалежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу достовірно частіше виявляли 1-алель гена GSTM1, ніж DD-генотип у 1,7 (c<sup>2</sup>=4,22 p=0,04) і 1,8 раза (c<sup>2</sup>=5,51p=0,019) відповідно (табл. 1). Отриманий розподіл по групах спостереження віддзеркалював загальний у обстеженій популяції, де теж превалював дикий 1-алель в 1,8 раза, над нефункціональним DD-генотипом (c<sup>2</sup>=3,95p=0,047).

Алельний розподіл нульового поліморфізму гена GSTM1 з урахуванням тяжкості та класифікаційного виду (відсутність / наявність ерозії) езофагіту, супутнього ЦД 2-го типу наведено в таблиці 2. Спостерігали вірогідне превалювання у хворих на неерозивну форму ГЕРХ і ЦД 2-го типу дослідної групи функціонального 1-алеля над DD-генотипом у 2,4 раза (c<sup>2</sup>=3,53, p=0,047). У пацієнтів із неерозивною формою ГЕРХ без ЦД 2-го типу (контрольна група) мутантний нульовий генотип гена GSTM1 траплявся відносно частіше, ніж у аналогічних хворих на ЦД 2-го типу (дослідна група): 83,3 % (5) проти 41,7 % (5), c<sup>2</sup>=4,50 (p=0,034). У решті обстежених залежно від виду і тяжкості езофагіту вірогідних відмінностей у алельному розподілі не виявили. Однак серед носіїв дикого 1-алеля дослідної і контрольної груп переважали пацієнти із неерозивною формою ГЕРХ на тлі ЦД 2-го типу, чи без нього (4-та підгрупа обох груп), ніж за наявності ерозії в слизовій стравоходу (1-3-тя підгрупи обох груп) в 1,7-11,9 раза (c<sup>2</sup>=4,25-18,49, p≤0,039-0,001).

Алельний розподіл за поліморфним варіантом гена GSTM1 з урахуванням морфологічних змін слизової стравоходу (таблиця 3) засвідчив вірогідний надлишок гетерозиготності у хворих на ГЕРХ, ерозивний езофагіт II ст., ЦД 2-го типу (F=-0,11, p<0,001) та її дефіцит у пацієнтів із ГЕРХ, ерозивним езофагітом III ст., ЦД 2-го типу (F=0,46, p<0,001), що загалом не розповсюдилося на вибірку дослідної групи і розподіл відповідав шкалі популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* (p>0,05).

У пацієнтів контрольної групи (табл. 3) із ГЕРХ без ЦД 2-го типу за наявності ерозивного

Таблиця 1

**Дистрибуція 1-алеля та нульового генотипу гена глутатіон S-трансферази класу М1**

№	Групи дослідження	1-алель, n (%)	0-генотип, n (%)	p
1	Дослідна група, n=33 (66,0%)	42 (63,6)	12 (36,4)	c <sup>2</sup> =4,22,p=0,04
2	Контрольна група, n=17 (34,0%)	22 (64,7)	6 (35,3)	c <sup>2</sup> =5,51,p=0,019
3	Загалом, n=50 (%)	64 (64,0)	18 (36,0)	c <sup>2</sup> =3,95,p=0,047

Таблиця 2

**Дистрибуція 1-алеля та нульового генотипу гена глутатіон S-трансферази класу M1 залежно від тяжкості та виду езофагіту**

№	Групи дослідження, n (%)	1-алель, n=32 (64,0 %)	DD, n=18 (36,0 %)	P
<b>Дослідна група, n=33</b>				
1	ГЕРХ + ЦД 2-го типу, ерозивний езофагіт I ст., n=7 (21,2%)	5 (71,4)	2 (28,6)	$\chi^2=1,52p>0,05$
2	ГЕРХ + ЦД 2-го типу, ерозивний езофагіт II ст., n=5 (15,2%)	1 (20,0)	4 (80,0)	$\chi^2<1,0p>0,05$
3	ГЕРХ + ЦД 2-го типу, ерозивний езофагіт III ст., n=4 (12,1%)	3 (75,0)	1 (25,0)	$\chi^2<1,0p>0,05$
4	ГЕРХ, неерозивна форма + ЦД 2-го типу, n=17 (51,5%)	12 (70,6)	5 (29,4)	$\chi^2=3,53p=0,047$
<b>Контрольна група, n=17</b>				
1	ГЕРХ, ерозивний езофагіт I ст., n=3 (17,6%)	3 (100,0)	0	-
2	ГЕРХ, ерозивний езофагіт II ст., n=2 (11,8%)	1 (50,0)	1 (50,0)	$\chi^2<1,0p>0,05$
3	ГЕРХ, ерозивний езофагіт III ст., n=2 (11,8%)	2 (100,0)	0	-
4	ГЕРХ, неерозивна форма, n=10 (58,8%)	5 (50,0)	5 (50,0)	$\chi^2<1,0p>0,05$

Таблиця 3

**Аналіз гетерозиготності та алельного стану нульового поліморфізму гена глутатіон S-трансферази класу M1 залежно від тяжкості та виду езофагіту**

Групи	Генотипи, алелі, n (%)		P <sub>1</sub>	P <sub>D</sub>	H <sub>0</sub>	H <sub>E</sub>	F	c <sup>2</sup>	P
	1-алель	DD							
<b>Дослідна група, n=33</b>									
ГЕРХ+ЦД2, ероз.езофагіт I ст., n=7	5 (71,4)	2 (28,6)	0,43	0,57	0,57	0,49	-0,17	1,98	>0,05
ГЕРХ+ЦД2, ероз.езофагіт II ст., n=5	1 (20,0)	4 (80,0)	0,10	0,90	0,20	0,18	-0,11	26,96	<0,001
ГЕРХ+ЦД2, ероз.езофагіт III ст., n=4	3 (75,0)	1 (25,0)	0,62	0,38	0,25	0,47	0,46	11,39	<0,001
ГЕРХ неероз. форма+ЦД2, n=17	12 (70,6)	5 (29,4)	0,44	0,56	0,53	0,49	-0,07	<1,0	>0,05
Всього дослід	21 (63,6)	12 (36,4)	0,42	0,58	0,42	0,49	0,13	<1,0	>0,05
<b>Контрольна група, n=17</b>									
ГЕРХ, ерозивний езофагіт I ст., n=3	3 (100,0)	0	0,67	0,33	0,67	0,44	-0,50	14,72	<0,001
ГЕРХ, ерозивний езофагіт II ст., n=2	1 (50,0)	1 (50,0)	0,25	0,75	0,50	0,38	-0,33	18,46	<0,001
ГЕРХ, ерозивний езофагіт III ст., n=2	2 (100,0)	0	0,75	0,25	0,50	0,38	-0,33	6,15	0,013
ГЕРХ, неерозивна форма, n=10	5 (50,0)	5 (50,0)	0,35	0,65	0,30	0,45	0,34	<1,0	>0,05
Всього контроль	11 (64,7)	6 (35,3)	0,41	0,59	0,47	0,48	0,03	1,09	>0,05

Примітка. 1. P<sub>1</sub> – відносна частота функціонального алеля I; P<sub>D</sub> – відносна частота нульового алеля D. 2. H<sub>0</sub> – фактична гетерозиготність; H<sub>E</sub> – очікувана гетерозиготність; F – коефіцієнт інбридингу. 3. c<sup>2</sup>p – критерій справедливості «нульової» гіпотези між фактичною і очікуваною гетерозиготністю. 4. n (%) – кількість (відсоток) спостережень

Таблиця 4

Гастрозофагеальна рефлюксна хвороба із ерозивним та неерозивним езофагітом у носіїв функціонального 1-алеля та 0/0-генотипу гена GSTM1, як чинник ризику появи цукрового діабету 2-го типу

№ n/n	Потенційний фактор ризик	Носії функціонального 1-алеля гена GSTM1							Носії нульового генотипу гена GSTM1						
		ARI/ ARR	RRI/ RRR	ReIR	RR	OR	95 CI RR/ 95 CI OR	p	ARI/ ARR	RRI/ RRR	ReIR	RR	OR	95 CI RR/ 95 CI OR	p
1	ГЕРХ+ЦД 2-го типу, ероз. езофагіт I ст.	0,28	0,29	0,71	0,94	0,83	0,36-2,46 / 0,05-13,63	>0,05	-0,03	-0,14	1,14	1,07	1,20	0,41-2,79 / 0,07-19,63	>0,05
2	ГЕРХ+ЦД 2-го типу, ероз. езофагіт II ст.	0,30	0,60	0,40	0,62	0,25	0,15-2,67 / 0,01-8,56	>0,05	-0,30	-0,60	1,60	1,60	4,0	0,37-6,84 / 0,12-136,9	>0,05
3	ГЕРХ+ЦД 2-го типу, ероз. езофагіт III ст.	-0,08	-0,12	1,12	1,20	1,50	0,25-5,71 / 0,05-40,63	>0,05	0,08	0,25	0,75	0,83	0,67	0,17-3,96 / 0,02-18,06	>0,05
4	ГЕРХ+ЦД 2-го типу, неерозив. форма	-0,20	-0,41	1,41	1,41	2,40	0,71-2,82 / 0,47-12,13	>0,05	0,21	0,41	0,59	0,71	0,42	0,35-1,41 / 0,08-2,11	>0,05

Примітка. ARI / ARR – підвищення / зменшення абсолютного ризику; RRI / RRR – підвищення / зменшення відносного ризику; ReIR – відносний ризик; RR – відносний ризик; RR – відношення ризиків; OR – відношення шансів; 95 CI RR, OR – довірчі інтервали відношення ризиків (RR) шансів (OR)

езофагіту незалежно від його стадії спостерігали достовірний дефіцит гетерозиготності із негативним коефіцієнтом інбридингу ( $F=-0,33-0,50$ ,  $p \leq 0,013-0,001$ ), що перекривалося нормальним алейним розподілом у хворих на ГЕРХ за відсутності ерозії на слизовій стравоходу ( $p > 0,05$ ) зі збереженням популяційної рівноваги *Hardy-Weinberg* загалом у вибірці групи контролю ( $p > 0,05$ ). Домінуючим аелем продовжував залишатись «дикий» 1-варіант у підгрупах контрольної групи (50,0-100 % проти 0-50,0 %).

Для визначення потенційних факторів ризику появи ускладнень у хворих на ГЕРХ і ЦД 2-го типу виконано аналіз показників підвищення/зменшення абсолютного (ARI/ARR) та відносного (RRI/RRR) ризиків, показників відносного ризику (ReIR), відношення шансів (OR) та ризиків (RR) із визначенням довірчих інтервалів (95 CI) (табл. 4).

Наявність "дикого" 1-алеля гена GSTM1 у хворих на ГЕРХ із ерозивним езофагітом і ЦД 2-го типу є протективним чинником щодо появи ускладнень даного коморбідного стану, незалежно від ступеня ураження слизової стравоходу (OR=0,25-1,50) (табл. 4). За відсутності мутації гена GSTM1 у пацієнтів із неерозивною формою ГЕРХ, і ЦД 2-го типу відносний ризик появи ускладнень невірогідно зростає в 1,41 раза (OR=2,40,  $p > 0,05$ ). Наявність гомозиготної делеції функціональної зони гена GSTM1 збільшує ризик ускладнень у пацієнтів із ГЕРХ, ЦД 2-го типу та ерозивним езофагітом в 1,6 раза (OR=4,0,  $p > 0,05$ ). Наявність неерозивної форми ГЕРХ у носіїв нульового генотипу робить шанси появи ускладнень ГЕРХ та ЦД 2-го типу найнижчими в обстеженій популяції (OR=0,42).

### Висновки

1. Таким чином, серед жителів Північно-Буковинського регіону хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу мутація гена GSTM1 спостерігається у 36,0 % випадків, без вірогідної різниці за наявності чи відсутності супутнього цукрового діабету 2-го типу (36,4 % і 33,3 % відповідно,  $p > 0,05$ ). За характером алейної дистрибуції гена GSTM1 переважає сприятливий "дикий" 1-алель (64,0 %) при невірогідному дефіциті гетерозиготності ( $F=0,35$   $p > 0,03$ ), що загалом формує нормальний популяційний розподіл.

2. Генетично зумовлена схильність до тяжчого перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і появи ускладнень у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, ерозивний езофагіт II ст.,



цукровий діабет 2-го типу характеризується зростанням ризику даної патології за наявності мутації функціональної зони гена GSTM1 (гомозиготної делеції) в 1,6 раза (OR=4,0,  $p>0,05$ ).

**Перспективи подальших досліджень.** Додільно вивчити частоту алелів, генотипів і гаплотипів делеційного (нульового) поліморфізму гена GSTT1 у хворих на ГЕРХ із / без ЦД 2-го типу.

#### Література

1. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В.С. Баранов. – СПб.: Н-Л, 2009. – 528 с.
2. Молекулярна епідеміологія / В.М. Запорожан, Ю.І. Бажора, В.Й. Крисюк [та ін.]. – Одеса: ОДМУ, 2009. – 356 с.
3. Дати Ф. Белки – Лабораторные тесты и клиническое применение / Ф.Дати, Э. Метцманн. – М.: Лабора, 2007. – 102 с.
4. A multiplex real-time PCR method for detection of GSTM1 and GSTT1 copy number / M. Timofeeva, B. Jager, A. Rosenberg [et al.] // Clin. Biochem. – 2009. – Vol. 42. – P. 500-509.
5. Combine defect of smoking and inherited polymorphisms in arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 on bladder cancer in a Tunisian population. / K. Rouissi, S. Ouerhani, R. Marrakchi [et al.] // Cancer Genet. Cytogenet. – 2009. – Vol. 190 (2). – P. 101-107.
6. Cytogenetic effects induced by Prestige oil on human populations: the role of polymorphisms in genes involved in metabolism and DNA repair / B. Pérez-Cadahía, B. Laffon, V. Valdiglesias [et al.] // Mutat. Res. – 2008. – Vol. 653 (1-2). – P. 117-123.
7. GSTM1 Gene. Gene Cards. The Human Gene Compendium 2012. Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GSTM1&search=gstm1>.
8. Glutathione S-transferase T1- and M1-null genotypes and coronary artery disease risk in patients with Type 2 diabetes mellitus / S. Manfredi, D. Calvi, M. del Fiandra [et al.] // Pharmacogenomics. – 2009. – Vol. 10 (1). – P. 29-34.
9. Impact of glutathione S-transferase M1 and T1 gene polymorphisms on the smoking-related coronary artery disease / S.J. Kim, M.G. Kim, K.S. Kim [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2008. – Vol. 23 (3). – P. 365-372.
10. Interactive effect of the glutathione S-transferase genes and cigarette smoking on occurrence and severity of coronary artery risk / S. Masetti, N. Botto, S. Manfredi [et al.] // J. Mol. Med. – 2003. – Vol. 81 (8). – P. 488-94.
11. Polymorphic expression of the glutathione S-transferase P1 gene and its susceptibility to Barrett's esophagus and esophageal carcinoma / E.M. van Lieshout, H.M. Roelofs, S. Dekker [et al.] // Cancer. Res. – 1999. – Vol. 59. – P. 586-589.
12. The Montreal Definition and classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus / N. Vakil, S.V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // Am. Gastroenterol. – 2006. – № 101. – P. 1900-1920.

### АЛЛЕЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕНА ГЛУТАТИОН S-ТРАНСФЕРАЗЫ КЛАССА M1 У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ С / БЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

*Ю.В. Коханюк*

**Резюме.** В статье приведены результаты исследований полиморфизма гена глутатион S-трансферазы класса M1 у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с / без сахарного диабета 2-го типа. Установлено, что генетически обусловленная предрасположенность к тяжелому течению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и появлению осложнений у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и сахарным диабетом 2-го типа, характеризуется ростом риска данной патологии при наличии мутации функциональной зоны гена глутатион S-трансферазы класса M1 (гомозиготной делеции).

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет 2-го типа, ген глутатион S-трансферазы класса M1.

### THE ALLELIC STATUS OF THE GENE OF GLUTATHIONE S-TRANSFERASE M1 CLASS IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH / WITHOUT DIABETES MELLITUS OF TYPE 2

*Iu. V. Kokhaniuk*

**Abstract.** The paper presents the results of studies of glutathione S-transferase M1 class gene polymorphism in patients with gastroesophageal reflux disease with / without diabetes mellitus of type 2. It has been found out that a genetically stipulated predisposition to a severer course of gastroesophageal reflux disease and the onset of complications in patients with gastroesophageal reflux disease and diabetes mellitus of type 2, is characterized by an increased risk of this particular pathology in the presence of mutation of the functional zone of the gene of the glutathione S-transferase of class M1 (homozygous deletions).

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, diabetes mellitus of type 2, gene of glutathione S-transferase of class M1.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 31-35

Надійшла до редакції 12.06.2013 року

УДК 611.013:611.6

*В.В. Кривецький, Ф.Д. Марчук, І.В. Кривецький***РОЗВИТОК ТА СТАНОВЛЕННЯ МЕЗОНЕФРИЧНИХ ТА ПАРАМЕЗО-  
НЕФРИЧНИХ ПРОТОК У РАНЬОМУ ОНТОГЕНЕЗІ ЛЮДИНИ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** За допомогою методів гістологічного дослідження, пластичної та графічної реконструкцій, макро- і мікроскопічного препарування простежена динаміка розвитку і становлення топографії мезонефричних та парамезонефричних проток людини протягом

внутрішньоутробного періоду розвитку та в новонароджених.

**Ключові слова:** ембріотопографія, мезонефричні протоки, первиннониркова протока.

**Вступ.** Мезонефричні (первиннониркові) та парамезонефричні (припервиннониркові) протоки проходять складний шлях становлення та перетворень у процесі пренатального онтогенезу сечостатевого апарату. У літературі [1, 4] висвітлені питання переважно зародкового періоду розвитку цих структур. У роботах [2, 3, 5] наведені деякі дані про розвиток цих проток при вивченні ембріогенезу різних сечостатевих органів.

Відомості щодо розвитку мезонефричних та парамезонефричних проток людини недостатньо вичерпні, уривчасті і часто суперечливі. Згідно з узагальненими твердженнями Петтен Б.М. [6], закладка первинної нирки виявляється виразно у зародка 5,0 мм. У людини каналці мезонефроса починають розвиватись у формі сліпих міхурців у середині 4-го тижня (стадія 18-20 сомітів). Вони вступають у зв'язок із протокою пронефроса і остання стає протокою мезонефроса.

**Мета дослідження.** Вивчити морфогенез і особливості становлення топографії мезонефричних та парамезонефричних проток людини протягом всього пренатального періоду розвитку людини.

**Матеріал і методи.** Процес розвитку та становлення топографії мезонефричних та парамезонефричних проток вивчено на 45 серіях гістологічних зрізів зародків і передплідів людини довжиною від 6,5 мм до 80,0 мм ТКД, а також гістологічні зрізи плодів і новонароджених, забарвлені гематоксилін-еозином, за методами Ван-Гізона, Ніссля.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Дослідження проводились з 5-тижневого віку, коли закладка первинної нирки уже виражена і сформована первиннониркова протока. Первинні нирки на 5-му тижні розвитку розміщені в товщі дорсальної стінки тулуба вздовж і латеральніше закладки хребта на протязі від 1-го грудного до 3-го поперекового сегментів. Помітна редукція проксимальних первиннониркових каналців. Каудальніше розміщені закладки мають вигляд окремих груп клітин, які продовжуються у вигляді тяжів у напрямку до протоки, з якою контактують і в них з цього місця утворюється порожнина.

Первиннониркові (мезонефричні) протоки тягнуться по присередньому краю первинних нирок вздовж закладки хребта в напрямку до кло-

аки, в яку і відкриваються. Над впадінням виражений метанефричний дивертикул, який являється закладкою сечовода. На 5-му тижні розвитку метанефричний дивертикул булавоподібно потовщується, що є зачатком розвитку ниркової миски, а навколо скупчується метанефрогенна тканина, з якої розвивається паренхіма вторинних нирок.

Припервиннониркові (парамезонефричні) протоки, з яких у зародків жіночої статі розвиваються маткові труби, матка, піхва починають розвиватися дещо пізніше мезонефричних проток. Вперше вони з'являються наприкінці 2-го місяця розвитку, ще на індивідуальній стадії розвитку і виявляються в передплідів 20-25 мм ТКД. Вони розвиваються самостійно з целомічного епітелію, який жолобоподібно впинається на рівні і латеральніше краніального кінця первинних нирок і дистальніше замикаються в трубку, яка тягнеться на рівні і дещо каудальніше первинної нирки вздовж і латерально мезонефричної протоки.

У цей період вони мають ще незначні розміри і закінчуються сліпо, не досягаючи сечостатевої пазухи. У передплідів довжиною 20-25 мм вони протягуються до рівня 1-го крижового хребця, де, змінюючи поздовжній напрямок, косо пересікають спереду мезонефричні протоки, розміщуючись медіальніше останніх. У краніальному відділі мезонефричні та парамезонефричні протоки однаково виражені і досягають у діаметрі 44 мкм. Каудальніше діаметр мезонефричних проток збільшується у 2 рази, а парамезонефричних – зберігає попередні розміри (рис.).

У процесі подальшого розвитку парамезонефричні протоки простягаються каудальніше, врастають у мезенхіму між сечостатевою пазухою та прямою кишкою. Названі протоки обох сторін у передплідів довжиною 24-30 мм зближаються між собою, розміщуючись між мезонефричними.

Парамезонефричні протоки в товщі цього тяжа закінчуються сліпо на  $215 \pm 40$  мкм краніальніше отворів мезонефричних проток. Від рівня зближення парамезонефричні протоки розміщуються на деякій відстані паралельно, каудальніше їх медіальні стінки зближаються, зливаються між собою, водночас утворюючи перегородку між ними. Дистальніше остання поступово тоншає,

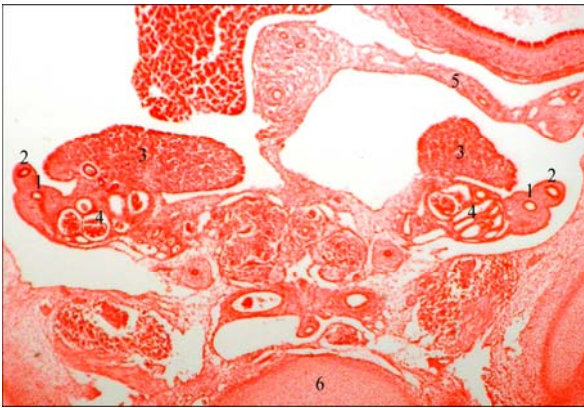


Рис. Горизонтальний зріз передплода 22,0 мм ТКД. Борний кармін. Мікрофото Об.  $\times 3,5$  Ок.  $\times 7,0$ : 1 – мезонефрична протока; 2 – парамезонефрична протока; 3 – статеві залози; 4 – мезонефрос; 5 – дорсальна брижа шлунка; 6 – поперековий хребець

розсмоктується і, таким чином, відбувається повне злиття обох парамезонефричних проток і утворення однієї порожнини.

Дистальні кінці парамезонефричних проток зберігають роздільний хід і закінчуються колбоподібним безпорожнистим потовщенням, яке не доходить до слизової оболонки сечостатевої пазухи. Таким чином, злиття парамезонефричних проток і утворення однієї порожнини відбувається в середній частині сечостатевого тяжа, тоді як краніальніше і каудальніше цієї ділянки обидві протоки зберігають роздільний хід.

До середини 2-го місяця внутрішньоутробного розвитку мезонефричні та парамезонефричні протоки не проявляють ніяких ознак статевої диференціації.

З кінця 2-го місяця розвитку в передплідів жіночої статі парамезонефротичні протоки починають переважати за своїми розмірами мезонефротичні протоки, особливо в ділянках їх зростання між собою, стає дещо вищим епітелій, товстішає мезенхімна маса. З цього періоду відбувається прогресивний їх розвиток і з них формуються закладки жіночих статевих органів: матки, маткових труб, піхви. А мезонефричні протоки поступово редукуються разом із первинною ниркою.

Явища редукції, пов'язані зі статевою диференціацією, починають проявлятися на початку 3-го місяця розвитку (передплідди 40,0-42,0 мм). У цей період у передплідів чоловічої статі при добре виражених мезонефричних протоках спостерігається редукція середньої частини об'єднаних парамезонефричних проток. Вони втрачають порожнину, зменшуються розміри епітеліальних клітин і висота епітелію, вказана частина набуває вигляду тонкого, безпорожнистого клітинного тяжа, вираженість якого поступово зменшується аж до повного зникнення. Процес редукції поступово поширюється в краніальному і каудальному напрямках.

У передплідів жіночої статі з парамезонефричних проток інтенсивно диференціюються і розвиваються маткові труби, матка, піхва. Канальці первинної нирки, первиннониркова протока

поступово редукуються, перетворюючись у безпорожнисті тяжі. У передплідів чоловічої статі більшість каналців первинної нирки вступають у зв'язок з каналцями чоловічої статевої залози, прогресивно розвивається мезонефрична протока, як вирости її стінок з'являється закладка сім'яних міхурців і перші залозисті закладки передміхурової залози. У зв'язку з цим, мезонефрична протока з цього періоду трансформується у складові частини сім'яносних шляхів чоловічої статевої системи.

Нередукована частина парамезонефричних проток у плідів чоловічої статі досягає найменших розмірів. Вона має вигляд продовгуватого безпорожнистого клітинного тяжа, який досягає в довжину декілька десятків мкм, розміщується в мезенхімній масі дорсальної стінки сечівника на відстані  $100 \pm 10$  мкм від її слизової оболонки. З цього часу відбувається збільшення нередукованої частини парамезонефричних проток у плідів чоловічої статі і її можна вважати початком розвитку чоловічої маточки.

Контакт закладки чоловічої маточки, її епітелію зі слизовою оболонкою сечівника відбувається наприкінці 3-го місяця розвитку, у результаті чого її циліндричний епітелій замінюється на багаточаровий кубічний. Наприкінці 4-го місяця маточка досягає значних розмірів. Починаючи з 5-го місяця розвиваються закладки залоз. Вона набуває грушоподібної форми з розширеною краніальною та звуженою каудальною частинами. Порожнина відсутня, вона повністю заповнена світлими, полігональної форми клітинами, що являється проявом фізіологічної атрезії. На кінець 7-го місяця спостерігається утворення вторинної порожнини, а дещо пізніше формується і отвір.

### Висновок

Таким чином, первиннониркові та припервиннониркові протоки закладаються відповідно в зародковому та передплідовому періодах розвитку, у процесі пренатального онтогенезу проходять складний шлях прогресивних і регресивних змін, пов'язаних зі статевою диференціацією і служать матеріальною основою для закладки та формування ряду органів сечостатевого апарату обох статей.

### Література

1. Хмара Т.В. Поєднані вади чоловічих сечостатевих органів у 9-місячного плода / Т.В. Хмара, Ф.Д. Марчук: Тез. доп. Всеукр. наук. конф. [„Акт. пит. вікової анат. та ембріотопографії“] // Клініч. анатомія та оперативна хірургія. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 84.
2. Пішак В.П. Використання пластичного реконструювання для вивчення будови сім'яних пухирців у 4-місячних плідів людини / В.П. Пішак, М.М. Козуб, Т.В. Хмара // Укр. морфол. альманах. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 63-66.
3. Хмара Т.В. Відхилення від нормального ходу морфогенезу мезонефроса та його похідних у внутрішньоутробному періоді розвитку людини / Т.В. Хмара // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту, серія "Медицина". – 2005. – Вип. 24. – С. 38-42.

4. Хмара Т.В. Структурні зміни мезонефричних проток у передплідів людини / Т.В. Хмара // Наук. вісн. Ужгород, ун-ту; серія "Медицина". – 2004. – Вип. 23. – С. 39-41.

5. Пішак В.П. Ембріогенез чоловічих статевих органів у нормі та патології / В.П. Пішак,

Т.В. Хмара, М.М. Козуб. – Чернівці: Медуніверситет, 2006. – 368 с.

6. Пэттен Б.М. Эмбриология человека; Пер. с англ. – М.: Медгиз, 1959. – 768 с.

## РАЗВИТИЕ И СТАНОВЛЕНИЕ МЕЗОНЕФРИЧЕСКИХ И ПАРАМЕЗОНЕФРИЧЕСКИХ ПРОТОКОВ В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА

*В.В. Кривецкий, Ф.Д. Марчук, И.В. Кривецкий*

**Резюме.** С помощью методов гистологического исследования, пластической и графической реконструкции, макро- и микроскопического препарирования прослежена динамика развития и становления топографии мезонефрических и парамезонефрических протоков человека в течение внутриутробного периода развития и у новорожденных.

**Ключевые слова:** эмбриотопография, мезонефрические протоки, первичнопочечная протока.

## THE DEVELOPMENT AND FORMATION OF THE MESONEPHRIC AND PARAMESONEPHRIC DUCTS IN EARLY HUMAN ONTOGENESIS

*V.V. Kryvetskiy, F.D. Marchuk, I.V. Kryvetskiy*

**Abstract.** By means of the methods of a histologic investigation, plastic and graphic reconstructions, macro- and microscopic preparation we were able to trace the dynamics of the development and formation of the topography of the mesonephric and paramesonephric ducts in the process of the intrauterine development and in newborns.

**Key words:** embryotopography, mesonephric ducts, primary renal duct.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.М. Слободян

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 36-38

Надійшла до редакції 08.06.2013 року

© В.В. Кривецкий, Ф.Д. Марчук, И.В. Кривецкий, 2013

УДК 616. 314-089.23+616. 314.2]-053.6

*Н.Б. Кузник, Н.М. Навольський, А.І. Калинчук, О.І. Годованець*

## СПВІДНОШЕННЯ ОРТОДОНТИЧНОГО СТАТУСУ ДО ФОРМ ОБЛИЧЧЯ У ДІТЕЙ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У роботі наведені дані щодо поширеності та різновидів зубошелепних аномалій у дітей, яким раніше не проводилось ортодонтичне лікування.

**Ключові слова:** зубошелепна аномалія, прикус, профіль, тремі, діастема.

**Вступ.** Прикус – це взаємовідношення зубних рядів у стані центральної оклюзії, яке склалося у процесі онтогенезу і характерне для певного расового або конституційного типу і визначається взаємним розташуванням групи фронтальних зубів. Центральна оклюзія з усіма ознаками – взаємовідношення бічних зубів, суглоба, центральної лінії тощо, характерна для будь-якого фізіологічного прикусу. Прикус передається спадково і може мати як домінуючий, так і рецесивний тип успадкування [4, 5].

За даними авторів [1, 2], на території нашої країни спостерігається висока варіабельність зу-

бошелепних аномалій (ЗЩА), яка коливається в межах від 14,4 % до 71,7 %.

Зазвичай до лікаря-ортодонта батьки звертаються, коли дитина досягає старшого віку та вже має сформований прикус. Саме підлітки звертають увагу на свій естетичний недолік, який пов'язаний із неправильним розміщенням зубів, а лікування в старшому віці триваліше, дороговартісне та вимагає використання незнімної ортодонтичної техніки [3].

Дослідження поширеності зубошелепних аномалій та їх окремих нозологічних форм, які посідають домінуюче місце в структурі стоматоло-

© Н.Б. Кузник, Н.М. Навольський, А.І. Калинчук, О.І. Годованець, 2013

логічної захворюваності, представляє великий науковий та практичний інтерес.

**Мета дослідження.** Вивчити поширеність та різновиди ЗЩА відповідно до форми обличчя у дітей.

**Матеріал і методи.** Нами проведено обстеження 65 дітей, віком 12-15 років із сформованим постійним прикусом, яким раніше не проводили ортодонтичного лікування. За допомогою методу фотометрії визначено тип обличчя. На наступному етапі одержали відбитки з обох щелеп, відлили моделі, а на діагностичних моделях щелеп проводили антропометричне вимірювання зубних дуг.

Заключним етапом роботи було порівняння фотометричних даних із результатами оцінки діагностичних моделей.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

На основі результатів дослідження, згідно з класифікацією Енгля встановлено, що основну частину діагнозів – у 41,53 % (II клас за Енглем) посів дистальний прикус, у 31,01 % обстежених дітей був діагностований I клас за Енглем, а в 4,73 % – мезіальний прикус (III клас за Енглем). Окремо виділений глибокий прикус, який діагностували у 27,69 % дітей як самостійну нозологію та в поєднанні з патологічними прикусами в сагітальній площині. Також у 47,68 % школярів виявлено звуження зубних рядів. Такі аномалії, як зворотне різцеве перекриття, відкритий прикус

та розширення зубних дуг мали незначну динаміку виявлення.

Обираючи метод визначення типу обличчя між індексом Ізара, Гарсона та морфологічним індексом верхньої частини обличчя, ми використали останній.

За наявності глибокого чи відкритого прикусу визначення типу обличчя за Ізаром та Гарсоном не буде точним, адже внаслідок зміни висоти прикусу буде змінюватися пропорційність обличчя, при цьому дані його взаємовідношення висоти та ширини будуть давати хибний тип обличчя. На основі аналізу морфологічного індексу верхньої частини обличчя встановлено, що в більшості дітей з 64,62 % патологічних прикусів був у 60,0 % випадків виявлений середній тип обличчя, у 33,84 % обстежених – широкий та в 6,15 % – вузький. Це дає можливість вважати, що певний тип обличчя не є характерним для визначеного патологічного прикусу, тобто немає взаємовідношення між певним типом обличчя і відповідним патологічним прикусом.

Також одним із важливих діагностичних критеріїв є визначення профілю пацієнта. При обстеженні нами визначено: у 67,69 % випуклий профіль обличчя, у 24,61 % – прямий і тільки в 7,69 % – увігнутий.

На основі аналізу індексу Тонна, нами у 27,69 % дітей виявлено макродентію, а при оцінці



Рис. 1. Діагностичні моделі верхньої та нижньої щелеп

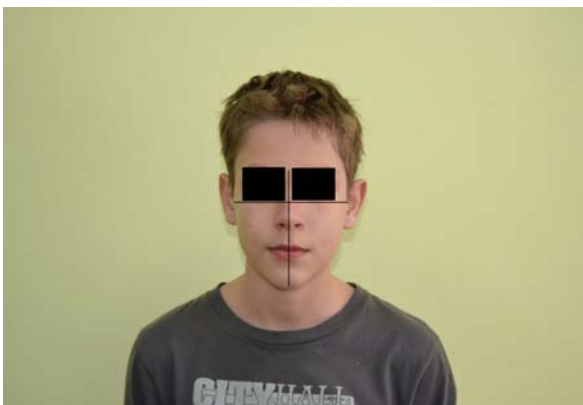


Рис. 2. Індекс Ізара та морфологічний індекс верхньої частини обличчя



Таблиця 1

**Поширеність зубощелепних аномалій у дітей віком 12-15 років із сформованим постійним прикусом, яким раніше не проводили ортодонтичного лікування (м. Чернівці)**

Нозологічна одиниця	Поширеність, %
Дистальний прикус	41,53
Мезіальний прикус	4,73
Глибокий прикус	27,69
Перехресний прикус	4,61
Відкритий прикус	1,53
Звуження зубних рядів	47,68
Тортоаномалії	21,53
Розширення зубних рядів	4,73

індексу Пона в 47,68 % дітей спостерігали звуження щелеп. Крім того, у 12,3 % школярів нами виявлено тремі та діастему, що свідчить про можливі зміни в подальшому розвитку.

Оцінюючи аномалії положення окремих зубів у 21,53 % дітей виявили тортоаномалії.

#### Висновки

1. Проведені дослідження показують відсутність тенденції до зниження частоти зубощелепної аномалії та динаміку її зростання. Отримані дані свідчать про існування стійких механізмів формування даної патології.

2. При проведенні профілактичних оглядів школярів більш важливими є визначення профілю, адже у  $\frac{2}{3}$  пацієнтів спостерігався випуклий профіль, з поєднанням дистального прикусу, ніж у загальноприйнятій діагностиці певного типу обличчя.

3. Важливо підкреслити, що наявність подібних аномалій для різних областей або регіонів відіграє важливу роль у створенні бази даних поширеності зубощелепних аномалій. Це має

велике практичне значення для організації ортодонтичної допомоги населенню та підвищення її ефективності.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальший аналіз порівняння типів обличчя з видом патологічного прикусу в окремо взятому регіоні дає можливість для розробки організаційних принципів діагностики ЗЩА.

#### Література

1. Хорошилкина Ф.Я. Руководство по ортодонтии / Ф.Я. Хорошилкина. – М.: Медицина, 1999. – 800 с.
2. Персин Л.С. Ортодонтия. Диагностика. Виды зубочелюстных аномалий / Л.С. Персин. – М.: Инженер, 2000. – 270 с.
3. Безвужко Е.В. Структура порушень зубощелепної системи та потреба в ортодонтичному лікуванні у дітей м. Львова та Львівської області / Е.В. Безвужко, Н.Л. Чухрай // Нов. стоматол.. – 2008. – № 1 (54). – С. 34-37.
4. Proffit W.R. Contemporary orthodontic / W.R. Proffit. – Mosby Year Book: St. Louis, Baltimore, Boston, 2007. – 751 p.
5. Головка Н.В. Ортодонтия. Развитие прикусу, диагностика зубощелепных аномалий, ортодонтический диагноз / Н.В. Головка. – Полтава: ПФ “Форпика”, 2003. – 296 с.

### СООТНОШЕНИЕ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО СТАТУСА К ФОРМАМ ЛИЦА У ДЕТЕЙ

*Н.Б. Кузник, Н.М. Навольский, А.И. Калинчук, О.И. Годованец*

**Резюме.** В работе приведены данные о распространенности и разновидностей зубочелюстных аномалий у детей, которым ранее не проводилось ортодонтическое лечение.

**Ключевые слова:** зубочелюстная аномалия, прикус, профиль, тремы, диастема.

### A CORRELATION OF THE ORTHODONTIC STATUS TO THE SHAPES OF THE FACE IN CHILDREN

*N.B. Kuzniak, N.M. Navolskyi, A.I. Kalynchuk, O.I. Hodovanets*

**Abstract.** The research presents data as to the prevalence and types of dentomaxillary anomalies in children who did not undergo a course of orthodontic treatment.

**Key words:** dentomaxillary anomalies, bite, profile, tremas, diastem.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 38-40

Надійшла до редакції 07.05.2013 року

УДК 616.211.1-616-008.87]:616-097

С.А. Левицька

## ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ, ФАКТОРІВ І МЕХАНІЗМІВ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ В НАВКОЛОНОСОВИХ ПАЗУХАХ У ДІТЕЙ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У 100 дітей, хворих на хронічний ексудативний і поліпозний синусити, проведено дослідження показників системи імунітету і неспецифічної резистентності організму. Встановлено, що розвиток хронічного ексудативного і проліферативного запалення в навколоносових пазухах супроводжується депресією клітинної ланки системи імунітету, активацією гуморальної ланки на тлі зниження рівнів імуноглобулінів основних класів, недостатністю факторів і механізмів неспецифічної резистентності організму. Розвиток хронічного

гнійного синуситу проходить на тлі супресивного імунного профілю з переважною депресією клітинної ланки. Формування хронічного поліпозного синуситу асоціює з активованим профілем гуморальної імунної відповіді при знижених показниках клітинного імунітету і дефіциті факторів неспецифічної резистентності.

**Ключові слова:** хронічний синусит, діти, показники системи імунітету.

**Вступ.** Велике значення у виникненні і розвитку запалення навколоносових пазух (ННП) відіграє стан імунологічної резистентності організму [7]. Особливо виражені порушення імунної відповіді організму спостерігаються при хронічних запальних процесах ННП [9]. Дані літератури вказують, що при хронічному синуситі (ХС) порушуються майже всі ланки як клітинного [8], так і гуморального імунітету [10]. При цьому дефіцит або підвищений рівень певних показників імунітету може бути фактором прогнозу розвитку хронічного запального процесу в ННП [3].

Факторами, що зумовлюють патогенетичні відмінності розвитку хронічного ексудативного і хронічного поліпозного запальних процесів у верхніх дихальних шляхах, можуть бути різна направленість і різна інтенсивність імунних реакцій у відповідь на однаковий етіологічний чинник, що викликає первинну альтерацію слизової оболонки [6].

**Мета дослідження.** Визначити особливості імунних реакцій при хронічному ексудативному і хронічному поліпозному запаленні в ННП у дітей.

**Матеріал і методи.** Для характеристики імунної відповіді на реалізацію гнійного і поліпозного хронічного запалення в ННП показники системного імунітету, фактори і механізми неспецифічної резистентності організму визначені у 48 дітей, хворих на хронічний гнійний синусит (перша група), 52 дітей, хворих на хронічний поліпозний синусит (друга група). Контролем були 35 дітей без запальної патології в ННП (третья група).

Серед обстежуваних дітей проведено дослідження стану специфічного імунного протиінфекційного захисту організму, а також факторів та механізмів неспецифічної резистентності організму. Дослідження проводилося через два тижні після закінчення лікування з приводу синуситу за відсутності ознак запального процесу ННП.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою програми «Statistica

6» [5]. Для визначення інформативності змін показників системи імунітету, як можливих прогностичних чинників розвитку хронічних синуситів у дітей, визначено ступінь імунологічних розладів (СІР) кожного імунологічного показника [4]. Значення результату, що знаходилося в межах 1-33 %, відповідало I-СІР, 34-66,7 % – II-СІР, більше 66,7 % – III-СІР.

Для комплексної оцінки імунних порушень у дітей обстежуваних груп визначався коефіцієнт діагностичної цінності [1], на підставі котрого виявляли ключові параметри імунних порушень і отримували формулу розладів імунної системи, що включає три найбільш інформативних показники [2].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Дослідження клітинної ланки системи імунітету показало, що формування ексудативного і поліпозного хронічних синуситів відбувається на фоні зниження загального пулу  $\text{TCD3}^+$ -лімфоцитів (табл. 1), при цьому загальна кількість  $\text{TCD3}^+$ -клітин була найнижчою в дітей з ексудативним типом запалення ( $p < 0,05$ ).

Формування хронічного запалення в ННП відбувається за наявності дисбалансу регуляторних субпопуляцій  $\text{TCD3}^+$ -лімфоцитів. Проте виявлені зміни рівнів субпопуляцій відрізнялися при різних типах запалення. Так, розвиток хронічного гнійного синуситу асоціював із найнижчим рівнем  $\text{TCD4}^+$ -клітин ( $18,25 \pm 0,43$  %; табл. 1). Даний показник статистично значимо відрізнявся від концентрації  $\text{TCD4}^+$ -лімфоцитів як у контрольній групі, так і в групі дітей з поліпозним процесом у ННП ( $p < 0,05$ ). Дефіцит хелперної субпопуляції  $\text{TCD3}^+$ -лімфоцитів у дітей із хронічним гнійним синуситом позначився у найнижчих значеннях ІРІ (табл. 1).

Водночас найбільший дефіцит  $\text{TCD8}^+$ -клітин виявлений при поліпозному синуситі (табл. 1). Саме через недостатність супресорної субпопуляції  $\text{TCD8}^+$ -лімфоцитів статистично значимий дефіцит  $\text{TCD4}^+$ -клітин не проявляється змінами ІРІ,

Таблиця 1

## Показники системного імунітету, а також факторів і механізмів неспецифічної резистентності залежно від типу хронічного запалення в навколоносових пазухах

№пп	Показник	Одиниці вимірювання	1-Гнійний синуїт (n=48)	2-Поліпозний синуїт (n=52)	3-Контроль (n=35)
1.	TCD3 <sup>+</sup>	%	39,85±0,97	45,94±0,98	59,49±0,10
			t <sub>1-2</sub> =4,40, p<0,05; t <sub>2-3</sub> =9,35, p<0,05; t <sub>1-3</sub> =13,79, p<0,05		
2.	TCD4 <sup>+</sup>	%	18,25±0,43	27,73±0,70	37,43±0,97
			t <sub>1-2</sub> =11,39, p<0,05; t <sub>2-3</sub> =8,33, p<0,05; t <sub>1-3</sub> =19,80, p<0,05		
3.	TCD8 <sup>+</sup>	%	21,60±1,08	18,21±0,67	21,86±0,73
			t <sub>1-2</sub> =2,72, p<0,05; t <sub>2-3</sub> =3,59, p<0,05; t <sub>1-3</sub> =0,18, p>0,05		
4.	ІРІ	ум.о.	0,97±0,06	1,64±0,08	1,81±0,10
			t <sub>1-2</sub> =6,63, p<0,05; t <sub>2-3</sub> =1,37, p>0,05; t <sub>1-3</sub> =7,65, p<0,05		
5.	BCD20 <sup>+</sup>	%	33,33±0,67	24,87±0,41	22,14±1,07
			t <sub>1-2</sub> =11,04, p<0,05; t <sub>2-3</sub> =2,71, p<0,05; t <sub>1-3</sub> =9,34, p<0,05		
6.	IgA	г/л	0,77±0,05	2,05±0,04	2,04±0,04
			t <sub>1-2</sub> =20,41, p<0,05; t <sub>2-3</sub> =0,20, p>0,05; t <sub>1-3</sub> =19,19, p<0,05		
7.	IgM	г/л	0,85±0,04	1,26±0,01	1,22±0,04
			t <sub>1-2</sub> =10,79, p<0,05; t <sub>2-3</sub> =1,06, p>0,05; t <sub>1-3</sub> =6,77, p<0,05		
8.	IgG	г/л	10,69±0,34	10,76±0,18	12,12±0,26
			t <sub>1-2</sub> =0,18, p>0,05; t <sub>2-3</sub> =4,47, p<0,05; t <sub>1-3</sub> =3,02, p<0,05		
9.	ЦІК	ум.о.	158,58±1,75	151,33±2,18	80,57±1,47
			t <sub>1-2</sub> =2,57, p<0,05; t <sub>2-3</sub> =24,21, p<0,05; t <sub>1-3</sub> =32,43, p<0,05		
10.	О-лімфоцити	%	26,40±0,77	29,96±1,31	24,58±3,39
			t <sub>1-2</sub> =2,30, p>0,05; t <sub>2-3</sub> =1,68, p>0,05; t <sub>1-3</sub> =0,60, p>0,05		
11.	Титр природних антитіл	с.г.	2,77±0,05	3,79±0,04	4,14±0,07
			t <sub>1-2</sub> =16,00, p<0,05; t <sub>2-3</sub> =4,50, p<0,05; t <sub>1-3</sub> =16,92, p<0,05		
12.	Фагоцитарна активність	%	65,21±0,40	71,10±0,70	83,31±0,89
			t <sub>1-2</sub> =7,13, p<0,05; t <sub>2-3</sub> =10,88, p<0,05; t <sub>1-3</sub> =20,35, p<0,05		
13.	Фагоцитарне число	ум.о.	3,00±0,08	3,71±0,12	6,18±0,16
			t <sub>1-2</sub> =4,81, p<0,05; t <sub>2-3</sub> =12,73, p<0,05; t <sub>1-3</sub> =18,69, p<0,05		
14.	НСТ-тест	%	10,30±0,08	11,49±0,12	11,52±0,18
			t <sub>1-2</sub> =8,31, p<0,05; t <sub>2-3</sub> =0,14, p>0,05; t <sub>1-3</sub> =6,79, p<0,05		

який у дітей другої групи не відрізняється від відповідного показника в групі контролю (1,64±0,08 проти 1,81±0,10; p>0,05).

Гуморальна ланка імунної відповіді як при хронічному гнійному, так і при гіперпластичному синуїтах характеризувалася зростанням загального пулу BCD20<sup>+</sup>-лімфоцитів. Найвищий рівень BCD20<sup>+</sup>-клітин виявлений у дітей, хворих на гнійний синуїт (33,33±0,67 %; табл. 1), у той час як відповідний показник у дітей другої і третьої груп був статистично значимо нижчим (p<0,05).

Найнижча концентрація IgA в сироватці крові асоціювала з ексудативним типом запалення в ННП (0,77±0,05 г/л; табл. 1). У дітей, хворих на хронічний поліпозний синуїт, рівень продукції IgA не відрізнявся від відповідного показника в групі контролю (p>0,05).

Така сама тенденція виявлена для продукції IgM (табл. 1). Зниження рівнів продукції IgG порівняно з контролем асоціювало як із хронічним гнійним (10,69±0,34 г/л), так і з хронічним полі-

позним синуїтом (10,76±0,18 г/л) без статистично значимої різниці між показниками першої і другої груп (p>0,05; табл. 1).

Формування вогнища хронічного запалення в ННП у дітей відбувалося на тлі підвищення ЦІК у периферичній крові (табл. 1).

Показники неспецифічної резистентності в дітей, хворих на хронічний гнійний синуїт, характеризувалися найнижчими рівнями титру природних антитіл (2,77±0,05 с.г.), фагоцитарної активності (65,21±0,40 %) та фагоцитарного числа (3,00±0,08 ум.о.), а також спонтанного НСТ-тесту (10,30±0,08 %; табл. 1).

Формування хронічного гіперпластичного запального процесу в ННП також відбувається за умов недостатності факторів і механізмів неспецифічної резистентності, про що свідчить статистично значиме зниження титру природних антитіл (3,79±0,04 с.г.), фагоцитарної активності (71,10±0,70 %) і фагоцитарного числа (3,71±0,12 ум.о.) порівняно з контрольними зна-



Таблиця 2

## Параметри імунних порушень залежно від типу хронічного запалення в ННП

№	Показник	1-Гнійний синуйт (n=48)		2-Поліпозний синуйт (n=52)	
		СІР <sub>1</sub>	К <sub>1</sub>	СІР <sub>2</sub>	К <sub>2</sub>
1.	TCD <sub>3</sub> <sup>+</sup>	29,46 %	-8,17	22,78 %	-12,50
2.	TCD <sub>4</sub> <sup>+</sup>	П(51,24 %)	-4,37	25,92 %	-12,04
3.	TCD <sub>8</sub> <sup>+</sup>	1,19 %	-	16,70 %	-23,07
4.	ІРІ	П(46,41 %)	-1,19	9,39 %	-7,44
5.	BCD <sub>20</sub> <sup>+</sup>	П(50,54 %)	10,93	12,33 %	35,42
6.	IgA	П(62,25 %)	-0,26	0,49 %	28,34
7.	IgM	30,33 %	-0,62	3,28 %	3,15
8.	IgG	11,80 %	11,89	11,22 %	-5,94
9.	ЦІК	Ш(96,77 %)	5,71	Ш(87,72 %)	9,13
10.	О-лімфоцити	7,40 %	-	21,89 %	-
11.	Титр природних антитіл	П(33,09 %)	-0,40	8,45 %	-1,51
12.	Фагоцитарна активність	21,73 %	-3,89	14,66 %	-8,71
13.	Фагоцитарне число	П(51,46 %)	-0,79	П(39,97 %)	-1,32
14.	НСТ-тест	10,59 %	-2,36	0,26 %	-

ченнями ( $p < 0,05$ ; табл. 1). Проте дефіцит факторів неспецифічної резистентності організму вірогідно більший у групі дітей з ексудативним типом хронічного запалення в ННП.

Статистично значимих відмінностей між рівнями О-лімфоцитів серед груп спостереження не виявлено (табл. 1).

У результаті проведеного визначення ступенів імунологічних розладів і коефіцієнтів діагностичної значущості встановлено, що розвиток хронічного гнійного запального процесу в ННП відбувається на фоні імунного статусу із супресією клітинної ланки, а також дефіциту факторів і механізмів неспецифічної резистентності організму. Так, у дітей першої групи встановлена недостатність клітинної імунної відповіді: зниження рівнів TCD4<sup>+</sup>-клітин відповідно П-СІР та зменшення ІРІ відповідно П-СІР (табл. 2). Супресія клітинної імунної відповіді в дітей першої групи супроводжувалася активацією гуморальної ланки (збільшення рівнів BCD20<sup>+</sup>-лімфоцитів відповідно П-СІР; табл. 2), проте зниженням їх секреторної здатності, що проявилось в дефіциті імуноглобулінів А(П-СІР), М і G(І-СІР, табл. 2). Рівень ЦІК у крові в дітей першої групи відповідав Ш-СІР.

Аналіз показників факторів і механізмів неспецифічної резистентності організму засвідчив зниження активності фагоцитозу в дітей, хворих на хронічний гнійний синуйт, (табл. 2), що проявилось зменшенням фагоцитарного числа (П-СІР).

Імунний статус дітей, хворих на хронічний поліпозний синуйт, також характеризувався супресією клітинної і активацією гуморальної ланок,

а також дефіцитом показників неспецифічної резистентності організму (табл. 2). Так само, як і в дітей першої групи, найвищий СІР виявлений для ЦІК(87,72 %). Таким чином, формування хронічного поліпозного синуйту відбувається на тлі змішаного типу імунного профілю із тенденцією до супресії клітинної ланки і активацією деяких показників гуморальної ланки.

За допомогою коефіцієнта діагностичної цінності виявили ключові параметри імунних порушень (табл. 2) і отримали ФРІС для ексудативного і гіперпластичного синуйтів.

ФРІС(хронічний гнійний синуйт)=ЦІК<sub>3</sub><sup>+</sup> BCD20<sub>2</sub><sup>+</sup> TCD4<sub>2</sub><sup>+</sup>.

ФРІС(хронічний поліпозний синуйт)=ЦІК<sub>3</sub><sup>+</sup> FЧ<sub>2</sub><sup>-</sup> TCD4<sub>1</sub><sup>-</sup>.

## Висновки

1. Розвиток хронічного гнійного і хронічного поліпозного синуйту супроводжується односпрямованими змінами імунного профілю організму, які характеризуються депресією клітинної ланки системи імунітету, активацією гуморальної ланки на тлі зниження рівнів імуноглобулінів основних класів, недостатністю факторів і механізмів неспецифічної резистентності організму.

2. Розвиток хронічного гнійного синуйту супроводжується більшим ступенем імунологічних розладів, що дає змогу охарактеризувати імунний профіль дитини, хворої на хронічний гнійний синуйт, як супресивний із переважною депресією клітинної ланки та активацією В-клітин.

3. Формування хронічного поліпозного синуйту асоціює з активованим профілем гумораль-

ної ланки імунної відповіді при знижених показниках клітинного імунітету і дефіциті факторів неспецифічної резистентності.

**Перспективи подальших досліджень.** Врахування імунологічних порушень при лікуванні дітей, хворих на ХС, дозволить покращити ефективність терапії і зменшити кількість рецидивів.

#### Література

1. Горелик А.Л. Методы распознавания / А.Л.Горелик, В.А.Скрипкин. – М.: Высш. школа, 1984. – 219с.
2. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В.Г. Передерий, А.М. Земсков, Н.Г. Бычкова, В.М. Земсков. – К., 1995. – 211 с.
3. Левицька С.А. Показники системного імунітету в дітей, хворих на гнійний синусит / С.А. Левицька // Клін. та експерим. патол. – 2010. – Т. IX, № 2 (32). – С. 50-52.
4. Немедикаментозная иммунокоррекция / А.М. Земсков, В.М. Земсков, Ю.В. Сергеев, А.В. Караулов. – М.: Нац. акад. микологии, 2002. – 264 с.
5. Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник / Халафян А.А. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.,ил.
6. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese / P.P. Cao, H.B. Li, B.F. Wang [et al.] // Allergy Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 124 (3). – P. 478-484.
7. Expression profile of immune-associated genes in nasal polyps / X. Wang, Z. Dong, D.D. Zhu [et al.] // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2006. – Vol. 115, № 6. – P. 450-456.
8. Helper Cell Population and Eosinophilia in Nasal Polyps / W. Cheng, C. Zheng, J. Tian, G. Shi // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 17 (5). – P. 297-301.
9. Otto B.A. The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps / B.A. Otto, S.E. Wenzel // Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2008. – Vol. 16, № 3. – P. 270-274.
10. Van Cauwenberge P. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis / P. Van Cauwenberge, H Van Hoecke // Current allergy and asthma reports. – 2006. – Vol. 6 (6). – P. 487-494.

### ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА, ФАКТОРОВ И МЕХАНИЗМОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХАХ У ДЕТЕЙ

*С.А. Левицкая*

**Резюме.** У 100 детей с хроническим экссудативным и полипозным синуситами проведено исследование показателей системы иммунитета и неспецифической резистентности организма. Установлено, что развитие хронического экссудативного и пролиферативного воспаления в околоносовых пазухах сопровождается депрессией клеточного звена системы иммунитета, активацией гуморального звена на фоне снижения уровней иммуноглобулинов основных классов, недостаточностью факторов и механизмов неспецифической резистентности организма. Развитие хронического гнойного синусита протекает на фоне супрессивного иммунного профиля с преобладанием депрессии клеточного звена. Формирование хронического полипозного синусита ассоциирует с активированным профилем гуморального звена иммунного ответа при сниженных показателях клеточного иммунитета и дефиците факторов неспецифической резистентности.

**Ключевые слова:** хронический синусит, дети, показатели системы иммунитета.

### THE INDICATORS OF SYSTEMIC IMMUNITY, THE FACTORS AND MECHANISMS OF NONSPECIFIC RESISTANCE DEPENDING ON CHRONIC INFLAMMATION OF THE PARANASAL SINUSES IN CHILDREN

*S.A. Levytska*

**Abstract.** An investigation of the indices of the system of immunity and the body's nonspecific resistance has been carried out in 100 children with chronic polypous and chronic exudative sinusitis. It has been found that the development of a chronic exudative and proliferative inflammation in the paranasal sinuses is accompanied by depression of the cell component of the immune system, an activation of the humoral component against a background of a decrease of the major classes of immunoglobulins, a deficiency of the factors and mechanisms of nonspecific resistance. The development of chronic purulent sinusitis occurs against a background of the immune suppressant profile with a prevalent depression of the cellular link. The formation of chronic polypous sinusitis is associated with an activated profile of the humoral immune response in terms of reduced cellular immune deficiency and a deficit of nonspecific resistance factors.

**Key words:** chronic sinusitis, children, indices of systemic immunity

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 41-44

Надійшла до редакції 15.05.2013 року

УДК 616.216-008.87-053.2

С.А. Левицька

**РОЛЬ АСОЦІАЦІЙ МІКРООРГАНІЗМІВ У РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В НАВКОЛОНОСОВИХ ПАЗУХАХ У ДІТЕЙ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У 216 дітей, хворих на гострий і хронічний гнійний синусит, вивчені міжмікробні відносини в асоціаціях порожнинної мікрофлори середніх носових ходів. Встановлено, що розвиток запального процесу навколоносових пазух супроводжується конкурентною боротьбою мікроорганізмів за колонізацію екологічної ніші. При хронічному синуситі в мікробіоценозі носової порожнини домінував золотистий стафілокок, який

володів антагоністичною активністю щодо представників автохтонної мікрофлори і основних респіраторних патогенів. Синергісти, якими виявилися кишкова паличка і дріжджоподібні гриби роду *Candida*, сприяли колонізації слизової оболонки золотистим стафілококом при хронічному запаленні навколоносових пазух.

**Ключові слова:** гострий і хронічний синусит, асоціації мікроорганізмів.

**Вступ.** Безпосередньою причиною розвитку гнійного синуситу є контамінація, персистенція і колонізація слизової оболонки навколоносових пазух (ННП) патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою на високому популяційному рівні [5]. У переважній більшості випадків захворювання викликається асоціацією декількох мікроорганізмів [7]. При цьому важливе патогенетичне значення в розвитку хронічного запалення мають взаємовідносини між асоціантами даного біотопу [4, 6]. Біологічні властивості мікроорганізмів можуть змінюватися в умовах міжмікробних відносин в асоціації. Вплив асоціантів може бути індивідуальним, інгібуєчим, стимулювальним та інвертуючим [3]. У боротьбі за біологічну нішу перемагає мікроорганізм із більшою кількістю факторів патогенності, або той, що найкраще пристосований до співіснування в даному мікробіоценозі [8].

**Мета дослідження.** Вивчити роль асоціацій мікроорганізмів у розвитку гострих і хронічних синуситів у дітей.

**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 із 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 1 мл ексудату. 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 синергісти; при значенні цього коефіцієнта 70 % і вище можливий тільки мутуалізм, тобто виключно сумісне існування асоціантів [1].

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Із середніх носових ходів 216 дітей виділено та ідентифіковано 340 штамів патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, що відносяться до різних таксономічних груп. Кількісний аналіз отриманих даних мікробіологічного дослідження довів, що в кожній другій дитині порожнинна мікрофлора була представлена асоціацією мікроорганізмів. При цьому в 36 (27,27 %) випадках у дітей першої групи ідентифікована асоціація двох мікроорганізмів, у той час як монокультура виділена в 96 дітей (72,73 %). Мікробіологічна характеристика носових ходів дітей другої групи характеризувалася абсолютним переважанням асоціацій збудників, середня кількість штамів на одного хворого склала 2,05.

Дослідження асоціацій мікроорганізмів у дітей першої групи виявило домінування комбінації грибів роду *Candida* і золотистого стафілокока (33,33 % випадків, табл. 1). Дещо рідше траплялися асоціації ешерихій і представників автохтонної мікрофлори (22,22 % випадків), а також респіраторних патогенів і золотистого стафілокока (13,89 % випадків, табл. 1).

При цьому взаємовідносини золотистого стафілокока і кандид-асоціанта можна охарактеризувати як симбіотичні (коефіцієнт Жаккарда 33,33 %, табл. 1). Водночас по відношенню до інших асоціантів золотистий стафілокок вів себе як антагоніст у боротьбі за екологічну нішу.

Антагоністичними виявилися взаємовідносини *H.influenzae* і *M.catarrhalis* (коефіцієнт Жаккарда 17,65 %, табл. 1), що пояснює послідовну колонізацію цими патогенами верхніх дихальних шляхів.

Кишкова паличка виявила досить велику здатність до синергічного співіснування в біотопі разом із стрептококами і стафілококами (табл. 1).

Показово, що в 11 % етіологічним чинником захворювання виявилася асоціація нормобіонтів. Визначення коефіцієнта Жаккарда (табл. 1) довело існування симбіозу між представниками автохтонної флори. Асоціація нормобіонтів демонструє захисну функцію сформованого мікробіо-

Таблиця 1

## Дослідження асоціацій мікроорганізмів у дітей, хворих на гострий синусит

№пп	Представники асоціації	Частота n (%)	Коефіцієнт Жаккарда (%)
1.	Moraxella catarralis + Haemophilus influenzae	3 (8,33)	17,65
2.	Moraxella catarralis + S. aureus	5 (13,89)	7,46
3.	S. aureus+ Candida albicans	12 (33,33)	33,33
4.	S.epidermidis + S. aureus	4 (11,11)	7,27
5.	S.saprophyticus+ Escherichia coli	4 (11,11)	80
6.	Str. viridans + Escherichia coli	4 (11,11)	26,67
7.	Str. viridans + S.saprophyticus	4 (11,11)	66,67

Таблиця 2

## Дослідження асоціацій мікроорганізмів у дітей, хворих на хронічний синусит

№пп	Представники асоціації	Частота n (%)	Коефіцієнт Жаккарда (%)
1.	Escherichia coli+ Candida albicans	2 (2,38)	4,00
2.	Moraxella catarralis + S. aureus	3 (3,57)	4,29
3.	S. aureus+ Candida albicans	24 (28,57)	63,16
4.	S. aureus+ Escherichia coli	20 (23,81)	52,63
5.	S. aureus + Haemophilus influenzae	2 (2,38)	2,78
6.	S. Aureus+ S.epidermidis	9 (10,71)	12,5
7.	S. aureus+ Str. pneumoniae	3 (3,57)	4,29
8.	S. aureus+ Str. pyogenes	8 (9,52)	12,5
9.	S. aureus + Str. viridans	7 (8,33)	11,76
10.	Str. pyogenes+ Candida albicans	4 (4,76)	11,76

ценозу проти колонізації алохтонними представниками шляхом стимуляції власної антимікробної активності та зменшення колонізаційного потенціалу умовно-патогенної флори [2]. Проте при несприятливих умовах і втраті імунологічного контролю над нормобіонтами останні здатні перевищити критичний популяційний рівень і викликати бактеріальний запальний процес.

Переважаючою асоціацією мікроорганізмів у дітей із хронічною формою запалення була також комбінація грибів роду *Candida* і золотистого стафілокока (28,57 % випадків, табл. 2). Взаємовідносини цих мікроорганізмів можна описати як синергізм у процесі колонізації екологічної ніші (коефіцієнт Жаккарда 63,16 %, табл. 2).

Майже в кожній четвертій дитині другої групи порожнинна мікрофлора верхніх дихальних шляхів представлена асоціацією грамнегативної і грампозитивної флори (табл. 2). Оскільки коефіцієнт Жаккарда перевищував 30 % (табл. 2), можна стверджувати, що золотистий стафілокок і кишкова паличка знаходяться в синергічних взаємовідносинах в даній екологічній ніші.

Дещо рідше ідентифікована комбінація золотистого стафілокока і нормобіонтів (19,05 %, табл. 2). При цьому золотистий стафілокок вів себе як антагоніст автохтонної мікрофлори.

Таким чином, вивчення асоціацій мікроорганізмів носової порожнини довело, що при реалі-

зації запального процесу у верхніх дихальних шляхах відбувається конкурентна боротьба мікроорганізмів за колонізацію екологічної ніші.

## Висновки

1. Порожнинна мікрофлора носових ходів дітей, хворих на гострий і хронічний синусити, представлена асоціаціями мікроорганізмів різних таксономічних груп. При реалізації запального процесу у верхніх дихальних шляхах відбувається конкурентна боротьба мікроорганізмів за колонізацію екологічної ніші.

2. Золотистий стафілокок, який виявився домінуючим видом мікробіоценозу носової порожнини при хронічному запаленні, володів антагоністичною активністю щодо представників автохтонної мікрофлори і основних респіраторних патогенів.

3. Колонізації звільненої екологічної ніші золотистим стафілококом у випадках хронічного запалення навколоносових пазух сприяли мікроорганізми-синергісти, якими виявилися кишкова паличка і дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

**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. 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.
2. Механизмы выживания бактерий / О.В. Бухарин, А.Л. Гинцбург, Ю.М. Романова, Г.И. Эль-Регистан. – М.: Медицина, 2005. – 367 с.
3. Экология микроорганизмов человека / А.В. Бухарин, А.В. Вальшев, Ф.Г. Гильмутдинова, С.В. Черкасов. – Екатеринбург: УроРАН, 2006. – 546 с.
4. Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review / M. Cohen, J. Kofonow, J.V. Nayak [et al.] // Am. J. Rhinol. Allergy. – 2009. – Vol. 23 (3). – P. 255-260.
5. Brook I. Microbiology of sinusitis / I. Brook // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2011. – Vol. 8 (1). – P. 90-100.
6. Characterization of bacterial community diversity in chronic rhinosinusitis infections using novel culture-independent techniques / F.A. Stressmann, G.B. Rogers, S.W. Chan [et al.] // Am. J. Rhinol. Allergy. – 2011. – Vol. 25 (4). – P. 133-140.
7. Identification of bacterial contaminants in sinus irrigation bottles from chronic rhinosinusitis patients / S. Lewenza, L. Charron-Mazenod, J.J. Cho [et al.] // J. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2010. – Vol. 39 (4). – P. 458-463.
8. 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.

## РОЛЬ АССОЦИАЦИЙ МИКРООРГАНИЗМОВ В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХАХ У ДЕТЕЙ

*С.А. Левицкая*

**Резюме.** У 216 детей с острым и хроническим гнойными синуситами изучены межмикробные взаимоотношения в ассоциациях полостной микрофлоры средних носовых ходов. Установлено, что развитие воспалительного процесса околоносовых пазух сопровождается конкурентной борьбой микроорганизмов за колонизацию экологической ниши. При хроническом синусите в микробиоценозе носовой полости доминировал золотистый стафилококк, обладающий антагонистической активностью относительно представителей автохтонной микрофлоры и основных респираторных патогенов. Синергисты, которыми оказались кишечная палочка и дрожжеподобные грибы рода *Candida*, способствовали колонизации слизистой оболочки золотистым стафилококком при хроническом воспалении околоносовых пазух.

**Ключевые слова:** острый и хронический синусит, ассоциации микроорганизмов.

## THE ROLE OF THE ASSOCIATION OF MICROORGANISMS IN THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATION IN THE PARANASAL SINUSES IN CHILDREN

*S.A. Levytska*

**Abstract.** Intermicrobial relationships among microorganism associations of the luminal microflora of the middle nasal meatus have been investigated in 216 children with acute and chronic purulent sinusitis. It has been found out that the development of the inflammatory process of the paranasal sinuses is accompanied by a competitive struggle of microorganisms for a colonization of the ecological niche. In chronic sinusitis the nasal microbiocenosis was dominated by *Staphylococcus aureus*, which possessed an antagonistic activity towards the representatives of the autochthonous microflora and the principal respiratory pathogens. Synergists, which turned out to be *E.coli* and yeast-like fungi of the *Candida* genus, contributed to the colonization of the mucous membrane with *Staphylococcus aureus* in case of chronic inflammation of the paranasal sinuses.

**Key words:** acute and chronic sinusitis, associations of microorganisms.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 45-47

Надійшла до редакції 15.05.2013 року

УДК 616.23/.24-036.1+616.23/.24-036.87]:616-018,74]-053.2

Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова

**СТАН ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ТА РЕЦИДИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ**

Запорізький державний медичний університет

**Резюме.** У роботі проведено дослідження вмісту маркерів ендотеліальної дисфункції в сироватці крові дітей, хворих на хронічні та рецидивні захворювання бронхолегеневої системи. Доведено, що дітям із хронічними та рецидивними захворюваннями бронхолегеневої системи притаманно порушення функціонального стану судинного ендотелію з формуванням дисбалансу системи iNOS – оксид азоту – ендотелін-1. При цьому в дітей, хворих на рецидивний бронхіт, спостерігався нетиповий дисбаланс факторів, що регулюють тонус

судин, а саме – підвищення вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові при достатньо високому рівні утворення оксиду азоту. У дітей, хворих на бронхіальну астму та муковісцидоз, недостатня продукція оксиду азоту та надлишкове утворення ендотеліну-1, призводила до розвитку надлишкової вазоконстрикції, що проявлялося, у першу чергу, ознаками легеневої гіпертензії.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, муковісцидоз, рецидивний бронхіт, ендотеліальна дисфункція.

**Вступ.** На сучасному етапі розвитку пульмонології, алергології й інших галузей медичної науки проблема хронічних захворювань бронхолегеневої системи в дітей привертає увагу великого числа вчених і практичних лікарів. Останніми роками спостерігається збільшення числа дітей, що хворіють на хронічні бронхолегеневі захворювання. При цьому хронізація процесу частіше відзначається в більш ранньому віці [10]. Одним з основних чинників патогенезу запальних респіраторних захворювань є порушення механізму мукоциліарного транспорту, що нерідко пов'язано з надмірним утворенням і/або підвищенням в'язкості бронхіального секрету. Застій бронхіального вмісту сприяє порушенню вентиляційно-респіраторній функції легенів, а інфікування, що виникає при цьому, – розвитку бронхолегеневого запалення [12].

На теперішній час доведено, що наявність хронічного системного запалення виступає незалежним предиктором розвитку кардіоваскулярної патології [22]. Медіатори запалення здатні викликати активацію та ураження ендотелію, що порушує його нормальне функціонування та виступає одним із важливіших факторів формування ендотеліальної дисфункції [13].

Відомо, що ендотелій виконує ключову роль у регуляції тонусу судин, росту судин, у процесах адгезії лейкоцитів та балансі профібринолітичної та протромбогенної активності [3]. При цьому сучасні теорії концентруються на провідній ролі дисфункції ендотелію у виникненні дисбалансу між вазодилататорами та вазоконстрикторами в бік останніх і розвитку вазоконстрикції [15]. Основну роль при цьому відіграє оксид азоту, що утворюється в ендотелії. Як надлишкова продукція, так і недостатність оксиду азоту може бути значущим у патогенезі багатьох захворювань. Дисфункції ендотелію в даний час відводиться головна роль у процесі розвитку легеневої гіпертензії [17], що є предикторами несприятливих серцево-судинних подій у хворих на хронічні та рецидивні бронхолегеневі захворювання.

Механізми впливу ендотелію на судинний тонус і інші процеси судинної стінки носять автопаракринний характер [4]. У фізіологічних умовах існує рівновага між ендотеліозалежними релаксуючими агентами і вазоконстрикторними чинниками [5, 23]. Зміни цієї рівноваги можуть бути причиною виникнення локального спазму і підвищення судинного тонусу. Вазоконстрикторна роль ендотелію проявляється у відповідь на безліч гуморальних і фізичних стимулів, таких, як норадреналін, гіпоксія, тромбоутворення, підвищення трансмурального тиску, механічне розтягування тощо [9, 25]. Визначається два механізми модуляції судинної відповіді до ендотеліну. По-перше, ендотелій виступає як анатомічний бар'єр, що обмежує доступ ендотеліну до гладеньких м'язів судин, тому ендотелін викликає спазм судин тільки на ділянках з ураженим ендотелієм [23]. По-друге, під впливом ендотеліну ендотеліальні клітини продукують субстанції з вазодилатуючою активністю [28].

Не виключено, що ендотеліальна дисфункція, що розвивається у хворих на хронічні та рецидивні бронхолегеневі захворювання внаслідок хронічної легеневої інфекції та стійкого запального процесу [19], є одним із важливих чинників, що призводить до розвитку та прогресуванню кардіоваскулярної патології серед пацієнтів із бронхолегеневими захворюваннями та визначає тяжкість перебігу й прогноз захворювання [26, 29]. Проте клінічні дослідження, присвячені окресленому питанню, майже не проводились. Ускладнення з боку серцево-судинної системи значно погіршує прогноз перебігу захворювання, що робить актуальною проблему не тільки їх ранньої діагностики, але й своєчасного проведення лікувальних заходів.

**Мета дослідження.** Дослідити вміст маркерів ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на хронічні та рецидивні бронхолегеневі захворювання.

**Матеріал і методи.** Під нашим спостереженням перебувало 111 дітей віком від 3 до 16

років із захворюваннями бронхолегеневої системи, серед яких у 32 дітей діагностовано рецидивний бронхіт (середній вік пацієнтів становив  $10,4 \pm 1,3$  року), у 52 пацієнтів – персистувальна бронхіальна астма, контрольована або частково контрольована (середній вік хворих  $9,7 \pm 1,3$  року) та в 37 дітей – муковісцидоз із панкреатичною недостатністю (середній вік –  $9,8 \pm 0,5$  року).

Верифікація діагнозу бронхіальної астми та рецидивного бронхіту проводилася за анамнестичними, клінічними, лабораторними даними та за результатами інструментальних методів дослідження згідно з рекомендаціями Українського консенсусу з діагностики і лікування бронхіальної астми в дитячому віці (Наказ МОЗ України №311 від 30.12.99 р.) [8] та за критеріями діагностики рецидивного бронхіту, наведеними в класифікації неспецифічних бронхолегеневих захворювань у дітей, яка була ухвалена на Пленумі педіатрів України (Київ, 1998). Для верифікації діагнозу муковісцидозу проводили клінічно-генеалогічне дослідження, потову пробу з пілокарпіновим іонофорезом, дослідження фекальної еластази, нейтрального жиру в калі, молекулярно-генетичне дослідження [11].

До контрольної групи увійшли 30 здорових дітей, репрезентативних за віком та статтю.

Обов'язковий комплекс обстеження включав рентгенографію органів грудної клітки, дослідження загального аналізу крові, загального аналізу сечі, доплерографічне дослідження серця. Ендотеліальну функцію оцінювали за вмістом метаболітів оксиду азоту, індукцйбельної NO-синтази (iNOS) та ендотеліну-1 у сироватці крові. Визначення метаболітів оксиду азоту у крові проводили спектрофотометричним методом із попередньою депротеїнізацією сироватки й відновленням  $\text{NO}_3$  до  $\text{NO}_2$  [6]. Рівень iNOS визначали спектрофотометричним методом. Вміст ендотеліну-1 визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-наборів (фірма "Peninsula Laboratories", Inc, США).

Отримані результати опрацьовано методом варіаційної статистики з використанням пакета

аналізу програми STATISTICA for WINDOWS 6.0 з обчисленням середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхилення ( $\sigma$ ) і середніх похибок (m), коефіцієнта парної лінійної кореляції Пірсона (r). Для оцінки відмінностей показників у порівнюваних групах використовувався t-критерій Стьюдента. Відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що в дітей, хворих на рецидивний бронхіт, рівень метаболітів оксиду азоту достовірно перевищував показники контрольної групи,  $p < 0,05$  (табл.).

Ймовірно, що активація синтезу оксиду азоту в даному випадку виступає компенсаторною реакцією у відповідь на вірусно-бактеріальну інфекцію та персистенцію опортуністичної мікрофлори. Відомо, що гіперпродукція оксиду азоту у фагоцитах впливає на процес знешкодження збудників. Оксид азоту викликає загибель багатьох типів патогенних мікроорганізмів (віруси, бактерії, гриби, найпростіші) або зупиняє їх зростання [24].

Окрім прямої антимікробної дії, оксид азоту бере участь у механізмах запалення, який носить двофазний характер. При цьому кожна фаза асоційована з певними ізоформами NO-синтази. Рання фаза запальної реакції характеризується стимуляцією продукції оксиду азоту за допомогою нейрональної NOS, локалізованої в чутливих нервах. Паралельно посилюється продукція оксиду азоту за допомогою ендотеліальної ізоформи NOS. Відбувається релаксація судин та їх проникливість, що сприяє ексудації рідини, білків плазми та лейкоцитів. Обидві конститутивні (eNOS і nNOS) та індукцйбельна ізоформи NO-синтази мають відношення до продукції оксиду азоту в ранній фазі запалення, при цьому виявляється їх прозапальний ефект. Пізня (сповільнена) фаза запалення пов'язана з локальною лейкоцитарною активністю і інфільтрацією. У її розвиток вносить вклад лише оксид азоту, що продукується за допомогою iNOS, локалізованої в лейкоцитах [14].

Таблиця

#### Показники функції ендотелію у дітей із хронічною та рецидивною патологією бронхолегеневої системи

Показник	Діти з хронічною бронхолегеневою патологією			Група порівняння, n=30
	Хворі на рецидивний бронхіт, n=32	Хворі на бронхіальну астму, n=52	Хворі на муковісцидоз, n=37	
Оксид азоту, мкмоль/л	$12,21 \pm 1,46^*$	$7,39 \pm 0,29^*$	$5,79 \pm 0,32^*$	$8,88 \pm 0,53$
iNOS, нмоль/мг білка/хв	$0,47 \pm 0,05^*$	$0,53 \pm 0,05^*$	$0,56 \pm 0,08^*$	$0,33 \pm 0,04$
Ендотелін-1, нг/мл	$0,56 \pm 0,09^*$	$0,72 \pm 0,1^*$	$1,39 \pm 0,26^{**}$	$0,29 \pm 0,07$
iNOS/ендотелін-1, ум. од.	$0,87 \pm 0,16$	$0,64 \pm 0,11^*$	$0,52 \pm 0,15^*$	$1,32 \pm 0,35$

Примітка.  $p < 0,05$ , порівняно з контрольною групою

Підтвердженням цього в дітей, хворих на рецидивний бронхіт, виступала активація синтезу iNOS, рівень якої в 1,4 раза перевищував показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Таким чином, активація iNOS та синтезу NO у хворих на рецидивний бронхіт має адаптаційне значення і спрямовано на елімінацію збудника захворювання. Разом з тим надлишок NO також може виступити як патологічний фактор. Відомо, що при високих концентраціях NO утворюється токсичний пероксинітрид, який має цитостатичну та цитотоксичну дію, веде до активації апоптичних механізмів і, як наслідок, сприяє ураженню ендотелію [7]. На цьому тлі відбувається поступове виснаження компенсаторної «дилатуючої» здібності ендотелію, а переважною відповіддю ендотеліальних клітин на звичайні стимули становиться вазоконстрикція та проліферація [2]. Додатковим механізмом реалізації вазоконстрикції виступало підвищення в сироватці крові дітей, хворих на рецидивний бронхіт, вмісту ендотеліну-1, рівень якого майже у 2 рази перевищував показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). На цьому тлі логічним виглядало і зниження коефіцієнта iNOS/ендотелін-1,  $p < 0,05$ .

Таким чином, у дітей, хворих на рецидивний бронхіт, спостерігався нетиповий дисбаланс факторів, що регулюють тонус судин, а саме - підвищення вмісту ендотеліну-1 у сироватці крові при достатньо високому рівні утворення оксиду азоту, надлишок якого проявляв патологічну дію, спрямовану на інверсію функціонального стану ендотелію.

У процесі подальшої роботи ми встановили, що в пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, мала місце інша картина, тобто утворення метаболітів NO було достовірно зниженим порівняно зі здоровими дітьми ( $p < 0,05$ ). Отримані дані виглядають логічно і узгоджуються з експериментальними та клінічними роботами, в яких показана патогенетична роль недостатньої продукції NO у виникненні гіперреактивності дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму [23]. Вважається, що порушення утворення й виділення оксиду азоту є провідним механізмом розвитку гіпертензії малого кола й втрати легеневици судинами здатності відповідати вазодилатацією на ендотеліальні субстанції при хронічній гіпоксії [27]. Така позиція підтверджувалася встановленим нами зворотним кореляційним зв'язком між рівнем тиску в легеневій артерії та вмістом метаболітів оксиду азоту у крові дітей, хворих на бронхіальну астму ( $r = -0,35$ ). Водночас встановлено, що в дітей, хворих на бронхіальну астму внаслідок зниження вмісту метаболітів оксиду азоту відбувалося компенсаторне, майже у 1,5 раза, зростання рівня iNOS. На теперішній час доказано, що активація iNOS є потужним компонентом захисту респіраторного тракту організму [1]. Водночас відзначено високі показники ендотеліну-1 у хворих на бронхіальну астму, вміст якого перевищував значення контрольної групи у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ). Варто зазначити, що співвідношен-

ня iNOS/ендотелін-1 у групі дітей, хворих на бронхіальну астму, було у 2,5 раза нижчим за такий у контрольній групі ( $p < 0,05$ ), що свідчило про недостатню продукцію вазодилаторів та зсув судинного тонуусу в бік вазоконстрикції.

Таким чином, для дітей, хворих на бронхіальну астму, на відміну від хворих на рецидивний бронхіт, притаманна інша диспропорція вмісту ендотеліального фактора дилатації – недостатній синтез оксиду азоту та домінування фактора вазоконстрикції – ендотеліну-1 з подальшим зсувом балансу судинного тонуусу в бік вазоконстрикції при достатньо високому рівні утворення iNOS.

Проведена оцінка вмісту метаболітів оксиду азоту (табл. 1) показала, що в пацієнтів, хворих на муковісцидоз, як і в групі пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, мало місце вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження зазначеного показника, що згідно з даними літератури може бути причиною розвитку бронхообструкції, сприяє мікробній колонізації дихальних шляхів та може бути причиною хронізації запального процесу, викликаного бактеріальною чи грибковою інфекцією [1]. Деякі автори саме з дефіцитом оксиду азоту у хворих на муковісцидоз пов'язують контамінацію палички синьо-зеленого гною, що значно погіршує перебіг захворювання [18, 21]. Відомо, що *P. aeruginosa* здатна до анаеробного росту, використовуючи для свого дихання метаболіти оксиду азоту (NO<sup>3-</sup> або NO<sup>2-</sup>) як термінальні електронні акцептанти [16], з формуванням надійної анаеробної біоплівки. При цьому при прогресуванні муковісцидозу *P. aeruginosa* стає домінуючою опортуністичною патогенною флорою, яка проявляє стійкість до антибіотиків і фагоцитувальних нейтрофілів, що призводить до хронізації процесу [20].

Внаслідок напруженого функціонування ендогенної вазодилатуючої системи, як у групі хворих на бронхіальну астму, так і в пацієнтів із муковісцидозом відбувалася активація синтезу iNOS, ( $p < 0,05$ ) та зростання у 4,8 раза вмісту в сироватці крові ендотеліну-1. При цьому співвідношення iNOS/ендотелін-1 у групі дітей, хворих на муковісцидоз, у 2,5 раза нижче за такий показник у контрольній групі ( $p < 0,05$ ) і свідчить про недостатню продукцію вазодилаторів на фоні зростання вазоконстрикторів і зсув судинного тонуусу в бік вазоконстрикції. Отримані кореляційні зв'язки між рівнем метаболітів оксиду азоту в сироватці крові та тиском у легеневій артерії ( $r = -0,55$ ), а також рівнем ендотеліну-1 й градієнтом тиску на клапані легеневої артерії ( $r = +0,45$ ) підтвердили наявність взаємозв'язку між станом гемодинаміки в малому колі кровообігу у хворих на муковісцидоз та функцією ендотелію. Отримані результати узгоджуються з даними літератури, що порушення функції ендотелію зумовлено тканинною гіпоксією, призводить до системної вазоконстрикції за рахунок посилення судинозвужувальних речовин та порушення синтезу вазодилаторів [15].



Таким чином, у дітей, хворих на хронічні та рецидивні бронхолегеневі захворювання, притаманно формування ендотеліальної дисфункції, що проявлялася порушенням балансу системи iNOS – оксид азоту – ендотелін-1. Найбільш виражені зміни притаманні дітям, хворим на бронхіальну астму та муковісцидоз, у яких недостатня продукція вазодилататора NO супроводжувалася надлишковою продукцією вазоконстрикторного пептиду ендотеліну-1. Наявність дисбалансу медіаторів судинного тону у дітей, хворих на бронхіальну астму та муковісцидоз, призводить до розвитку надлишкової вазоконстрикції, що проявляється ознаками легеневої гіпертензії.

### Висновки

1. Дітям із хронічними та рецидивними захворюваннями бронхолегеневої системи притаманно порушення функціонального стану судинного ендотелію з формуванням дисбалансу системи iNOS – оксид азоту – ендотелін-1.

2. У хворих на рецидивний бронхіт надлишкова генерація метаболітів оксиду азоту, що спрямована на елімінацію збудника, виступила одним із чинників ураження ендотелію та активації синтезу ендотеліну-1 зі зсувом судинного тону в бік вазоконстрикції.

3. Одним із чинників розвитку легеневої гіпертензії у дітей, хворих на бронхіальну астму та муковісцидоз, може виступати недостатня продукція оксиду азоту з подальшим підвищенням вмісту в сироватці крові ендотеліну-1.

### Література

- Абатуров А.Е. Роль монооксида азота в системе неспецифической защиты респираторного тракта / А.Е. Абатуров // Здоровье ребёнка. – 2009. – № 1. – С. 130-137
- Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников, В.Ю. Мареев [и др.] // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 61-65.
- Бэр Ф.М. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции / Ф.М. Бэр // Топ Медицина. – 2000. – № 3. – С. 13-18.
- Визирь В.А. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения / В.А. Визирь, А.Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 5. – С. 23-33.
- Генетические предикторы гипертрофии левого желудочка: играет ли роль полиморфизм генов ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксином / Л.О. Минушкина, В.А. Бражник, Д.А. Затеишников [и др.] // Кардиология. – 2003. – № 12. – С. 71-75.
- Голиков П.П. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови / П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева // Биомед. химия. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 79-85.
- Значение определения нитритов – нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии / Л.А. Лапшина, П.Г. Кравчун, А.Ю. Титова, О.В. Глебов // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 6 (74) – XI/XII. – С. 49-53.

- Инструкция про диагностику, клінічну класифікацію та лікування бронхіальної астми. Наказ МОЗ України від 30.12.1999 р. №311. // Укр. пульмонолог. ж. – 2000. – № 2 (додаток). – С. 6-8.
- Кароли Н.А. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клини. мед. – 2004. – № 8. – С. 8-14.
- Ласица О.И. Бронхиальная астма в практике семейного врача / О.И. Ласица, Т.С. Ласица. – К.: ЗАО «Атлант UMS», 2001. – 263 с.
- Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". Протокол надання медичної допомоги хворим на муковісцидоз».
- Общность патогенетических механизмов развития неспецифического бронхолегочного воспаления при различных болезнях легких у детей / А.Ф. Мозалевский, С.А. Бабко, Н.А. Радченко [и др.] // Ж. Акад. мед. наук Украины. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 33-43.
- Поддубный Д.А. Клинико-диагностическое значение дисфункции эндотелия в развитии кардиоваскулярной патологии у больных анкилозирующим спондилитом : автореф. дис. на соиск. науч. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Д.А. Поддубный. – Саратов, 2008. – 25 с.
- Сомова Л.М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л.М. Сомова, Н.Г. Плехова // Вест. ДВО РАН. – 2006. – № 2. – С. 77-80.
- Шахнис Е.Р. Прогностическое значение эндотелиальной дисфункции в формировании легочной гипертензии у больных бронхиальной астмой : автореф. дис. на соиск. науч. степ. канд. мед.н.: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Е.Р. Шахнис. – Иваново, 2008. – 23 с.
- Anaerobic metabolism and quorum sensing by *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in chronically infected cystic fibrosis airways: rethinking antibiotic treatment strategies and drug targets / D.J. Hassett, J. Cuppoletti, B. Trapnell [et al.] // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2002. – Vol. 54. – P. 1425-1443.
- Budhiraja R. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension / R. Budhiraja, R.M. Tuder, P.M. Hassoun // Circulation. – 2004. – Vol. 109 (2). – P. 159-165.
- Endothelial nitric oxide synthase variants in cystic fibrosis lung disease / H. Grasemann, K. Storm van's Gravesande, R. Bischer [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 390-394.
- Endothelial perturbation in cystic fibrosis / M. Romano, M. Collura, L. Lapichino [et al.] // Thromb Haemost. – 2001. – Vol. 86 (6). – P. 1363-1367.
- Govan J.R.W. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* / J.R.W. Govan, V. Deretic // Microbiol. Rev. – 1996. – Vol. 60. – P. 539-574.
- Keen Ch. Airway nitric oxide in patients with cystic fibrosis is associated with pancreatic function, *Pseudomonas* infection, and polyunsaturated fatty acids / Ch. Keen, A.-C. Olin, A. Edentoft // Chest. – 2007. – Vol. 131(6). – S. 1857-1864.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2012. – Vol. 32 (9). – P. 2045-2051.
- Moncada S. Biosynthesis of nitric oxide from L-Biochem / S. Moncada, R. Palmer, E. Higgs // Pharmacol. – 1999. – Vol. 38, № 4. – P. 1709-1715.
- Nathan C. Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens / C. Nathan, M. Shiloh // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2000. – Vol. 97, № 16. – P. 8841-8848.
- Normalizing the expression of nitric oxide synthase by low-dose AT 1 receptor antagonism parallels improved vascular morphology in hypertensive rats / F. Bennai,

- P. Morsing, A. Paliege [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 1999 (Suppl. 11). – P.104-115.
26. Pistelli R. Determinants of prognosis of COPD in the elderly: mucus hypersecretion, infections, cardiovascular comorbidity / R. Pistelli, P. Lange, D.L. Miller // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 40. – P. 10-14.
27. Pseudomonas aeruginosa anaerobic respiration in biofilms: relationships to cystic fibrosis pathogenesis / S.S.Yoon, R.F. Hennigan, G.M. Hilliard [et al.] // Dev. Cell. – 2002. – Vol. 3. – P. 593-603.
28. Role of endothelin ET (A) receptors in the hypertension produced by 4-day L-nitroarginine methyl ester and cyclosporine treatment / D.M. Pollock, J.S. Polakowski, T.J. Oppenorth [et al.] // Europ. J. Pharmacol. – 1998. – Vol. 346, № 1. – P. 43-50.
29. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G.N. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – P. 347-360.

## СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

*Г.А. Леженко, Е.Е. Пашкова*

**Резюме.** В работе проведено исследование содержания маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови детей с хроническими и рецидивирующими заболеваниями бронхолегочной системы. Показано, что детям с хроническими и рецидивирующими заболеваниями бронхолегочной системы характерно нарушение функционального состояния сосудистого эндотелия с формированием дисбаланса системы iNOS – оксид азота – эндотелин-1. При этом у детей, больных рецидивирующим бронхитом, наблюдался нетипичный дисбаланс факторов, регулирующих тонус сосудов: повышение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови при достаточно высоком уровне образования оксида азота. У детей, больных бронхиальной астмой и муковисцидозом, недостаточная продукция оксида азота и избыточное образование эндотелина-1 приводила к развитию избыточной вазоконстрикции, проявляющейся, в первую очередь, признаками легочной гипертензии.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, муковисцидоз, рецидивирующий бронхит, эндотелиальная дисфункция.

## THE STATE OF THE ENDOTHELIAL FUNCTION IN CHILDREN WITH CHRONIC AND RECURRENT BRONCHOPULMONARY DISEASES OF THE BRONCHOPULMONARY SYSTEM

*H.O. Lezhenko, O.Ye. Pashkova*

**Abstract.** A study of the content of the markers of the endothelial dysfunction in the blood serum of children, suffering from chronic and recurrent diseases of the bronchopulmonary system has been carried out in the paper. It has been corroborated that disorders of the functional state of the vascular endothelium with the formation of imbalance of the iNOS – nitric oxide – endothelin-1 system are inherent to children with chronic and recurrent diseases of the bronchopulmonary system. An atypical imbalance of factors, regulating the vascular tone, namely – an elevation of the content of endothelin-1 in the blood serum with a sufficiently high level of a nitric oxide formation was observed in children, suffering from recurrent bronchitis. An insufficient production of nitric oxide and an excessive formation of endothelin-1 in children ill with bronchial asthma and mucoviscidosis resulted in the development of excessive vasoconstriction that manifested first of all, by the signs of pulmonary hypertension.

**Key words:** children, bronchial asthma, cystic fibrosis, recurrent bronchitis, endothelial dysfunction.

State Medical University (Zaporizhia)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 48-52

Надійшла до редакції 01.04.2013 року

УДК 616.12-008.331-06:616.12-009.72-036

І.В. Малишевська

**ДОБОВІ ЗМІНИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В УМОВАХ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** З метою вивчення добових коливань артеріального тиску в пацієнтів із стабільною стенокардією та метаболічним синдромом, обстежено 60 пацієнтів із використанням добового моніторування артеріального тиску. Встановлено особливості добових змін артері-

ального тиску в осіб із стабільною стенокардією та метаболічним синдромом.

**Ключові слова:** стабільна стенокардія, метаболічний синдром, артеріальний тиск, добовий профіль артеріального тиску.

**Вступ.** Наявність метаболічного синдрому (МС) значно підвищує ризик розвитку серцево-судинних або ниркових подій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [3, 4]. МС асоціюється з великою кількістю класичних або, так званих, нових факторів ризику розвитку серцево-судинних подій, а також з ранніми ознаками ураження серцево-судинної системи та нирок. У патогенез залучені ожиріння та інсулінорезистентність, а також сукупність незалежних факторів, що включають утворення прозапальних молекул печінкового, судинного та імунологічного походження. Тісні взаємозв'язки різних компонентів МС та їх неупорядкована взаємодія ускладнюють розуміння того, що є причиною, а що є наслідком. Метою лікування таких хворих є і зниження високого ризику розвитку серцево-судинних та ниркових подій, і запобігання розвитку цукрового діабету 2-го типу та артеріальної гіпертензії (АГ), ризик виникнення яких у таких пацієнтів є дуже високим [5, 6]. Тому, цікаво було простежити яким чином змінюється добова ритміка артеріального тиску (АТ) у пацієнтів із хронічними формами ІХС та АГ, враховуючи наявність супутнього МС.

**Мета дослідження.** Вивчити добові зміни артеріального тиску в пацієнтів зі стабільною стенокардією та метаболічним синдромом.

**Матеріал і методи.** Враховуючи наявність у всіх обстежених пацієнтів АГ, з метою вивчення особливостей добових змін АТ в умовах поєданого перебігу ІХС та АГ з та без МС 60 пацієнтам (1-ша група – пацієнти зі стабільною стенокардією (СС) та МС, 2-га група – пацієнти зі СС) проведено добове моніторування АТ (ДМАТ). ДМАТ виконувалося упродовж 24 годин за допомогою моніторного комплексу АВРМ-02/М ("Meditech", Угорщина). Математичний аналіз отриманих результатів проводився з оцінкою середнього значення, стандартної похибки середнього, вірогідності кількісних параметрів визначена в межах перевірки «нульової гіпотези» з використанням t-критерію Стьюдента з оцінкою за рівня значущості для  $p < 0,05$  (при використанні парного t-критерію Стьюдента для аналізу в двох залежних вибірках при нормальному розподілі масивів та t-критерію Вілкоксона – при ненорма-

льному розподілі масивів; у двох незалежних вибірках при нормальному розподілі двовибіркового t-критерію Стьюдента, двох незалежних вибірках при ненормальному розподілі – U-критерію Вілкоксона). Проведено погруповий аналіз результатів ДМАТ у пацієнтів зі СС залежно від наявності МС.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що показник середньодобового систолічного артеріального тиску (САТ) був вірогідно вищим у пацієнтів 1-ї групи ( $157,26 \pm 5,13$  мм рт. ст.) порівняно з пацієнтами 2-ї групи ( $143,24 \pm 4,71$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ). Аналогічна тенденція спостерігалась і для показника середньодобового діастолічного артеріального тиску (ДАТ): 1-ша група –  $96,13 \pm 2,24$  мм рт. ст., 2-га група –  $85,54 \pm 1,96$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ) (рис. 1).

Величина стандартного відхилення (СВ) САТ, яке характеризує добову варіабельність АТ, за даними ДМАТ, вірогідно переважала в пацієнтів зі СС та МС ( $19,24 \pm 0,72$  %) порівняно з хворими на СС ( $15,98 \pm 0,3$  %,  $p < 0,005$ ). Аналогічна тенденція спостерігалась і для значення СВ ДАТ. Цей показник достовірно вищий у пацієнтів 1-ї групи ( $14,26 \pm 0,39$  %) порівняно з хворими 2-ї групи ( $12,96 \pm 0,31$  %,  $p < 0,02$ ), як наведено на рисунку 2. Варіабельність АТ є важливою детермінантою ураження органів-мішеней, при медикаментозній корекції АТ слід не тільки знижувати АТ, але й намагатися зменшити його варіабельність [1, 2], що особливо актуально, за отриманими нами результатами, у пацієнтів зі СС та МС.

На наступному етапі дослідження ми аналізували показник добового індексу (ДІ), який характеризує ступінь нічного зниження АТ та відзеркалює вираженість добового ритму. Виявлено, що за САТ ДІ був достовірно меншим у пацієнтів зі СС та МС порівняно з хворими на СС без МС. Аналогічна тенденція спостерігалась і для ДІ за ДАТ та середньодинамічним АТ (САС) (табл.).

Таким чином, як у пацієнтів з ізольованою ІХС, так і в поєднанні з МС відбувалося зменшення значень ДІ за САТ, ДАТ та САС, причому в пацієнтів із супутнім МС ці зміни виражені сильніше, що є прогностично несприятливим фактором та може бути зумовлено формуванням мо-

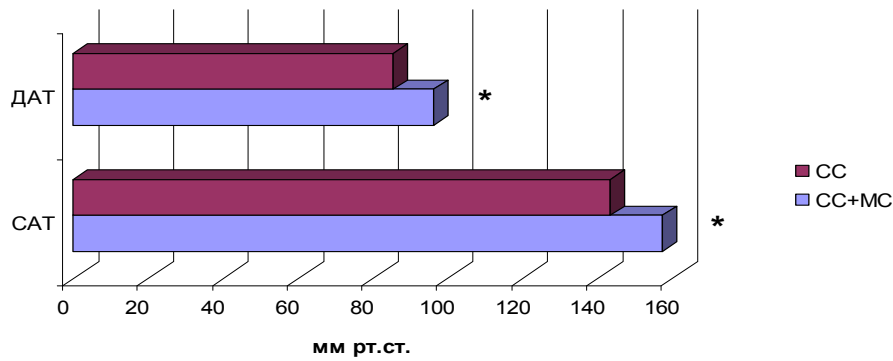


Рис. 1. Показники систолічного артеріального тиску та діастолічного артеріального тиску за даними добового монітування артеріального тиску в пацієнтів зі стабільною стенокардією залежно від наявного метаболічного синдрому

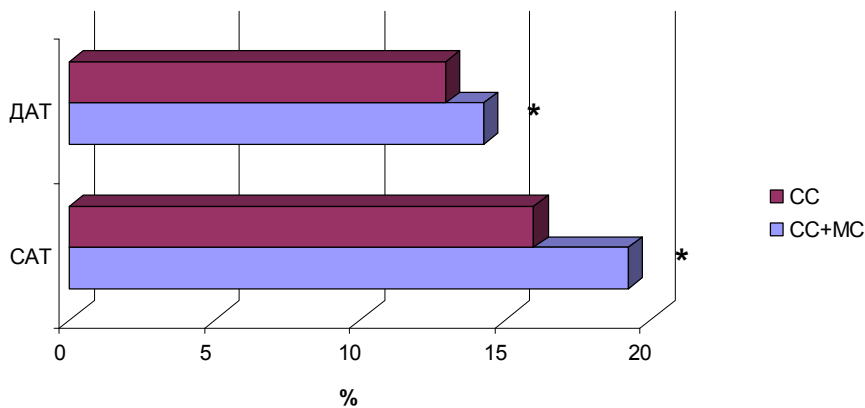


Рис. 2. Зміни показника стандартного відхилення систолічного артеріального тиску та діастолічного артеріального тиску за даними добового монітування артеріального тиску в пацієнтів зі стабільною стенокардією з та без метаболічного синдрому

Таблиця

Значення добового індексу у пацієнтів зі стабільною стенокардією, яка проходить ізольовано або на тлі метаболічного синдрому

Ді за	CC+MC	CC	p
САТ, %	5,34±1,01	8,46±1,18	<0,05
ДАТ, %	6,56±1,07	9,84±1,23	<0,05
САС, %	5,13±0,98	8,72±1,49	<0,05

нофазної добової кривої АТ, яка є маркером де-стабілізації перебігу ІХС [7, 9].

Оцінка результатів ДМАТ у пацієнтів зі СС залежно від наявності супутнього МС свідчить про значно більшу частоту виявлення двофазної добової кривої з добовим індексом у межах 10-20 % (“dipper”) у хворих на СС (43,3 % пацієнтів), порівняно з хворими на СС та МС (16,7 % обстежених осіб), як наведено на рис. 3. Монофазна добова крива з ДІ менше 10 % (“non-dipper”) була домінуючим типом добового ритму у хворих на СС та МС і реєструвалась у 60 % пацієнтів цієї групи. Частота виявлення такого добового профілю АТ суттєво менша при ізольованій СС – 40 %. Надмірне зниження АТ у нічні години, що характерно для добового профілю “over-dipper” (ДІ більше 20 %) відмічалось у 16,7 %

пацієнтів 1-ї групи та в 10 % осіб 2-ї групи. Частота виявлення нічної гіпертензії (добовий профіль “night-peaker”) суттєво не розрізнялася залежно від наявності супутнього МС та становила 6,7 % в одній і в другій групі.

Таким чином, привертає увагу той факт, що при приєднанні МС зменшується кількість пацієнтів з прогностично сприятливим профілем АТ (“dipper”) та стрімко зростає кількість пацієнтів із прогностично несприятливими профілями АТ.

Отже, згідно з отриманими нами результатами, можна дійти висновку, що перебіг АГ у пацієнтів із МС є більш агресивним, що може призвести до стрімкого розвитку цереброваскулярних ускладнень. Отримані нами дані знаходять підтвердження в роботах інших дослідників [3], які стверджують, що компоненти МС характеризу-

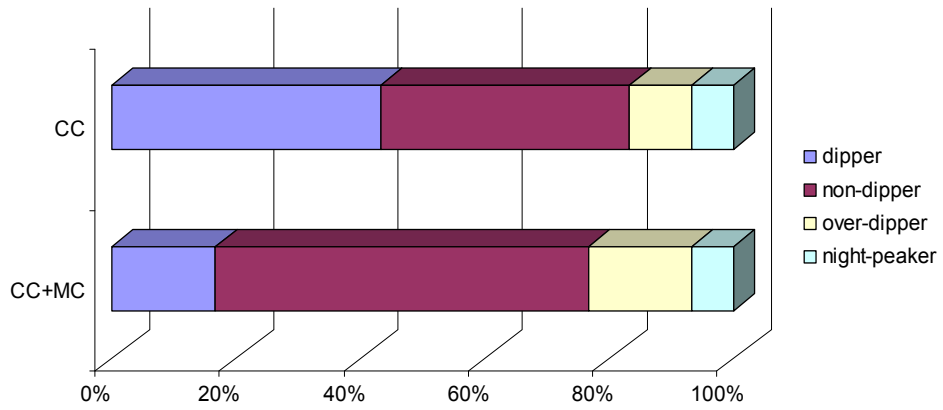


Рис. 3. Розподіл хворих на стабільну стенокардію з та без метаболічного синдрому залежно від добового профілю артеріального тиску, за даними добового моніторингу артеріального тиску

### HbA1c

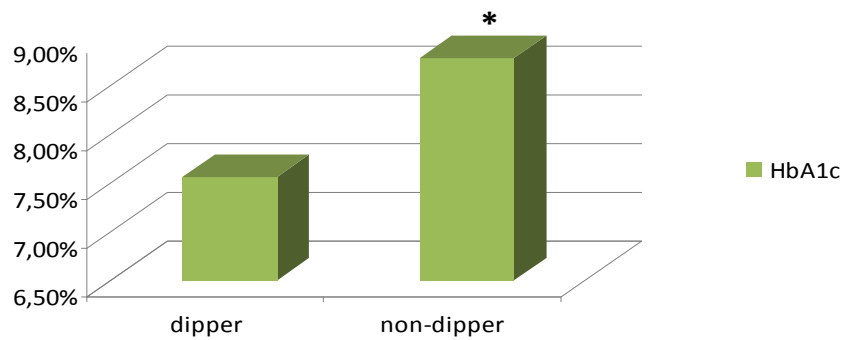


Рис. 4. Порівняльний аналіз групи зі сприятливим та несприятливим добовим профілем артеріального тиску за вмістом глікозильованого гемоглобіну

### ІМТ, кг/м<sup>2</sup>

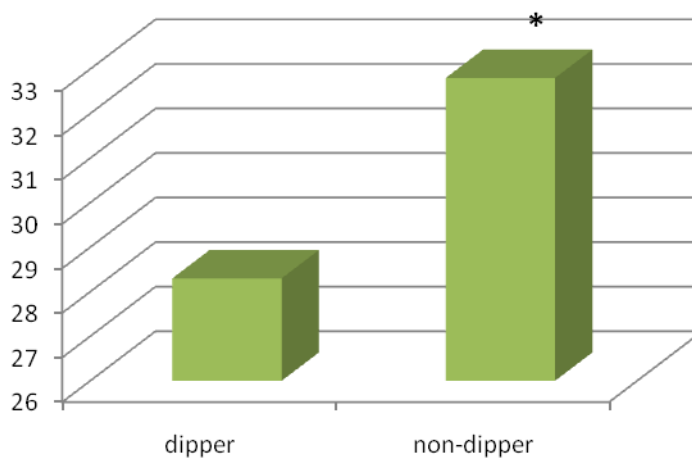


Рис. 5. Порівняльний аналіз групи зі сприятливим та несприятливим добовим профілем артеріального тиску за індексом маси тіла

ються високим ступенем взаємодії – один впливає на розвиток інших, і навпаки. За період багаторічних досліджень виявлено, наприклад, що два головних компоненти МС – ожиріння та інсулінорезистентність – можуть відігравати важливу роль у підвищенні АТ та розвитку АГ, хоча конкретні механізми цього впливу залишаються до кінця не вивченими. У цьому процесі можуть відігравати роль фактори, пов'язані з ожирінням та інсулінорезистентністю, а саме: гіперактивність симпатичної нервової системи, стимуляція ренін-ангіотензинової системи, підвищена затримка натрію та ендотеліальна дисфункція [8].

На наступному етапі дослідження нами проаналізовано зміни рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у пацієнтів зі СС та МС залежно від того, який добовий профіль АТ зареєстровано під час проведення ДМАТ. Виявлено, що в пацієнтів із прогностично сприятливим добовим профілем АТ «dipper» рівень HbA1c достовірно менший ( $7,56 \pm 0,37$  %) порівнянно з пацієнтами, у яких реєструвалися прогностично несприятливі профілі АТ ( $8,78 \pm 0,44$  %,  $p < 0,05$ ), як наведено на рисунку 4. Окрім того, нами виявлено наявність значного кореляційного зв'язку частотою реєстрації під час ДМАТ несприятливих профілів АТ та рівнем HbA1c ( $r = 0,6$ ,  $p < 0,05$ ).

Визначено, що ризик кардіоваскулярної та загальної смертності збільшується навіть при досягненні показника маси тіла меж верхньої границі норми. За результатами дослідження здоров'я медичних сестер (*Nurses Health Study*), жінки з індексом маси тіла (ІМТ) близько верхньої границі норми ( $23-24,9$  кг/м<sup>2</sup>) мали у два рази вищий ризик розвитку ІХС, ніж їхні колеги з ІМТ менше ніж  $21$  кг/м<sup>2</sup>. Встановлено, що у хворих на АГ, які мають ожиріння, ризик розвитку ІХС збільшується у два-три рази, а ризик інсульту – у сім разів. За результатами Фремінгемського дослідження визначено, що САТ і ДАТ підвищувалися в середньому на  $1$  мм рт. ст. при збільшенні маси тіла на  $1$  кг [10].

Цікаво було проаналізувати зміни ІМТ у пацієнтів зі СС та МС залежно від того, який добовий профіль АТ зареєстровано під час проведення ДМАТ. Виявлено, що в пацієнтів із прогностично сприятливим добовим профілем АТ «dipper» ІМТ був достовірно меншим ( $28,3 \pm 0,96$  кг/м<sup>2</sup>) порівняно з пацієнтами, у яких реєструвалися прогностично несприятливі профілі АТ ( $32,8 \pm 1,15$  кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,005$ ), як наведено на рисунку 5.

Отримані нами дані знаходять підтвердження в роботах інших дослідників [3], які стверджують, що МС є дуже поширеним патологічним станом, що наявний майже у третини хворих на АГ і значно підвищує ризик розвитку кардіоваскулярних та ниркових подій навіть у хворих без ЦД. МС асоціюється з наявністю класичних та

нових факторів ризику розвитку серцево-судинних подій, а також із більш раннім субклінічним ураженням органів-мішеней [4, 5].

### Висновок

У пацієнтів зі стабільною стенокардією та метаболічним синдромом реєструються вірогідно вищі середньодобові значення систолічного артеріального тиску та діастолічного артеріального тиску, зменшується частота виявлення прогностично сприятливого профілю артеріального тиску та збільшується частота реєстрації прогностично несприятливих типів добової кривої артеріального тиску, що свідчить про більш прогностично несприятливий перебіг артеріальної гіпертензії. Формування патологічних добових профілів артеріального тиску в пацієнтів зі стабільною стенокардією та метаболічним синдромом зумовлено збільшенням рівня глікозильованого гемоглобіну та індексом маси тіла.

**Перспективи подальших досліджень.** Не викликає сумнівів необхідність продовження пошуку нових підходів до діагностики та лікування ІХС та АГ, що сприятиме зменшенню смертності та покращанню прогнозу у хворих на ІХС.

### Література

1. Дзяк Г.В. Суточное мониторирование артериального давления / Г.В.Дзяк, Т.В.Колесник, Ю.Н. Погорельский. – Днепропетровск, 2005. – 200с.
2. Пульсовое артериальное давление (по данным суточного мониторирования) и структурные изменения миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Е.В.Ощепкова, П.А.Зелвеян, М.С. Буянатын [и др.] // *Терапевт. арх.* – 2002. – № 12. – С. 21-24.
3. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2004. – 83 с.
4. Свищенко Е.П. Артериальная гипертензия: Практическое руководство/ Е.П. Свищенко, В.Н. Коваленко. – К., 2001. – 528 с.
5. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія / Ю.М. Сіренко. – К.: Моріон, 2001. – 176 с.
6. Сміла Н.В. Чи можливо вплинути на прихильність пацієнтів до лікування? / Н.В.Сміла // *Ліки України.* – 2007, серпень. – С. 24-26.
7. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E.Sorensen, V.M.Gooch [et al.] // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340 (8828). – P. 1111-1115.
8. Clement D.L. Prognostic value of ambulatory female hypertensive blood pressure: the OVA-study. ESC Congress 2002 in Berlin / D.L.Clement. – Germany, 31 August – 4 September, 2002. – P. 1134-1136.
9. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // *J. Hypertension.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.
10. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1101-1187.

**СУТОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ СОВМЕЩНОГО ТЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА***И.В. Малишевская*

**Резюме.** С целью изучения суточных колебаний артериального давления у пациентов со стабильной стенокардией и метаболическим синдромом обследовано 60 пациентов с использованием суточного мониторинга артериального давления. Установлены особенности суточных изменений артериального давления у больных со стабильной стенокардией и метаболическим синдромом.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, метаболический синдром, артериальное давление, суточный профиль артериального давления.

**THE DIURNAL CHANGES OF BLOOD PRESSURE IN THE COMBINED COURSE OF STABLE ANGINA PECTORIS AND METABOLIC SYNDROME***I.V. Malyshevskaya*

**Abstract.** With the purpose of investigating the diurnal blood pressure fluctuations in patients with stable angina pectoris and metabolic syndrome 60 patients have been examined by using diurnal blood pressure monitoring. The specific characteristics of 24-hour blood pressure changes in patients with stable angina pectoris and metabolic syndrome have been established.

**Key words:** stable angina pectoris, metabolic syndrome, blood pressure, diurnal blood pressure profile.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 53-57

Надійшла до редакції 31.07.2013 року

© І.В. Малишевська, 2013

УДК 616.12-008.33+616.72-002]-071+08-039.73

*А.В. Мороз***ВПЛИВ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ОЖИРІННЯ НА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ОСТЕОАРТРОЗУ**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

**Резюме.** Для оцінки впливу артеріальної гіпертензії (АГ) та ожиріння, як основних параметрів метаболічного синдрому, на клінічні прояви остеоартрозу (ОА) обстежено три групи пацієнтів з ОА, які відрізнялися за наявністю АГ і ожиріння. Аналіз отриманих результатів дозволив зробити висновок про маловиражений вплив м'якої АГ на клінічні характеристики ОА. Більш небезпечним є поєднання АГ з ожирінням, яке мало характерний вплив не лише на антропометричні дані,

параметри внутрішньосерцевого кровотоку, порушення вуглеводного та ліпідного обміну, але також на тяжкість клінічних проявів ОА, підсилюючи вираженість болювого синдрому та ступінь функціональної недостатності суглобів.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ожиріння, остеоартроз.

**Вступ.** Остеоартроз (ОА) колінних суглобів привертає особливу увагу через значну поширеність, прогресуючий перебіг та ранню інвалідизацію, постійність болювого синдрому, порушення рухової активності та якості життя [1, 4, 7]. Не викликає сумніву роль ожиріння у розвитку та прогресуванні ОА. У повідомленні Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) ожиріння в сучасному світі порівнюється з епідемією [2, 5]. Результати вибіркового дослідження, проведеного в Україні, дозволяють припустити, що сьогодні не менше 30 % працездатного населення нашої країни має надлишкову масу тіла і 25 % – ожиріння [2]. Неухильне зростання поширеності ожиріння відзначається

практично у всіх країнах світу. За останні 10 років вона у світі зросла в середньому на 75 %. Ожиріння призводить до розвитку інсулінорезистентності (ІР) периферійних тканин, що відіграє ключову роль у розвитку цукрового діабету [5, 6]. Інсулін має судинно-протективний ефект, сприяючи вивільненню оксиду азоту ендотеліальними клітинами та інсулін-обумовленій вазодилатації [6]. При наявності ІР відбувається зниження продукції оксиду азоту, внаслідок чого формується підвищена чутливість судинної стінки до дії судинозвужувальних речовин, порушуються процеси ендотелій-залежної вазодилатації. Вільні жирні кислоти пригнічують активність NO-синтетази [5, 9].

© А.В. Мороз, 2013

У ряді популяційних досліджень було показано зв'язок між ожирінням, особливо абдомінальним, і частотою розвитку артеріальної гіпертензії (АГ). Величина артеріального тиску зростає пропорційно надлишковій масі тіла [5, 6]. Певний внесок у генез і становлення АГ вносить дисфункція ендотелію судин. Разом з тим, вплив АГ та поєднання її з ожирінням на клінічні прояви і перебіг ОА вивчено недостатньо.

**Мета дослідження.** Вивчити характер впливу АГ та її поєднання з ожирінням на клінічні і функціональні прояви ОА колінних суглобів.

**Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження стали 89 пацієнтів на ОА віком від 50 до 60 років. Згідно з метою та завданням дослідження, за наявністю АГ і ожиріння було виділено три групи хворих, які були рандомізовані за віком, статтю та супутніми захворюваннями.

У першу групу були включені 18 пацієнтів, які мали клінічно виражений і рентгенологічно підтверджений ОА колінних суглобів без АГ та ожиріння. Середній вік хворих становив  $53,3 \pm 1,3$  року. До 2-ї групи увійшли 21 пацієнт (середній вік –  $54,3 \pm 1,5$  р.), які мали поєднання ОА і АГ I-II стадії без наявності ожиріння. До 3-ї групи увійшли 50 пацієнтів із клінічно маніфестним ОА колінних суглобів, у яких АГ I-II стадії поєднувалася з ожирінням. Вік хворих становив  $53,5 \pm 0,7$  року.

Обстеження включало антропометричні вимірювання: зріст, маса тіла, окружність талії та стегон, вимірювання сагітального діаметра (СД) у см – у положенні лежачи на спині визначали умовний перпендикуляр від верхнього краю тубула на рівні клубового гребеня до поверхні, на якій лежить обстежуваний; обчислення індексу маси тіла (ІМТ), співвідношення окружності талії до окружності стегон. За результатами антропометричних вимірювань розраховувалися показники об'ємів та маси жирової тканини в організмі.

Об'єм загальної жирової тканини (ОЗЖТ), л =  $1,36 \times \text{маса тіла (кг)} : \text{зріст (м)} - 42,0$ ;

Об'єм вісцеральної жирової тканини (ОВЖТ), л =  $0,731 \times \text{СД} - 11,5$ ;

Об'єм підшкірної жирової тканини (ОПЖТ), л =  $\text{ОЗЖТ} - \text{ОВЖТ}$ ;

Маса загальної жирової тканини (МЗЖТ), кг =  $\text{ОЗЖТ} \times 0,923$ ;

Маса безжирової тканини (МБЖТ), кг =  $\text{маса тіла (кг)} - \text{МЗЖТ (кг)}$ .

У всіх хворих визначалися показники внутрішньосерцевої гемодинаміки: кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (КДРЛШ), кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (КСРЛШ), товщина задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ), товщина міжшлуночкової перегородки (МШП), маса лівого шлуночка (ЛШ), діаметр лівого передсердя (ЛП).

Всім пацієнтам визначали ліпідний спектр сироватки крові: загальний холестерин (ХС), тригліцериди (ТГ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ензиматичним колориметричним методом і розраховували ХС ліпопротеїдів низь-

кої щільності (ЛПНЩ) за формулою Friedwald et al.:  $\text{ХС ЛПНЩ (ммоль/л)} = 3\text{ХС} - (\text{ТГ} : 2,2 + \text{ХС ЛПВЩ})$ , та індекс атерогенності (ІА) за формулою:  $\text{ІА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$ . Вміст глюкози в капілярній крові визначали глюкозооксидазним методом натще, проводили тест на толерантність до глюкози. Наявність гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), стан систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка визначали за допомогою двомірної ЕхоКГ. Клінічні прояви ОА оцінювали за тестом Womac, візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) у спокої і при русі, індексом Лекена, загальною оцінкою болю за 3-бальною шкалою, сходовою пробою. Статистична обробка отриманих результатів проведена з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Аналіз даних обстеження виявив відсутність значущих відмінностей за антропометричними показниками і ліпідним спектром крові між 1-ю та 2-ю групами хворих, але приєднання абдомінального ожиріння зумовило констатацію високодостовірних відмінностей ( $p < 0,001$ ) за масою тіла, окружністю талії (ОТ), окружністю стегон (ОС), співвідношенням ОТ до ОС (ОТ/ОС), рівнем загального холестерину, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ, ІА (табл. 1).

Аналогічні закономірності виявлені серед груп хворих при зіставленні параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки. Наявність м'якої АГ у хворих на ОА не спричинила змін внутрішньосерцевої гемодинаміки, але приєднання абдомінального ожиріння змінювало картину в бік збільшення функціональних розмірів ЛШ та ЛП, потовщення стінок відділів серця (табл. 2).

Рівні глюкози крові, залишаючись у межах статистичної норми, зазнавали аналогічних змін, зростаючи в групі хворих, які мають абдомінальне ожиріння (табл. 3).

Вивчення клінічних і функціональних характеристик ОА дозволило виявити такі особливості: суттєво не впливаючи на антропометричні параметри і показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, АГ вносить свій внесок у прояви ОА, обтяжуючи його перебіг. У групі хворих на АГ клінічними особливостями ОА виявився більш виражений рівень сумарного болю за тестом Womac: хворі відчувають велику вираженість болю при ходьбі по рівній поверхні, підйомі сходами, нічний біль, біль у положенні стоячи. За рівнем скутості достовірних відмінностей не виявлено. Достовірно більш важким виявився ОА за тестом Лекена у цій же групі хворих на ОА з супутньою АГ (табл. 4).

Порівнюючи труднощі при виконанні повсякденної діяльності (між 1-ю і 2-ю групами) за тестом Womac, виявлено переважання вираженості таких критеріїв (труднощі при ходьбі, при вставанні з положення лежачи та ті, що відчувалися лежачи і сидячи в ліжку).

При порівнянні сходової проби відмінності між групами хворих достовірні ( $p < 0,01$  – при під-



Таблиця 1

**Антропометричні параметри, ліпідний профіль сироватки крові та рівень артеріального тиску в хворих на остеоартроз**

Показники	1-ша група (ОА)	2-га група (ОА+АГ)	3-тя група (ОА+АГ+ожиріння)
Маса, кг	73,23±2,07	76,06±1,97	97,16±1,90*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
ОТ, см	90,12±1,60	92,39±1,92	110,24±1,70*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
ОС, см	108,56±2,10	109,41±1,91	118,0±1,5*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
Коефіцієнт ОТ/ОС	0,838±0,012	0,842±0,011	0,93±0,01*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,67±0,85	29,77±0,78	37,91±0,75*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
ХС, ммоль/л	5,04±0,22	5,91±0,19	6,42±0,15*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	2,85±0,23	2,87±0,84	3,86±0,16*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	1,40±0,12	1,42±0,09	1,44±0,05*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
ТГ, ммоль/л	1,83±0,16	1,95±0,13	2,78±0,19*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
ІА	3,19±0,35	3,7±0,2	5,16±0,19*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
САТ, мм рт.ст.	133,28±3,56	151,0±4,1*** <sup>1-2</sup>	159,5±0,5*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
ДАТ, мм рт.ст.	88,33±2,02	91,9±2,2	100,22±0,96*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>

Примітка. р – рівень значимості різниці середніх при порівнянні груп хворих; \* – р < 0,05, \*\* р < 0,01, \*\*\*р < 0,001

Таблиця 2

**Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на остеоартроз**

Показники	1-ша група (ОА), n=18	2-га група (ОА+АГ), n=21	3-тя група (ОА+АГ+ожиріння), n=50
КДРЛШ, мм	46,98±0,38	48,1±0,33	51,87±0,36*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
КСРЛШ, мм	29,84±0,30	32,81±0,23	38,36±0,35*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
Товщина ЗСЛШ, мм	9,0±0,17	11,9±0,12	15,6±0,08* <sup>2-3</sup>
Товщина МШП, мм	9,4±0,13	12,0±0,08	14,0±0,08*** <sup>2-3</sup>
Діаметр ЛП, мм	31,89±0,73	33,48±0,78	38,66±0,58*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
Маса ЛШ, г	171,43±4,54	178,20±2,38	203,36±3,76*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>

Примітка. р – рівень значимості різниці середніх при порівнянні груп хворих; \* – р < 0,05, \*\* р < 0,01, \*\*\*р < 0,001

Таблиця 3

**Показники вуглеводного обміну і рівень сечової кислоти у хворих на остеоартроз**

Показники	1-ша група (ОА), n=18	2-га група (ОА+АГ), n=21	3-тя група (ОА+АГ+ожиріння), n=50
Глюкоза натще, ммоль/л	4,35±0,20	4,44±0,18	5,61±0,31*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
Глюкоза через 2 год після навантаження, ммоль/л	5,93±0,23	6,41±0,25*** <sup>1-2</sup>	7,43±0,39*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
Сечова кислота, ммоль/л	327,37±20,50	329,95±25,60	430,11±15,00*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>

Примітка. р – рівень значимості різниці середніх при порівнянні груп хворих; \* – р < 0,05, \*\* р < 0,01, \*\*\*р < 0,001

Таблиця 4

**Клінічні особливості остеоартрозу в обстежених осіб різних груп**

Показники	1-ша група (ОА), n=18	2-га група (ОА+АГ), n=21	3-тя група (ОА+АГ+ожиріння), n=50
Тест Лекена, бал	8,60±0,75	10,91±0,80*** <sup>1-2</sup>	13,52±0,62* <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
ВАШ, спокій, мм	1,22±0,55	2,16±0,52	2,26±0,30
ВАШ, рухи, мм	1,50±0,34	2,22±0,37	4,03±0,38*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>

Примітка. р – рівень значимості різниці середніх при порівнянні груп хворих; \* – р < 0,05, \*\* р < 0,01, \*\*\*р < 0,001

Таблиця 5

## Показники об'єму та маси жирової тканини у хворих на остеоартроз

Показники об'єму та маси жирової тканини	1-ша група (ОА), n=18	2-га група (ОА+АГ), n=21	3-тя група (ОА+АГ+ожиріння), n=50
ОЗЖТ, л	22,82±2,01	28,35±1,87	41,24±1,49*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
ОВЖТ, л	0,76±0,15	0,89±0,20	2,38±0,11*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
ОПЖТ, л	22,06±1,93	27,46±1,77	38,39±1,37*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
МЖТ, кг	24,95±3,67	29,71±1,73	38,15±1,37*** <sup>2-3</sup> , *** <sup>1-3</sup>
МБЖТ, кг	54,36±0,97	56,47±0,77	59,03±0,73* <sup>2-3</sup> , ** <sup>1-3</sup>

Примітка. p – рівень значимості різниці середніх при порівнянні груп хворих; \* – p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\*p<0,001

йомі, p<0,05 – при спуску зі сходів). У пацієнтів з АГ відзначено більш високий рівень болю при пальпації по ходу суглобової щілини.

Таким чином, можна підсумувати, що навіть м'яка АГ суттєво змінює маніфестацію ОА і посилює функціональну недостатність суглобів.

Наявність ожиріння вносить ще більш істотний внесок у вираженість проявів ОА, погіршуючи всі його клінічні та функціональні характеристики. Значно зростає вираженість болю, що оцінювалася за 3-бальною шкалою і болочість по ходу суглобової щілини. Пацієнти відзначають посилення больового синдрому, порівняно з хворими 2-ї групи, а відмінності їх з 1-ю групою за всіма показниками є високодостовірними (p<0,001).

У пацієнтів з ожирінням достовірно зросла кількість жирової тканини як підшкірної, так і вісцеральної; тоді як у групі хворих на АГ+ОА об'єм і маса жирової тканини не відрізнялися від пацієнтів 1-ї групи (табл. 5).

### Висновки

1. Аналіз отриманих результатів показує, що навіть м'яка артеріальна гіпертензія негативно впливає на перебіг остеоартрозу, поглиблюючи його прояви, особливо посилюючи вираженість больового синдрому.

2. Поєднання артеріальної гіпертензії з ожирінням істотно впливає на антропометричні показники, рівень артеріального тиску, параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки і посилює порушення вуглеводного обміну.

3. У разі поєднання артеріальної гіпертензії та ожиріння в результаті судинних, метаболічних і гормональних зрушень, останнє ще більш виражено впливає на тяжкість клінічних проявів і функціональну недостатність суглобів у хворих на остеоартроз, ніж артеріальна гіпертензія.

## ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ОЖИРЕНИЯ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА

А.В. Мороз

**Резюме.** Для оценки влияния артериальной гипертензии (АГ) и ожирения на клинические проявления остеоартроза (ОА) обследовано три группы пациентов с ОА, отличающиеся наличием АГ и ожирения. Анализ полученных результатов позволил сделать вывод о влиянии даже мягкой АГ на клинические характеристики ОА. Более опасным является сочетание АГ с ожирением, которое оказывает характерное влияние не только на антропометри-

**Перспективи подальших досліджень** полягає в у вивченні механізмів впливу АГ та ожиріння на клінічний перебіг ОА з метою раннього виявлення цих явищ та своєчасної їх корекції.

### Література

1. Алексеева Л.И. Остеоартроз – есть надежда на улучшение качества жизни / Л.И. Алексеева, Л.И. Беневоленская // В мире лекарств. – 1999. – № 2. – С. 40-42.
2. Аметов А.С. Ожирение – эпидемия XXI века / А.С. Аметов // Терапевт. арх. – 2002. – № 10. – С. 5-7.
3. Белоусов Ю.Б. Артериальная гипертензия и ожирение: принципы рациональной терапии / Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 9. – С.528-534.
4. Основные задачи международной декады (The bone and joint decade 2000-2010) в усовершенствовании борьбы с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в России / А.И. Вялков, Е.И. Гусев, А.Б. Зборовский [и др.] // Научно-практ. ревматол. – 2003. – № 2. – С. 4-8.
5. Гинзбург М.М. Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение / М.М. Гинзбург, Г.С. Козупица, М.М. Крюков // Самара: Изд-во «Парус», 2010. – 159 с.
6. Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия и ожирение: случайная ассоциация или причинно-следственная связь? / Ж.Д. Кобалава // Клини. фармакология и терапия. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 35-39.
7. Насонова В.А. Остеоартроз в пожилом возрасте – растущая медицинская проблема в XXI веке / В.А. Насонова // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 12. – С. 700-705.
8. Bullough P. The pathology of osteoarthritis / P. Bullough. – Philadelphia, 2002. – P. 39-70.
9. Body mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults / E. Calle, M. Thun, J. Petrelli [et al.] // N. Engl. Med. – 2009. – Vol. 341. – P. 1097-1105.
10. Felson D. Osteoarthritis: new insight. Part II / D. Felson, R. Lawrence // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 133. – P. 726-737.
11. Garnero P. Biomarkers in osteoarthritis / P. Garnero, P.D. Delmas // Curr. Opin. Rheumatol. – 2003. – Vol. 15. – P. 641-646.

ческие данные, параметры внутрисердечного кровотока, усугубление нарушений углеводного и липидного обмена, но также на тяжесть клинических проявлений ОА, усиливая выраженность болевого синдрома и степень функциональной недостаточности суставов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, остеоартроз.

## THE INFLUENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY ON THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF OSTEOARTHRISIS

*A.V. Moroz*

**Abstract.** In order to evaluate the effect of arterial hypertension (AH) and obesity on the clinical manifestations of osteoarthritis (OA) three groups of patients with OA have been examined distinguished by the presence of AH and obesity. An analysis of the findings obtained has made it possible to arrive at a conclusion about a slightly evident influence of a mild AH on the clinical characteristics of OA. A more dangerous one is a combination of AH with obesity which exerts a characteristic effect not only on the anthropometric findings, the parameters of the intracardial blood flow, an aggravation of the carbohydrate and lipid disorders, but also on the severity of the clinical manifestations of OA, enhancing the marked character of the pain syndrome and the degree of the functional insufficiency of the joints.

**Key words:** arterial hypertension, obesity, osteoarthritis.

O.O. Bogomolets National Medical University (Kyiv)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 57-61

Надійшла до редакції 10.06.2013 року

© А.В. Мороз, 2013

УДК 616.98:578.828-07-08-053.2(477.85)

*В.Д. Москалюк, М.О. Соколенко, А.А. Соколенко, А.С. Сидорчук, О.І.Голяк*

## АНАЛІЗ КЛІНІЧНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ТА ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Проаналізовано сучасний стан поширення захворюваності, клініку, рівень та тактику застосування високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) для лікування ВІЛ-інфекції в дитячого населення Чернівецької області.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, захворюваність, високоактивна антиретровірусна терапія, вірусне навантаження.

**Вступ.** Поширення епідемії ВІЛ-інфекції продовжує залишатися об'єктивною загрозою національного масштабу та негативно впливати на репродуктивний потенціал населення багатьох країн світу, у тому числі й України [1, 5, 11]. Особливістю сучасного етапу пандемії ВІЛ-інфекції є суттєве збільшення кількості випадків інфікування ВІЛ жінок репродуктивного віку і вагітних, що викликає цілий комплекс проблем, які пов'язані зі здоров'ям дітей, яких вони народили. Наслідком активного залучення до епідемічного процесу жінок стало збільшення кількості дітей, які народжені ВІЛ-інфікованими матерями [5, 6, 9, 11, 12].

Останнім часом у світі намітилися позитивні результати глобальних зусиль щодо боротьби зі СНІДом, а саме зростаючий доступ до ефективних програм лікування та профілактики цієї недуги [1, 4, 5, 8,]. Суттєве зниження рівня передачі ВІЛ від матері до дитини – із 27,8 % у 2000 р., 6,3 % у 2008 р. до 3,4 % у 2012 р. – експерти на-

зивають найбільш вагомим здобутком України в боротьбі з ВІЛ/СНІДом. Незважаючи на це, кількість дітей, які живуть із ВІЛ, продовжує збільшуватися, зростає і смертність від хвороб, пов'язаних зі СНІДом [5]. Оскільки ВІЛ-інфіковані діти потребують особливого медичного нагляду, додаткових обстежень, профілактики різних інфекцій та адекватної специфічної терапії, вивчення даної проблеми є особливо актуальним.

**Мета дослідження.** Вивчити та проаналізувати сучасний стан захворюваності, клінічну симптоматику та рівень застосування ВААРТ для лікування ВІЛ-інфекції в дитячого населення Чернівецької області.

**Матеріал і методи.** У дослідженні використані статистичні дані Державної установи «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України» та дані Чернівецького обласного центру з профілактики та боротьби зі СНІДом.

**Результати дослідження та їх обговорення.** З часу виявлення першого випадку ВІЛ-інфекції у 1987 році і до 01.01.2013 року включно, у Чернівецькій області офіційно зареєстровано 1089 випадків ВІЛ-інфекції (в Україні на 01.01.2013 р. – 223 530), у тому числі – 248 випадків захворювання на СНІД (в Україні на 01.01.2013 р. – 56 373), 120 випадків смерті від захворювань, зумовлених СНІДом (в Україні за 01.01.2013 р. – 28 498), 189 дітей, які народилися від ВІЛ-інфікованих жінок (в Україні на 01.01.2013 р. – 36 818) [1].

Показник поширеності ВІЛ-інфекції в Україні становить 273,2 на 100 тис. населення. У 21 831 ВІЛ-інфікованої особи хвороба досягла кін-

цевої стадії – СНІДу, показник поширеності якого складає 48,0 на 100 тис. населення [5].

На 01.01.2013 р. на диспансерному обліку в Чернівецькому обласному центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом перебуває 127 дітей, із них 91 – із встановленим діагнозом та 36 – у стадії підтвердження [1]. Діагноз ВІЛ-інфекції у дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою, може бути остаточно встановлений лише у випадку наявності антитіл до ВІЛ у віці старше 18 місяців. Відповідно до нормативно-методичної документації МОЗ України, ці діти, незалежно від їх ВІЛ-статуса, з моменту народження вважаються ВІЛ-інфікованими та перебувають на диспансерному обліку [2, 5, 6, 8, 11, 10].

Таблиця 1

## Демографічна характеристика ВІЛ-інфекції у дітей в Чернівецькій області

№ п/п	Місце проживання	Стать	Вік			
			0-3 роки	4-10 років	10-18 років	Всього дітей (0-18 років)
1.	Герцаївський р-н (дит. буд.)	х (n%)	9 (9,9)	30 (33)	4 (4,4)	43(47,3)
		д (n%)	7 (7,6)	29 (31,9)	2 (2,2)	38(41,7)
2.	Глибоцький р-н	х (n%)	1(1,1)	1(1,1)	-	2(2,2)
		д (n%)	-	1(1,1)	-	1(1,1)
3.	Кельменецький р-н	х (n%)	-	1(1,1)	-	1(1,1)
		д (n%)	-	-	-	-
4.	Хотинський р-н	х (n%)	-	1(1,1)	-	1(1,1)
		д (n%)	1(1,1)	-	-	1(1,1)
5.	Вижницький р-н	х (n%)	-	-	-	-
		д (n%)	-	1(1,1)	-	1(1,1)
6.	Кіцманський р-н	х (n%)	-	-	1(1,1)	1(1,1)
		д (n%)	-	-	1(1,1)	1(1,1)
7.	Заставнівський р-н	х (n%)	-	-	-	-
		д (n%)	-	1(1,1)	-	1(1,1)
8.	Загалом по області	х (n%)	10 (11)	33(36,2)	5 (5,5)	48 (52,7)
		д (n%)	8 (8,8)	32(35,1)	3 (3,3)	43 (47,3)

Примітка. n(%) – кількість (відсотки); х – хлопчики; д – дівчатка

Таблиця 2

## Кількісний розподіл ВІЛ-інфікованих дітей залежно від стадії захворювання

Клінічні стадії	Герцаївський район (дитячий будинок) n (%)	Чернівецька область n (%)
I	0 (0)	1 (1,1)
Таблиця 2 (продовження)		
II	14 (15,4)	4 (4,4)
III	10 (11)	4 (4,4)
IV	57 (62,6)	1 (1,1)

Примітка. n(%) – кількість (відсотки)

Таблиця 3

## Схеми ВААРТ, що застосовуються для лікування ВІЛ-інфікованих дітей Чернівецької області

Схеми ВААРТ	Герцаївський район (дитячий будинок) n(%)	Чернівецька обл. n(%)	Разом n(%)
AZT-3TC-Lpv/r	33 (36,4)	4 (4,3)	37 (40,7)
ABC-3TC-Lpv/r	31 (34,1)	2 (2,2)	33 (36,3)
TDF-FTC-Lpv/r	5 (5,4)	-	5 (5,4)
TDF-FTC-EFV	3 (3,3)	-	3 (3,3)
AZT-3TC-NVP	3 (3,3)	1 (1,1)	4 (4,4)
AZT-3TC-EFV	7 (7,7)	1 (1,1)	8 (8,8)
TDF-3TC-DRV-rtv-RAL	1 (1,1)	-	1 (1,1)

Примітка. n(%) – кількість (відсотки); AZT – азидотимідин; 3TC – ламівудин; Lpv/r – лопінавір/ритонавір; ABC – абакавір; TDF – тенофовір дизопроксил; FTC – ембрицитамін; NVP – невірапін; EFV – ефавіренц; DRV-дарунавір; RAL-ралтегравір

81 дитина із 91 ВІЛ-інфікованої дитини (з встановленим діагнозом), що становить 89,0 %, проживає в Герцаївському районі Чернівецької області. Така кількість дітей у даному районі пов'язана із переїздом 81 ВІЛ-інфікованої дитини з різних регіонів України в дитячий будинок при Банченському монастирі в с. Мольниця (діагноз ВІЛ-інфекція в цих дітей підтверджено в Дніпропетровській, Донецькій, Одеській, Київській, Миколаївській областях України, за місцем їх проживання). Відповідно 10 дітей (11 %) проживають у Глибоцькому (3 дитини – 3,3 %), Кельменецькому (1 дитина – 1,1 %), Хотинському (2 дитини – 2,2 %), Кіцманському (2 дитини – 2,2 %), Вижницькому (1 дитина – 1,1 %), Заставнівському (1 дитина – 1,1 %) районах Чернівецької області [1] (табл. 1).

На основі ретроспективних даних встановлено, що у 91 дитини (100 %) доведений вертикальний шлях інфікування (антитіла до ВІЛ виявлялися при обстеженні методом імуноферментного аналізу в пуповинній крові, провірусна ДНК ВІЛ у віці 3-6 місяців визначалася при використанні полімеразної ланцюгової реакції, а остаточно встановлювався діагноз «ВІЛ-інфекція» у віці 18 місяців). Причому застосування ВААРТ для профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ взагалі не проводилось у 18 (19,8 %) випадках або проводилось не в повному обсязі передбаченим клінічним протоколом «Попередження передачі ВІЛ від матері до дитини» (наказ МОЗ України № 716 від 14.11.2007 р.) – 73 дитини (80,1 %).

У більшості дітей ВІЛ-інфекція супроводжується персистувальною генералізованою лімфаденопатією (ПГЛ) – 88 дітей (96,7 %), рецидивними бактеріальними інфекціями верхніх дихальних шляхів (синусит, середній отит, тонзиліт, фарингіт) – 62 дитини (68,1 %), діагностована

статична форма ВІЛ-асоційованої енцефалопатії в 40 дітей (43,9 %), легеневий туберкульоз (у тому числі перенесений в анамнезі) у 7 (7,7 %) дітей, позалегеновий туберкульоз (туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів) – у 10 дітей (10,9 %) [1].

Відповідно до рекомендацій спеціалістів ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України» та Центру «Клініка для лікування дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД» НДСЛ "ОХМАТДИТ", використана «Клінічна класифікація ВІЛ-інфекції в дітей (ВООЗ)», яка затверджена наказом МОЗ України від 07.04.2006 № 206, для проведення кількісного розподілу ВІЛ-інфікованих дітей залежно від стадії захворювання (табл. 2).

Станом на 01.01.2013 року ВААРТ отримують 89 (97,8 %) ВІЛ-інфікованих дітей. Із них – 12 дітей (13,5 %) отримують препарати першої лінії, 76 дітей (85,3 %) – другої-третьої лінії, і одна дитина (1,2 %) отримує «схему порятунку», яка складається з п'яти препаратів ВААРТ (TDF-3TC-DRV-rtv-RAL), призначення якої пов'язане з повною вірусологічною (не досягнуто «невизначуваного» показника вірусного навантаження ВІЛ) та імунологічною (кількість CD<sup>4+</sup> Т-лімфоцитів продовжувала зменшуватися) неефективністю 1-4 ліній схем ВААРТ із трьох препаратів [1] (табл. 3).

## Висновки

1. Проблема розвитку концентрованої епідемії ВІЛ-інфекції в Україні залишається актуальною і потребує заходів, спрямованих на запобігання поширенню, своєчасного виявлення, правильної діагностики і забезпечення надання повноцінної медичної допомоги хворим.

2. Наявна епідеміологічна ситуація з ВІЛ-інфекції серед дітей Чернівецької області пов'язана з переїздом 81 ВІЛ-інфікованої дитини з різних регіонів України в дитячий будинок у с. Мольниця Герцаївського району, а також, зважаючи на переважання вертикального шляху інфікування, недостатній рівень проведення профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ.

3. Перебіг ВІЛ-інфекції у дітей Чернівецької області супроводжується тяжкими ВІЛ-асоційованими та супутніми захворюваннями, незважаючи на високий рівень забезпечення медичної допомоги, у тому числі застосування високоактивної антиретровірусної терапії.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення клінічної, імунологічної та вірусологічної ефективності застосування ВААРТ для лікування ВІЛ-інфекції у дітей Чернівецької області.

### Література

1. Аналіз епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції/СНІД у Чернівецькій області за 2012 рік // Чернівецький обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом. Доступно на сайті: <http://snid.cv.ua/pages/2/20/>.
2. Александров А.В. Лабораторный мониторинг детей, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами Запорожской области / А.В. Александров, Т.Ф. Таранцова // Запорож. мед. ж. – 2007. – № 1. – С. 55-58.
3. Аряев Н.Л. Высокоактивная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у детей / Н.Л. Аряев, Е.А. Старец, Н.В. Котова // Мистецтво лікування. – 2005. – № 2. – С. 54-59.
4. Аряев Н.Л. Клинические проявления и факторы прогрессирования ВИЧ-инфекции у детей при перинатальном инфицировании / Н.Л. Аряев, Е.А. Старец // Ж. Акад. мед. наук України. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 103-115.
5. ВІЛ – інфекція в Україні // Інформаційний бюлетень МОЗ України № 37. – К., 2012.
6. Голохвастова Н.О. Врожденная ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение: Пер. з англ. / Н.О. Голохвастова // Леч. врач. – 2009. – № 1. – С. 73-76.
7. ВИЧ-инфекция у детей старшего возраста: взгляд педиатра / О.М. Охотнікова, Ю.І. Гладуш, Т.П. Іванова [та ін.] // Мистецтво лікування. – 2008. – № 1. – С. 54-61.
8. Самарін Д.В. ВІЛ-інфекція: досягнення у лікуванні, проблеми та шляхи їх вирішення / Д.В. Самарін // Укр. мед. вісник «Therapia». – 2009. – № 10. – С. 20-29.
9. Садовнікова В.Н. Особенности заболеваемости ВИЧ-инфекции у детей и меры по профилактике перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции / В.Н. Садовнікова // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 14-20.
10. Черенева Е.Б. Клинико-морфологическая характеристика ВИЧ-инфекции у детей / Е.Б. Черенева, Т. Бурдаева, Г. Васильева // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2000. – Т. 45, № 5. – С. 35-38.
11. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 2006 Report on the global AIDS epidemic. Available at: <http://www.unrussia.ru/en/agencies/joint-united-nations-programme-hiv-aids-unaid/>.
12. Editorial. HIV/AIDS: not one epidemic but many // Lancet. – 2004. – Vol. 364(9428). – P. 1-2.

## АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЧЕРНОВИЦКОЙ ОБЛАСТИ

*В.Д. Москалюк, М.А. Соколенко, А.А. Соколенко, А.С. Сидорчук, О.І. Голяр*

**Резюме.** Проанализировано современное состояние распространения заболеваемости, клинику, уровень и тактику применения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) для лечения ВИЧ-инфекции у детского населения Черновицкой области.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, заболеваемость, высокоактивная антиретровирусная терапия, вирусная нагрузка.

## ANALYSIS OF THE CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND A THERAPEUTIC APPROACH OF HIV-INFECTION IN THE INFANT POPULATION OF THE CHERNIVTSI REGION

*V.D. Moskaliuk, M.O. Sokolenko, A.A. Sokolenko, A.S. Sydorчук, O.I. Holiar*

**Abstract.** The authors have analyzed the present state of the spread of morbidity, the clinical presentation, the level and approach of using a highly active antiretroviral therapy (HAART) and a treatment of HIV-infection of the infant population of Chernivtsi region.

**Key words:** HIV-infection, morbidity, highly active antiretroviral therapy, viral load.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.К. Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 61-64

Надійшла до редакції 17.05.2013 року

УДК 616.34-008:616.839-053.2

О.М. Платонова

**ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ ІЗ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

**Резюме.** Метою дослідження була оцінка стану вегетативного забезпечення моторної функції кишечника в дітей із синдромом подразненого кишечника (СПК). Показано, що в більшості пацієнтів із СПК типові клінічні маніфестації поєднувалися з клінічними проявами вегетативної дисфункції. При цьому в дітей із СПК з переважанням запору (СПК-3) відзначалися ознаки симпатикотонії та підвищена вегетативна реактивність при відносній слабкості ерготропних механізмів, а серед пацієнтів із варіантом СПК з переважанням діареї (СПК-Д) переважали особи з парасимпатикотонією

(52,6 %) та нормальною або високою вегетативною реактивністю (84,2 %). У загальній вибірці хворих на СПК переважали особи (56,4 %) з підвищеною вегетативною реактивністю. Доведено, що клінічні прояви СПК у дітей є тісно взаємопов'язаними із синдромом вегетативної дисфункції, а вегетативний статус (тонус, реактивність і вегетативне забезпечення діяльності) взаємозалежний з основними клінічними проявами і з клінічним перебігом СПК.

**Ключові слова:** синдром подразненого кишечника, вегетативна нервова система, діагностика.

**Вступ.** Функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей є однією з найбільш актуальних проблем охорони здоров'я [2, 4, 8]. Синдром подразненого кишечника (СПК) посідає важливе місце в структурі даної патології, зважаючи на його велику поширеність серед дітей шкільного віку (від 7 до 30 %, за даними різних авторів), що має велике соціальне значення [7, 13].

Симптоми, властиві СПК – абдомінальні болі, порушення пасажу – ускладнюють соціальну адаптацію хворих, ведуть до утруднення контактів із навколишнім світом, що істотно знижує якість життя [4, 7, 9, 12, 13].

Упродовж останнього десятиліття патогенез СПК знаходиться в стадії активного вивчення і викликає великий науковий і практичний інтерес [2, 4, 6]. Втім, процеси, що лежать в основі даної патології, є ще далекими від розуміння, що пов'язано з їх багатофакторністю [2, 4, 6, 10]. Доведено, що одним із провідних механізмів розвитку СПК є порушення взаємодії різноманітних нейрогуморальних факторів, за участю яких виникає функціональна гастроентерологічна патологія [4, 6]. Більшість авторів визнає роль вегетативної нервової системи (ВНС) й зокрема, її надсегментарних структур, у генезі СПК, її участь у формуванні вісцеральної чутливості і порушень моторики товстої кишки при цьому функціональному розладі ШКТ [2, 4, 6, 10]. Однак функціональний стан вегетативної нервової системи в дітей, хворих на СПК, залишається одним із найменш вивчених розділів дитячої гастроентерології у зв'язку з труднощами виявлення дисфункції і складністю інтерпретації результатів дослідження. За даними Шадріна О. Г. (2005), серед дітей із СПК найчастіше відмічений гіперсимпатикотонічний тип вегетативної реактивності (ВР) – 50,5 %, нормо- та асимпатикотонія траплялися з практично однаковою частотою – 30,2 % та 19,3 % дітей відповідно [6]. СПК досить часто можна трактувати як один із проявів системного болювого

синдрому, тому що він поєднується із вісцеральною гіпералгезією, цефалгією та іншими соматоформними розладами [2, 4]. Ця думка цілком відповідає уявленням про дисбаланс вегетативної нервової системи у хворих на СПК [4, 6, 10].

**Мета дослідження.** Оцінити стан вегетативного забезпечення моторної функції кишечника в дітей із синдромом подразненого кишечника.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено на базі гастроентерологічного відділення ДКМЛ №1 ім акад. Б. Я. Резніка (м. Одеса). Обстежено 60 дітей із СПК віком від 7 до 17 років. Середній вік обстежених склав (11,6±1,2) років. У вибірці незначно переважали дівчата (54,5 %), що відповідає даним літератури [2, 4, 6].

Діагноз встановлювався у відповідності з рекомендаціями клінічних протоколів (наказ МОЗ України № 438 від 26.05.2010) [3] і Римських критеріїв-III [11], з виділенням чотирьох варіантів СПК залежно від особливостей калових мас: з переважанням запору (СПК-3), з переважанням діареї (СПК-Д), змішаний (mixt, СПК-М), неklasифікований (альтернуючий, СПК-А). Враховувалася наявність у хворих рецидивного болю в животі або дискомфорту принаймні три дні на місяць упродовж останніх трьох місяців з початком симптомів, що не менше шести місяців до того, які були пов'язані зі зміною частоти дефекації або форми калових мас, а також мало місце поліпшення стану після дефекації. Додатковими симптомами були патологічна частота випорожнення (менш ніж три рази на тиждень чи більш ніж три рази на день), патологічна форма випорожнень (типи 1,2 чи 6,7 за Бристольською шкалою форми випорожнення), тривале напруження, імперативні позиви на дефекацію чи відчуття неповного випорожнення кишечника, здуття (метеоризм).

Для верифікації діагнозу всім дітям проводилося лабораторно-інструментальне обстеження, яке включало: клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, копрологічне дослідження,

аналіз калу на дисбіоз, УЗД органів черевної порожнини, ректороманоскопію (колоноскопію) та електроманометрію ректоанальної ділянки (за показаннями).

Оцінка стану ВНС проводилася з урахуванням трьох її основних складових – вихідного вегетативного тону, вегетативної реактивності і вегетативного забезпечення діяльності. Вивчення вихідного вегетативного тону проводили за допомогою бальної оцінки симптомів за таблицею "24 стигми" [1]. З метою оцінки вегетативної реактивності (ВР) вивчали очі-серцевий рефлекс Ашнера-Дан'їні. Зміна пульсу трактувалося таким чином: зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) на 4-10 ударів за хвилину – нормальна ВР; уповільнення більш ніж на 10 за 1 хвилину – підвищена ВР (парасимпатична реакція); зменшення ЧСС менше ніж на чотири удари за хвилину – знижена вегетативна реактивність; відсутність уповільнення – переключена вегетативна реактивність (симпатична реакція) [1].

Дослідження вегетативного забезпечення діяльності проводилося за допомогою кліноортостатичної проби (КОП). При нормальній реакції на КОП відсутні скарги, ЧСС збільшується на 20-40 % порівняно з вихідною, систолічний артеріальний тиск (САТ) і діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) підвищуються на 10-20 %, пульсовий тиск знижується не більш ніж на 50 %. Серед патологічних варіантів КОП гіперсимпатикотонічна характеризується надмірним включенням симпатико-адреналової системи. При цьому варіанті під час проведення проби в дітей часто червоніє обличчя, відзначається відчуття жару. Гіпердіастолічний і асимпатикотонічний тип свідчать про недостатнє вегетативне забезпечення діяльності. Особливо несприятливим є гіпердіастолічний варіант, для якого є характерними ізольований надлишковий підйом ДАТ, зменшення пульсового тиску і компенсаторне збільшення ЧСС. Передбачається, що підвищення ДАТ пов'язано зі збільшенням активності  $\alpha$ -адренорецепторів. При асимпатикотонічному варіанті відзначається зниження САТ і ДАТ, компенсаторне збільшення ЧСС. Через недостатню активність симпатoadреналової системи можливі синкопальні стани.

До змішаних варіантів вегетативного забезпечення відносяться симпатикоастенічний і астеносимпатичний. При симпатикоастенічному варіанті після переходу у вертикальне положення спочатку виникає нормальна або гіперсимпатикотонічна реакція, а потім, через 4-6 хвилин – асимпатикотонічна. Остання нерідко супроводжується розвитком синкопальних станів. Вона пов'язана з виснаженням компенсаторних симпатичних механізмів і появою альтернативних гіперваготонічних реакцій, що викликають депонування крові в нижній половині тіла. Для астеносимпатичного варіанта в перші хвилини ортостазу характерна асимпатикотонічна реакція, яка через 3-4 хвилини змінюється гіперсимпатикотонічною. Дослі-

джувані показники вимірюються в спокої (вихідний вегетативний тонус) і при виконанні діяльності. Приріст показника в цей період оцінюється як вегетативне забезпечення діяльності. Забезпечення діяльності здійснюється переважно ерготропною системою, тому за ступенем відхилення від вихідних даних судили про стан ерготропних апаратів [1].

Дослідження функціонального стану ендотелію мікросудин шкіри проводилося за допомогою методу лазерної доплерівської флоуметрії на апараті ЛАКК-02 (Росія, НЛП "ЛАЗМА") [5].

Статистичну обробку проводили з використанням програмного забезпечення Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

При аналізі частоти різних клінічних варіантів перебігу СПК у обстежених дітей встановлено, що найбільш частим був СПК-3, що характеризувався переважанням проявів констипаційного синдрому (26 дітей або 43,3 %). Дещо рідше траплялися варіанти з переважанням діареї (СПК-Д) – 19 (31,7 %), змішаний (mixt, СПК-М) – 9 (15,0 %), неклассифікований (альтернуючий, СПК-А) – 6 (10,0 %). Слід зазначити, що поряд з кишковими у пацієнтів із СПК відмічалися й позакишкові симптоми, у тому числі явища астенізації – швидкої стомлюваності, слабкості, цефалгії, зниженого апетиту, порушень сну, серцебиття, пітливості, нападів «нестачі повітря» та дизуричних явищ.

У більшості пацієнтів із СПК типові клінічні маніфестації поєднувалися з клінічними проявами вегетативної дисфункції (гіпергідроз, мармуровий малюнок на шкірі кінцівок, частий головний біль, зміни дермографізму тощо). При подальшому аналізі встановлено, що залежно від переважної клінічної симптоматики вегетативне забезпечення пацієнтів суттєво відрізнялося, при чому ці відмінності були гендер-незалежними.

Як видно з таблиці, у дітей із СПК-3 відзначалися ознаки симпатикотонії та підвищена вегетативна реактивність при відносній слабкості ерготропних механізмів. Натомість серед пацієнтів із варіантом СПК-Д переважали особи з парасимпатикотонією (52,6 %) та нормальною або високою вегетативною реактивністю (84,2 %). Цікаво, що кількість пацієнтів з ейтонією при всіх варіантах СПК була невисокою (у середньому 13,3%). Слід також зазначити, що для хворих із СПК-3 були властиві високі значення дисперсії таких нейровегетологічних критеріїв, як індекс Кердо ( $12,4 \pm 2,6$  бала) та Хільдебрандта ( $0,4 \pm 0,12$  бала), що є ознакою їх нестабільності.

У загальній вибірці переважали хворі (56,4 %) із підвищеною вегетативною реактивністю. Це свідчить про зниження адаптаційних можливостей і про необхідність корекції виниклого вегетативного дисбалансу. "Симпатизація" вегетативної відповіді у хворих на СПК може бути зумовлена непрямою активацією адренергічних систем, зумовлених порушенням нейрон-гуморальних взаємовідносин.



Таблиця

## Особливості вегетативного статусу дітей, хворих на синдром подразненого кишечника

Показники		СПК-3 (n=26)		СПК-Д (n=19)		СПК-М (n=9)		СПК-А (n=6)	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Вегетативний тонус	Симпатотонія	22,0	84,6	7,0	36,8	4,0	44,4	2,0	33,3
	Ейтонія	3,0	11,5	2,0	10,5	1,0	11,1	2,0	33,3
	Парасимпатотонія	1,0	3,8	10,0	52,6	4,0	44,4	2,0	33,3
Вегетативна реакція	Нормальна	6,0	23,1	8,0	42,1	2,0	22,2	1,0	16,7
	Підвищена	18,0	69,2	8,0	42,1	2,0	22,2	3,0	50,0
	Знижена	2,0	7,7	3,0	15,8	5,0	55,6	2,0	33,3
Вегетативне забезпечення	Нормальне	5,0	19,2	3,0	15,8	1,0	11,1	1,0	16,7
	Надмірне	19,0	73,1	11,0	57,9	5,0	55,6	3,0	50,0
	Знижене	2,0	7,7	5,0	26,3	3,0	33,3	2,0	33,3

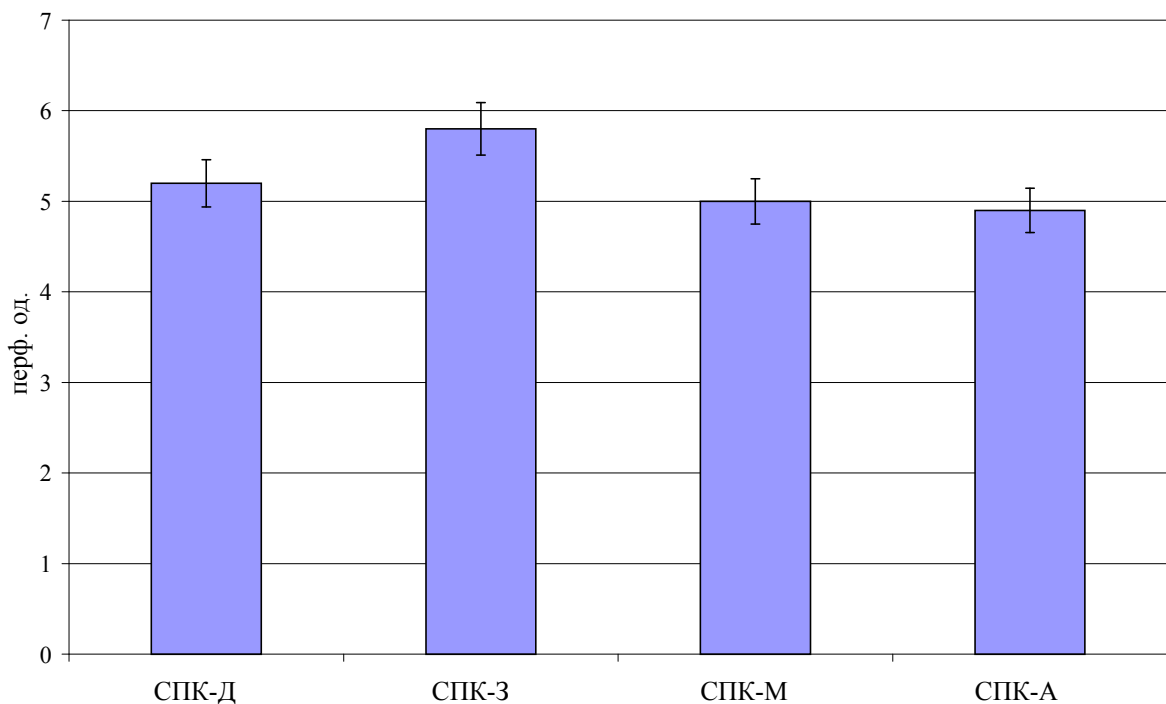


Рис. 1. Показники лазерної флоуметрії у пацієнтів з різними клінічними варіантами синдрому подразненого кишечника

Таким чином, існують певні підстави розглядати СПК як соматоформну дисфункцію ВНС нижньої частини ШКТ.

Цікаві дані одержані при дослідженні функціонального стану мікроциркуляції в судинах шкіри дітей, хворих на СПК із різним типом вегетативного забезпечення. При цьому найбільш виражене підвищення базального кровотоку відзначалося в пацієнтів із переважанням констипаційного синдрому ( $5,8 \pm 0,2$  перфузійних одиниць), тоді як при інших формах СПК ступінь ендотеліальної дисфункції мікросудин, проявом якої було подовження часових показників реактивної гіперемії та зниження амплітуди коливань кровотоку в ендотеліальному діапазоні при проведенні лазерної флоуметрії, було менш вираженим (рис. 1).

Слід також відзначити, що показник базального кровотоку тісно корелював із вираженістю симпатикотонії ( $r=0,73$ ) та рівнем вегетативної реактивності ( $r=0,68$ ).

Таким чином, синдром вегетативної дисфункції може виступати як важлива ланка патогенезу СПК, поглиблюючи розлади моторної функції. Отже, вегетативний статус та наявність синдрому вегетативної дисфункції можуть служити прогностичними показниками перебігу СПК.

До факторів, що визначають ризик загострення і частоту звернення по медичну допомогу, належать симпатичний тонус, перекручена вегетативна реактивність, недостатнє забезпечення діяльності та наявність вегетативної дисфункції. Синдром вегетативної дисфункції асоційований із високою інтенсивністю і високою частотою

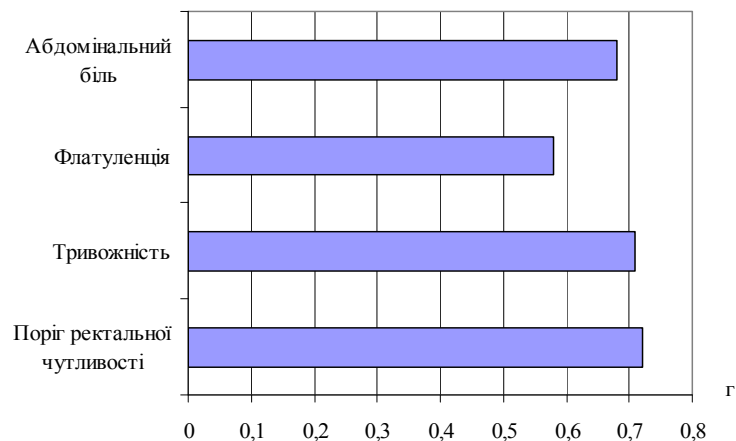


Рис. 2. Взаємозалежність кишкових та позакишкових проявів синдрому подразненого кишечника

абдомінального болю, відчуттям здуття, підвищеним рівнем тривожності, низьким порогом ректальної чутливості, особливо в осіб із вихідним симпатичним вегетативним тонусом і перекрученою симпатичною реактивністю. На рисунку 2 наведені значення коефіцієнтів кореляції зазначених клінічних проявів.

Висока інтенсивність і частота нападів абдомінального болю є асоційованою з нормальною вегетативною реактивністю і відхиленням вегетативного тону від стану ейтонії. Вираженість запорів є асоційованою із надмірною симпатичною реактивністю ( $r=0,82$ ,  $p<0,05$ ). До показників, асоційованих із частими загостреннями синдрому подразненого кишечника, відносяться симпатичний вегетативний тонус, перекручена симпатична реактивність і недостатнє вегетативне забезпечення діяльності.

### Висновки

1. Клінічні прояви синдрому подразненого кишечника в дітей є тісно взаємопов'язаними з синдромом вегетативної дисфункції.

2. У дітей із синдромом подразненого кишечника з переважанням запору відзначаються ознаки симпатикотонії та підвищена вегетативна реактивність при відносній слабкості ерготропних механізмів.

3. Серед пацієнтів із варіантом синдрому подразненого кишечника з переважанням діареї переважали особи з парасимпатикотонією (52,6 %) та нормальною або високою вегетативною реактивністю (84,2 %).

4. Вегетативний статус (тонус, реактивність і вегетативне забезпечення діяльності) взаємозалежний з основними клінічними проявами і з клінічним перебігом синдрому подразненого кишечника.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у визначенні особливостей регуляції моторної функції кишечника в дітей із синдромом подразненого кишечника при різних типах вегетативного забезпечення.

### Література

1. Вегетативные расстройства / Под ред. проф. Вейна А.М. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 752 с.
2. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей / под ред. проф. Н.П. Шабалова. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 736 с.
3. Наказ МОЗ України від 26.05.2010 № 438. [Електронний ресурс.] Режим доступу: [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua).
4. Справочник детского гастроэнтеролога / Под ред. проф. Денисовой М. Ф., проф. Шадрин О.Г. // Справочник врача «Детский гастроэнтеролог». – 2-е изд., перераб. и дополн. – К.: ООО «Доктор-Медиа», 2011. – 350 с.
5. Сучасні методи вивчення ендотеліальної дисфункції у дітей / Н.І. Гончаренко, І.С. Лук'янова, Б.А. Тарасюк [та ін.] // Перинатол. и педиатрия. – 2006. – № 1 (25). – С. 53-55.
6. Шадрин О.Г. Особливості вегетативного статусу у дітей з синдромом подразненого кишечника / О.Г. Шадрин // Перинатол. та педиатрія. – 2004. – № 1. – С. 48-50.
7. A global perspective on irritable bowel syndrome: a consensus statement of the World Gastroenterology Organisation Summit Task Force on irritable bowel syndrome / E.M. Quigley, H. Abdel-Hamid, G. Barbara [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 46 (5). – P. 356-366.
8. Autonomic nervous system function in young children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome / M. Jarrett, M. Heitkemper, D. Czyzewski [et al.] // J. Pain. – 2012. – Vol. 13 (5). – P. 477-484.
9. Camilleri M. Brain-gut axis: from basic understanding to treatment of IBS and related disorders / M. Camilleri, C. Di Lorenzo // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2012. – Vol. 54 (4). – P. 446-453.
10. Chiou E. Functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in children and adolescents / E. Chiou, S. Nurko // Therapy. – 2011. – May. – Vol. 8 (3). – P. 315-331.
11. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III / D.A. Drossman // Process. Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, № 5. – P. 1377-1390.
12. Prevalence and associated factors of functional gastrointestinal disorders and bowel habits in Chinese adolescents: a school-based study / H. Zhou, M. Yao, G.Y. Cheng [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2011. – Vol. 53 (2). – P. 168-173.
13. Shulman R.J. Does VSL#3 really improve symptoms in children with IBS? / Shulman R.J., Smith E.O. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2012. – Vol. 54 (1). – P. 109.

**ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА***Е.М. Платонова*

**Резюме.** Целью исследования была оценка состояния вегетативного обеспечения моторной функции кишечника у детей с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Показано, что у большинства пациентов с СРК типичные клинические манифестации сочетались с клиническими проявлениями вегетативной дисфункции. При этом у детей с СРК с преобладанием запоров (СРК-З) отмечались признаки симпатикотонии и повышенная вегетативная реактивность при относительной слабости эрготропных механизмов, а среди пациентов с вариантом СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) преобладали лица с парасимпатикотонией (52,6 %) и нормальной или высокой вегетативной реактивностью (84,2 %). В общей избиратели больных СПК преобладали лица (56,4 %) с повышенной вегетативной реактивностью. Доказано, что клинические проявления СРК у детей тесно взаимосвязаны с синдромом вегетативной дисфункции, а вегетативный статус (тонус, реактивность и вегетативное обеспечение деятельности) взаимосвязан с основными клиническими проявлениями и с клиническим течением СРК.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, вегетативная нервная система, диагностика.

**THE SPECIFIC CHARACTERISTICS OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN CHILDREN WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME***O.M. Platonova*

**Abstract.** The aim of the study was an assessment of vegetative maintenance of the intestinal motor function in children with irritable bowel syndrome (IBS). It is shown that in the majority of patients with IBS the typical clinical manifestations were associated with the clinical manifestations of an autonomic dysfunction. Thus, in children with IBS with the prevalence of constipation (IBS-C) symptoms of sympathicotony and increased autonomic reactivity as well as a relative weakness of the ergotropic mechanisms, were noted and among patients with the IBS variant with the prevalence of diarrhea (IBS-D) persons with parasympathicotony (52,6 %) and normal or high autonomic reactivity (84,2 %) predominated. A total sample of patients with IBS was dominated by persons (56,4 %) with a high autonomic reactivity. It has been corroborated that the clinical manifestations of IBS in children are closely interrelated with the syndrome of autonomic dysfunction, and the autonomic status (the tone, reactivity and vegetative provision of the activity) is interdependent correlated with the major clinical manifestations and the clinical course of IBS.

**Key words:** irritable bowel syndrome, autonomic nervous system, diagnostics

SE «The Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of The National Academy of Medical Sciences (NAMS) of Ukraine» (Kyiv)

Рецензент – проф. О.К. Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 65-69

Надійшла до редакції 08.06.2013 року

© О.М. Платонова, 2013

УДК 616-053.31-085.816.2-037-036.78

*Х.Б. Слівінська-Курчак***ФАКТОРИ ЛЕТАЛЬНОГО ПРОГНОЗУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ДИХАЛЬНИМИ РОЗЛАДАМИ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ПРОВЕДЕННЯ ПРОЛОНГОВАНОЇ ШТУЧНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме.** У статті наведений ретроспективний аналіз 380 історій хворіб новонароджених із дихальними розладами, які в неонатальному періоді перебували на пролонгованій штучній вентиляції легень. Із 380 новонароджених 61 дитина (16,1 %) померла в неонатальному періоді. За допомогою методу логістичної регресії встановлено, що ризик летального прогнозу в даних пацієнтів зростає за умови низького гестаційного віку, раннього початку ШВЛ із високими початковими пара-

метрами – парціальною часткою кисню в дихальній суміші і часом вдиху. Водночас цей ризик суттєво знижується при своєчасному введенні сурфактанта. Отримані результати дозволяють сформувати групи ризику і проводити превентивні заходи.

**Ключові слова:** летальність, фактори, новонароджені, штучна вентиляція легень.

**Вступ.** Захворювання новонароджених, що супроводжуються тяжкою дихальною недостатністю,

є однією з основних причин ранньої неонатальної смертності й актуальною проблемою пе-

© Х.Б. Слівінська-Курчак, 2013

ринатології [5]. Дихальна недостатність та потреба в респіраторній терапії — основна причина госпіталізації новонароджених у відділення реанімації. За даними літератури, близько 1 % всіх новонароджених та 40 % дітей відділення реанімації та інтенсивної терапії потребують респіраторної підтримки [1], одним із основних методів якої в новонароджених є штучна вентиляція легень (ШВЛ) [3]. Методики ШВЛ можуть бути різноманітними і визначаються досвідом, умінням лікаря та можливостями апаратури [5]. На сьогодні відомо понад 30 методик ШВЛ. Незважаючи на успіхи у виходженні новонароджених, яких вдалося досягти завдяки ШВЛ, за певних обставин метод може бути безпосередньою причиною або сприятливим фактором у виникненні ускладнень, а також збільшити смертність [6-8].

**Мета дослідження.** Визначити фактори летального прогнозу у новонароджених із дихальними розладами на пролонгованій ШВЛ.

**Матеріал і методи.** В основу дослідження взято ретроспективний аналіз 380 історій хворіб (о.ф. № 003/о) новонароджених, які перебували на лікуванні у Львівській міській дитячій клінічній лікарні (відділення реанімації та інтенсивної терапії новонароджених, патології новонароджених та недоношених дітей) і Львівській обласній клінічній лікарні (відділення патології недоношених новонароджених) та виписані у терміні 2006-2009рр. Для ретроспективного аналізу спрямовано відбирали історії хворіб новонароджених, які були на ШВЛ із приводу дихальних розладів (пневмонія, респіраторний дистрес-синдром (РДС), синдром аспірації меконія (САМ), асфіксія) понад три доби. В усіх немовлят прояви респіраторного дистресу спостерігалися від народження. Пацієнтам проводили ШВЛ за допомогою апаратів: VIP “BIRD”, VIP “Newport”, VIP “Inspiration”, “Leoni”, “Maquet”, “SLE 5000”, “Drager”. При вивченні історій хворіб звертали увагу на гестаційний вік, масу тіла дітей при народженні, оцінку за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилини, потребу в проведенні реанімаційних заходів у пологовій залі та їх обсяг, основне захворювання новонародженого, терміни початку і режими ШВЛ. Аналізували також початкові параметри ШВЛ: парціальна частка кисню в дихальній суміші (FiO<sub>2</sub>)%; потік (flow) л/хв; частота вентиляції /хв; піковий тиск вдиху (PIP), см вод.ст.; позитивний тиск наприкінці видиху (PEEP), см вод.ст.; середній тиск у дихальних шляхах (MAP); час вдиху (tin), с; індекс оксигенації (%). Із 380 новонароджених 61 дитина (1-ша група) померла в неонатальному періоді, 319 дітей (2-га група) виписані або переведені для продовження лікування в інші медичні заклади. У дітей першої групи середній гестаційний вік складав 28,4±4,53 тижня (21 – 41 тиждень), у дітей другої групи – 32,7±4,23 тижня (22 – 42 тижні). Маса тіла при народженні в досліджуваних групах відповідно складала 1292,8±864,26 г і 1949,6±892,93 г,

67,2 % дітей 1-ї групи і 62,7 % 2-ї групи становили хлопчики.

Статистична обробка даних проводилась із використанням стандартного пакета програм “Statistica 10.0” (“Statsoft Inc.”, США), програми “Microsoft Excel 2010” та SPSS 13,0 for Windows (Apache Software Foundation, USA). Нормальний розподіл вибірки визначали за допомогою критерію Шапіро-Вілкі. Значення представлені у вигляді вибіркового середнього (M) із вибірковою стандартною відхиленням (STD). Різницю між групами оцінювали з використанням Стюдента (t-критерій). Відмінності номінальних показників оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$ . Достовірними вважали результати з похибкою до 5 % (p<0,05). Проведений множинний логістичний регресійний аналіз.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Із 2670 новонароджених, які перебували на лікуванні у відділеннях реанімації новонароджених Львівської міської дитячої клінічної лікарні і Львівської обласної клінічної лікарні протягом 2006-2009 рр., 380 перебували на штучній вентиляції легень понад три доби з приводу дихальних розладів. Це становило 13,3 % у 2006 р., 18,5 % – у 2007 р., 11,1 % – у 2008 р. і 14,5 % – у 2009 р. У структурі первинних захворювань, що маніфестували синдромом дихальних розладів у новонароджених і визначали потребу в пролонгованій ШВЛ, РДС становив 44,5 %, асфіксія при народженні – 26,8 %, природжена пневмонія – 22,2 % і синдром аспірації меконія – 6,5 %. Із 380 новонароджених 61 дитина (16,1 %) померла в неонатальному періоді. Це відповідно становило: 16,4 % – у 2006 р., 18,6 % – у 2007 р., 20,7 % – у 2008 р. і 18,6 % – у 2009 р. З 01.01.2007 року Україна перейшла на критерії реєстрації перинатального періоду відповідно до рекомендацій ВООЗ, а саме реєстрація пологів з 22 повних тижнів вагітності, новонароджених дітей з ознаками живонародженості з гестаційним віком повних 22 тижні. Це зумовило збільшення кількості дітей з дуже малою масою тіла при народженні 500-1499 г [4] і ймовірно призвело до зростання летальності в новонароджених із дихальними розладами на ШВЛ у 2007 і 2008 роках. А тенденція до зниження летальності у 2009 році очевидно пов’язана з удосконаленням та активним впровадженням новітніх методик виходження новонароджених.

У процесі дослідження також встановлено, що новонароджені 1-ї групи мали вірогідно нижчий гестаційний вік та масу тіла при народженні порівняно з дітьми 2-ї групи (відповідно 28,4±4,53 тижня проти 32,7±4,23 тижня, t = 6,9, p = 0,000 та 1292,8±864,26 г проти 1949,6±892,93 г, t = 5,3, p = 0,000), що збігається з результатами попереднього нашого дослідження, під час якого встановлено, що виживання новонароджених на ШВЛ зростає зі збільшенням маси тіла при народженні і гестаційного віку [5]. Крім того, 56 дітей (91,8 %) 1-ї групи і 210 новонароджених

(65,8 %) 2-ї групи вимагали проведення реанімаційних заходів у пологовій залі відповідно до наказу МОЗ України № 312 від 08.06.07 р. ( $\chi^2 = 16,5$ ,  $df=1$ ,  $p=0,0001$ ). Новонароджені, які перебували на пролонгованій ШВЛ і померли в неонатальному періоді, мали вірогідно нижчу середню оцінку за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилини життя (відповідно  $3,6 \pm 1,72$  проти  $4,8 \pm 1,74$ ,  $t=4,9$ ,  $p=0,000001$ ;  $5,1 \pm 1,55$  проти  $5,8 \pm 1,38$ ,  $t=3,4$ ,  $p=0,0008$ ). Очевидно, що від ефективності реанімаційних заходів протягом перших 5 хвилин життя новонародженого залежить тяжкість дихальних розладів і потреба у тривалій ШВЛ із високими параметрами, що, у свою чергу, збільшує ризик виникнення вентилятор-асоційованих ускладнень і смерті.

При проведенні ШВЛ у 88,7 % випадків використовувався режим SIMV/PSV (синхронізованої переміжної примусової вентиляції з підтримкою тиском), у 5,8 % – IMV (переміжної примусової вентиляції), 1,8 % – CMV (безперервної примусової вентиляції), 1,1 % – PCV (тисконтрольованої вентиляції) та в одному випадку – HFOV (високочастотну осциляторну вентиляцію легень). Оцінюючи вік новонароджених (у годинах) на момент початку ШВЛ, ми з'ясували, що в перші 12 годин життя вентиляцію розпочато в усіх дітей 1-ї групи і 257 (80,6 %) – 2-ї групи ( $\chi^2 = 14,2$ ,  $df=1$ ,  $p=0,0002$ ). Аналізуючи початкові параметри ШВЛ, ми також визначили, що вентиляцію розпочато з  $FiO_2$  100% у 14 новонароджених (38,6 %) 1-ї групи і 76 (31,3 %) – 2-ї; середній потік вентиляції і час вдиху були істотно вищими в дітей 1-ї групи (відповідно  $9,20 \pm 1,21$  л/хв проти  $8,5 \pm 2,07$  л/хв,  $t=2,6$ ,  $p=0,009$  та  $0,43 \pm 0,03$  с проти  $0,41 \pm 0,04$  с,  $t=4,1$ ,  $p=0,00005$ ). Крім того, 13 дітей (21,3 %) 1-ї групи і 75 дітей (23,5 %) 2-ї групи отримували екзогенний сурфактант. Середня тривалість ШВЛ була вірогідно вищою в новонароджених, які перебували на пролонгованій ШВЛ і померли в неонатальному періоді ( $17,6 \pm 8,70$  доби проти  $9,6 \pm 8,70$  доби,  $t=5,3$ ,  $p=0,00000$ ).

На підставі викладених вище даних нами відібрано 16 факторів, які могли б впливати на розвиток смерті в даній категорії пацієнтів: гестаційний вік, маса тіла при народженні, вік дитини на момент початку ШВЛ, парціальна частка кисню в дихальній суміші; потік; частота вентиляції; піковий тиск вдиху; позитивний тиск наприкінці видиху; середній тиск у дихальних шляхах; час вдиху; тривалість ШВЛ, індекс оксигенації, антенатальне призначення стероїдів, постнатальне уведення екзогенного сурфактанта. У подальшому було виокремлено п'ять факторів, які при поєднаній дії мають достовірний вплив на летальний вихід випадку і визначено для них коефіцієнти регресії.

Проведений аналіз дозволяє стверджувати, що низький гестаційний вік ( $\beta=-0,246$ ), ранній початок ШВЛ ( $\beta=-1,982$ ) із високими початковими параметрами –  $FiO_2$  ( $\beta=0,008$ );  $t_{in}$  ( $\beta=22,367$ ) збільшують ризик летального прогнозу в новонароджених на пролонгованій ШВЛ. Водночас ризик знижується за умови уведення екзогенного сурфактанта ( $\beta=-1,488$ ). Достовірність обчислених коефіцієнтів перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі – за допомогою ксі-квадрата, значення якого 112,78 вказує на те, що модель є достовірною, з вірогідністю похибки менше 0,1 % ( $p<0,001$ ).

### Висновки

1. Ризик смерті в новонароджених із дихальними розладами на пролонгованій штучній вентиляції легень зростає за умови низького гестаційного віку, раннього початку штучної вентиляції легень із високими початковими параметрами ( $FiO_2$ ,  $t_{in}$ ).

2. Уведення екзогенного сурфактанта суттєво знижує ризик смерті в новонароджених на пролонгованій штучній вентиляції легень.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначити зв'язок між імунним (цитокіни), вітамінним (вітамін А і Е) і мікроелементним (цинк, селен) статусом новонароджених із дихальними розладами, які потребують проведення ШВЛ та станом їхнього здоров'я в ранньому віці.

### Література

1. Белебезьєв Г.І. Сучасні можливості штучної вентиляції легень в інтенсивній терапії недоношених новонароджених / Г.І. Белебезьєв, О.Є. Окунева // Біль, знеболення і інтенсивна терапія. – 2009. – № 1. – С. 65-69.
2. Слівінська-Курчак Х.Б. Вентилятор-асоційовані ускладнення у новонароджених / Х.Б. Слівінська-Курчак // Современная педиатрия. – 2013. – № 2. – С. 58-61.
3. Сучасний стан та перспективи респіраторної терапії в інтенсивній неонатології / О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов, О.В. Корнійчук [та ін.] // Здоров'є ребенка. – 2007. – № 4 (7). – С. 106-111.
4. Шунько Є.Є. Організація неонатальної, хірургічної та перинатальної допомоги в Україні. Досвід країн зарубіжжя / Є.Є. Шунько // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 10-16.
5. Современние технологии искусственной вентиляции легких в педиатрии / С.С. Киреев, В.Г. Сергиенко, А.А. Чалов [и др.] // Запорож. мед. ж. – 2005. – № 5 (32). – С. 89-91.
6. Hany Aly. Ventilation without tracheal intubation / Hany Aly // Pediatrics. – 2009. – № 124. – P. 786-789.
7. Miller J. Davin. Pulmonary complications of mechanical ventilation in neonates / J. Davin Miller, Waldemar A. Carlo // Clin. Perinatol. – 2010. – № 35. – P. 273-281.
8. Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury : a critical review of literature / F. J. J. Halbertsma, M. Vaneker, G. J. Sheffer [et al.] // The Netherlands J. of Medicine. – 2005. – № 10. – P. 382-391.

## ФАКТОРЫ ЛЕТАЛЬНОГО ПРОГНОЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ, ТРЕБУЮЩИХ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

*К.Б. Сливинская-Курчак*

**Резюме.** В статье приведен ретроспективный анализ 380 историй болезней новорожденных с дыхательными расстройствами, которые в неонатальном периоде находились на пролонгированной искусственной вентиляции легких. Из 380 новорожденных 61 ребенок (16,1%) умер в неонатальном периоде. С помощью метода логистической регрессии установлено, что риск летального прогноза у данных пациентов возрастает при низком гестационном возрасте, раннем начале ИВЛ с высокими начальными параметрами - парциальная доля кислорода в дыхательной смеси и время вдоха. Вместе с тем этот риск существенно снижается при своевременном введении сурфактанта. Полученные результаты позволяют сформировать группы риска и проводить превентивные мероприятия.

**Ключевые слова:** летальность, факторы, новорожденные, искусственная вентиляция легких.

## FACTORS OF FATAL PROGNOSIS IN NEWBORNS WITH RESPIRATORY DISORDERS, REQUIRING PROLONGED MECHANICAL LUNG VENTILATION

*Kh.B. Slivins'ka-Kurchak*

**Abstract.** The paper presents a retrospective analysis of 380 case records of newborns with respiratory disorders, who were on a prolonged mechanical lung ventilation (MLV) in the neonatal period. Out of 380 infants 61 children (16.1%) died in the neonatal period. With the use of the logistic regression method we have established that the risk of fatal prognosis in these patients increases with a low gestational age, an early initiation of mechanical ventilation with high initial parameters – a partial fraction of inspired oxygen in the mixture and the time of inspiration. However, this risk is substantially reduced with a timely introduction of the surfactant. These results enable us to form a group of risk and implement preventive measures.

**Key words:** case fatality rate, factors, newborns, mechanical lung ventilation.

Danylo Halytsky National Medical University (L'viv)

Рецензент – проф. Ю.Д. Годованець

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 69-72

Надійшла до редакції 14.06.2013 року

© Х.Б. Слівінська-Курчак, 2013

УДК 616.314.9-002-053.4/.5-06:616.248]-036

*Н.І. Смоляр, С.Є. Лещук*

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КАРІЕСУ ТИМЧАСОВИХ ЗУБІВ У ДІТЕЙ ІЗ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Резюме.** Обстежено 262 дитини з бронхіальною астмою віком від 3 до 12 років. Встановлено поширеність карієсу тимчасових зубів, що становить  $74,49 \pm 8,12$  % при інтенсивності  $3,52 \pm 0,52$ . На одну дитину з бронхіальною астмою припадає, у середньому,

$2,94 \pm 0,18$  каріозних та  $0,54 \pm 0,08$  пломбованих тимчасових зубів.

**Ключові слова:** карієс тимчасових зубів, діти, бронхіальна астма.

**Вступ.** Захворюваність карієсом тимчасових зубів у дітей залишається в центрі уваги стоматологічної науки та практичної медицини, незважаючи на наявність значного арсеналу засобів профілактики [9]. Розповсюдженість та інтенсивність карієсу залежить від екологічних і біогеохімічних особливостей навколишнього середовища, соціально-економічних умов проживання населення, якості харчування, рівня освіти батьків, організації первинної профілактики [2].

Оскільки організм дитини є єдиною цілісною системою, існує тісний взаємозв'язок між захворю-

ваннями внутрішніх органів і систем та патологією ротової порожнини [5]. Численними дослідженнями доведено вплив багатьох захворювань органів та систем на стан порожнини рота та розвиток основних стоматологічних хвороб у всіх вікових групах дітей. Так, у дітей із гемобластозами поширеність карієсу тимчасових зубів становить  $96,82 \pm 1,56$  %, а інтенсивність –  $4,26 \pm 0,33$  зуба [8]. При захворюваннях органів дихання найвищий показник розповсюдженості карієсу тимчасових зубів визначається у 8-річних дітей і становить  $92,5 \pm 4,22$  %, при інтенсивності –  $3,1 \pm 0,19$  [4].

© Н.І. Смоляр, С.Є. Лещук, 2013

Серед соматичної патології дітей вагоме місце посідає бронхіальна астма, що належить до найбільш поширених алергологічних захворювань дитячого віку. Епідеміологічні дослідження стверджують, що поширеність бронхіальної астми серед дитячого населення у світі становить від 1 до 18 % [10].

Розповсюдженість карієсу постійних зубів у дітей із бронхіальною астмою становить 88-89 % [1]. За даними Забеліної Н.А.[3], у дітей з алергічними захворюваннями спостерігається зниження мінералізувального потенціалу ротової рідини, і відзначається низький ступінь резистентності до карієсу. Встановлено, що каріозний процес у таких пацієнтів набуває несприятливого перебігу, а його інтенсивність залежить від тяжкості основного захворювання [6, 11].

**Мета дослідження.** Вивчити ураженість карієсом тимчасових зубів у дітей із бронхіальною астмою, з метою розпрацювання карієспрофілактичних заходів.

**Матеріал і методи.** Для вивчення поширеності та інтенсивності карієсу тимчасових зубів у дітей із бронхіальною астмою обстежено 262 дитини віком від 3 до 12 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівському міському алергологічному центрі. Контрольну групу склали 343 соматично здорових дитини. Результати обстеження вносили в розрацьовані карти згідно з рекомендаціями ВООЗ. Ступінь ураженості карієсом тимчасових зубів визначали за індексом розповсюдженості, яку виражали у відсотках та інтенсивності за індексом «кп». Результати опрацьовані статистично з використанням критерію Стьюдента [7].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Карієс тимчасових зубів у дітей із бронхіальною астмою в середньому діагностовано в 74,49±8,12 % обстежених дітей при інтенсивності 3,52±0,52, тоді

як у контрольній групі розповсюдженість карієсу в середньому становить 65,72±7,12 % при інтенсивності 3,08±0,45 ( $p>0,05$ ).

Аналізуючи інтенсивність карієсу в дітей із бронхіальною астмою, слід зазначити, що достовірність різниці визначається між основною та контрольною групою в дітей 9-річного віку, де  $k_p=4,62\pm 0,58$  та відповідно  $k_p=3,15\pm 0,36$  ( $p<0,05$ ), та в дітей 12-річного віку, де  $k_p=1,74\pm 0,49$  та відповідно  $k_p=1,11\pm 0,41$  ( $p<0,05$ ). В інших вікових групах не виявлено достовірної різниці ураженості карієсом між основною та контрольною групами, хоча, як бачимо з таблиці 1, дані показники переважають у дітей із бронхіальною астмою.

У віковому аспекті спостерігається поступове зростання розповсюдженості карієсу з 46,15±9,77 % у 3-річних дітей до 88,4±6,28 % у 6-річних дітей ( $p<0,001$ ) та відповідно інтенсивності карієсу зубів з 1,27±0,37 до 4,77±0,65 ( $p<0,001$ ). Надалі розповсюдженість карієсу утримується в межах із 84,62±7,07 % при інтенсивності 4,81±0,49 у 7-річних дітей до 80,77%±7,73 % при інтенсивності 4,58±0,59 у 9-річних дітей.

У 10-річних дітей розповсюдженість знижується до 79,31±8,96 %, а в 12-річних дітей становить – 52,17±10,42 % ( $p<0,05$ ), при інтенсивності 2,59±0,42 та 1,74±0,49 ( $p>0,05$ ), ймовірно, внаслідок фізіологічної зміни зубів.

Характеризуючи структуру інтенсивності карієсу тимчасових зубів у дітей основної і контрольної групи (табл. 2), слід зазначити, що на одну дитину із бронхіальною астмою припадає, у середньому, 2,94±0,18 каріозного тимчасового зуба, а в контрольній групі – 2,11±0,36, ( $p>0,05$ ). Якість ефективної санації ротової порожнини характеризують показники пломбованих та вида-

Таблиця 1

Розповсюдженість та інтенсивність карієсу тимчасових зубів у обстежених дітей

Вік у роках	розповсюдженість (в%)		p1	кп основна група	кп контрольна група	p2
	основна група	контрольна група				
3	46,15±9,77*	36,67±8,79*	>0,05	1,27±0,37*	1,41±0,36*	>0,05
4	80,77±7,73	61,53±9,63	>0,05	3,81±0,74	3,46±0,58	>0,05
5	84,64±7,08	79,25±5,57	>0,05	4,73±0,55	4,63±0,51	>0,05
6	88,40±6,28*	87,23±4,86*	>0,05	4,77±0,65*	4,74±0,53*	>0,05
7	84,62±7,07	88,46±6,26	>0,05	4,81±0,49	4,88±0,54	>0,05
8	85,19±6,84	93,10±4,07	>0,05	4,85±0,51	4,45±0,49	>0,05
9	80,77 ±7,73	86,36±5,01	>0,05	4,62±0,58	3,15±0,36	<0,05
10	79,31±8,96	55,55±9,56	>0,05	2,59±0,42	1,71±0,38	>0,05
11	62,96±9,29	38,23±8,33	>0,05	2,04±0,44	1,12±0,33	>0,05
12	52,17±10,42	30,77±9,05	>0,05	1,74±0,49	1,11±0,41	<0,05
Середнє	74,49±8,12	65,72±7,12	>0,05	3,52±0,52	3,08±0,45	>0,05
p3	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	

Примітка. p 1, p 2 – достовірність різниці між основною та контрольною групами за показниками розповсюдженості та інтенсивності «кп» карієсу тимчасових зубів, p \*3 – достовірність різниці показників за віком



Таблиця 2

## Структура індексу кп в обстежених дітей

Вік у роках	к		р1	п		р 2
	Основна	контроль		Основна	Контроль	
3	1,19±0,37*	1,4±0,36*	>0,05	0,07±0,07*	0	
4	3,42±0,66	2,85±0,48	>0,05	0,38±0,27	0,73±0,24*	>0,05
5	4,12±0,62	3,23±0,41	>0,05	0,62±0,27	1,36±0,25	<0,05
6	4,31±0,64	3,72±0,54	>0,05	0,46±0,19	1,02±0,26	>0,05
7	3,88±0,49	3,92±0,49*	>0,05	0,92±0,25	0,96±0,23	>0,05
8	4,52±0,49*	2,97±0,49	<0,05	0,33±0,13	1,48 ±0,37*	<0,05
9	4,04±0,59	2,41±0,36	<0,05	0,58±0,21	0,75±0,19	>0,05
10	1,55±0,38	1,03±0,21	<0,05	1,03±0,23*	0,66±0,21	>0,05
11	1,67±0,44	0,47±0,14	<0,05	0,37±0,13	0,71±0,24	>0,05
12	1,22±0,41*	0,41±0,15*	<0,05	0,61±0,26*	0,70±0,35*	>0,05
сер.	2,94±0,18	2,21±0,36	>0,05	0,54±0,08	0,83±0,26	>0,05
р3	p<0,001 p<0,001	p<0,001 p<0,001		p<0,001 p>0,05	p>0,05 p>0,05	

Примітка. р1, р2 – достовірність різниці між основною та контрольною групою за показником «к», «п». р\*3 – достовірність різниці показників за віком

лених зубів. Тому їх аналіз має практичне значення. Так, на одну дитину з бронхіальною астмою, у середньому, припадає 0,54±0,08 запломбованого тимчасового зуба, а в дітей контрольної групи аналогічний показник становив 0,89±0,23, що свідчить про незначно вищий рівень санації в контрольній групі ніж в основній (р>0,05). З віком спостерігається збільшення кількості каріозних зубів у обох групах: в основній групі з 1,19±0,37 до 4,52±0,49, (р<0,001), та в контрольній – від 1,4±0,36 до 3,92±0,49, 4,13(р<0,001). У подальшому зменшується кількість каріозних зубів: в основній групі з 4,52±0,49 до 1,22±0,41, (р<0,001), та в контрольній групі з 3,92±0,49 до 0,41±0,15, (р<0,001), внаслідок фізіологічної заміни зубів. Така ж тенденція спостерігається щодо кількості пломбованих зубів: поступове зростання з віком у дітей основної групи від 0,07±0,07 до 1,03±0,23(р<0,001), а в дітей контрольної групи з 0,73±0,24 до 1,48±0,37 (р>0,05), та поступове зниження з 1,03±0,23 до 0,61±0,26 (р>0,05) у дітей основної, та з 1,48±0,37 до 0,70±0,35 (р>0,05) у дітей контрольної групи. Передчасно видалених тимчасових зубів ми не враховували.

### Висновок

У дітей із бронхіальною астмою визначаються високі показники розповсюдженості 74,49±8,12 % та інтенсивності кп=3,52±0,52 карієсу тимчасових зубів. Це спонукає нас до подальшого, більш детального вивчення гомеостазу ротової порожнини дітей, що хворіють на бронхіальну астму, з метою розпрацювання індивідуальних програм профілактики карієсу зубів, з урахуванням ступеня тяжкості основного захворювання та ураженості карієсом зубів.

### Література

- Алескерова С.М. Состояние твердых тканей зубов у больных бронхиальной астмой / С.М. Алескерова // Вісн. пробл. біол. і мед. – 2011. – Вип. 2. – Т. 3 (86). – С. 224-227.
- Антипкін Ю.Г. Стан здоров'я дітей в умовах різних екологічних чинників / Ю.Г. Антипкін // Мистецтво лікування. – 2005. – № 2. – С. 16-23.
- Забелина Н.А. Скорость слюноотделения и некоторые параметры ротовой жидкости у детей, больных аллергодерматозами / Н.А. Забелина // Соврем. стоматол. – 2000. – № 1. – С. 32-34.
- Каськова Л.Ф. Показники карієсу в дітей із хворобами дихання / Л.Ф. Каськова, С.Г. Тюгашкіна // Укр. стоматол. альманах. – 2009. – № 6. – С. 70-72.
- Кузник Н.Б. Стоматологічний статус дітей з супутньою патологією / Н.Б. Кузник, О.І. Годованець // Бук. мед. вісник. – 2010. – Т. 14, № 1 (53). – С. 45-47.
- Мачулина Н.А. Клиническая картина и методы диагностики изменений органов полости рта у детей с респираторными аллергиями: автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук: спец.14.01.21 «Стоматология» / Н.А. Мачулина. – Пермь, 2001. – 20 с.
- Методичні рекомендації по статистичній обробці / Н.І. Смоляр, Я.М. Федорів, Л.М. Завойко [та ін.]. – Львів, 1995. – С. 17.
- Чухрай Н.Л. Обгрунтування профілактики карієсу зубів у дітей з гемобластозами: автореф. дис. на здоб. наук. ступ. канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматология» / Н.Л. Чухрай. – Львів, 2006. – 15 с.
- Хоменко Л.О. Стоматологічне здоров'я дітей України, реальність, перспектива / Л.О. Хоменко // Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця: наук.-практ. конф. [«Стоматологічне здоров'я – дітям України»], 28-29 вересня 2007 р. – К., 2007. – С. 11-14.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention (update 2008) // NHBI/ WHO Workshop Report. – 2008. – 92 p.
- Reddy D.K. Dental caries status of children with bronchial asthma / D.K. Reddy, A.M. Hege, A.K. Munshi // J. Clin. Pediatr. Dent. – 2003. – Vol. 27, № 3. – P. 293-295.



**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ КАРИЕСА ВРЕМЕННЫХ ЗУБОВ  
У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ***Н.И. Смоляр, С.Е. Лещук*

**Резюме.** Обследовано 262 детей с бронхиальной астмой возрастом от 3 до 12 лет. Установлено распространённость кариеса временных зубов –  $74,49 \pm 8,12$  % при интенсивности  $3,52 \pm 0,52$ . На одного ребенка с бронхиальной астмой приходится, в среднем,  $2,94 \pm 0,18$  кариозных и  $0,54 \pm 0,08$  пломбированных временного зуба.

**Ключевые слова:** кариес молочных зубов, дети, бронхиальная астма.

**FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF CARIES OF PRIMARY TEETH  
IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA***N.I. Smolar, S.Ye. Leshchuk*

**Abstract.** The authors have examined 262 children with bronchial asthma aged 3 to 12 years. The prevalence of dental caries of the primary teeth has been established, constituting  $74,49 \pm 8,12$  % with the intensity of  $3,52 \pm 0,52$ . It has been determined that  $2,94 \pm 0,18$  carious and  $0,54 \pm 0,08$  filled primary teeth fall on one child on the average.

**Key words:** caries of primary teeth, children, bronchial asthma.

Danylo Halytskyi National Medical University (Lviv)

Рецензент – доц. О.І. Годованець

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 72-75

Надійшла до редакції 31.05.2013 року

© Н.І. Смоляр, С.Е. Лещук, 2013

УДК 616.33-002.44-071-053.2

*Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, Н.О. Попелюк, М.Г. Гінгуляк***КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ В ДІТЕЙ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Проведено дослідження особливостей клінічного перебігу виразкової хвороби в дітей віком 7-18 років. Встановлено провідні синдроми виразкової хвороби: больовий (92,7 %), диспепсичний (78,7 %), хронічної неспецифічної інтоксикації та вегетосудинної дисфункції (67,3 %). Виявлено гетерогенність

больового синдрому в дітей, хворих на виразкову хворобу.

**Ключові слова:** діти, виразкова хвороба, клінічний перебіг.

**Вступ.** При виразковій хворобі характер і ступінь вираженості порушень патогенетичних ланок захворювання в дітей можуть бути найрізноманітніші, що зумовлює особливості клінічних проявів хвороби. У зв'язку з цим були природні спроби клініцистів виділити відповідні варіанти, типи перебігу захворювання, які потребують різноманітних підходів до лікування та профілактики виразкової хвороби [3]. Основні клінічні ознаки виразкової хвороби вирізняються локалізацією виразки, супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту (грижа стравохідної щілини діафрагми, віком, соматичними захворюваннями, ступенем порушення обмінних процесів, рівнем секреції шлункового соку [5]. Все це зумовлює особливості клінічних проявів захворювання, нерідко й атипові прояви виразкової хвороби, наприклад, безбольовий перебіг хвороби, перевага в клінічній картині диспепсичних скарг, кишкових порушень

(частіше запорів), зниження маси тіла, астеноневротичний синдром тощо [4]. Провідне значення клінічних ознак у діагностиці захворювання зумовило необхідність більш глибокого аналізу найбільш специфічних симптомів патології.

**Мета дослідження.** Охарактеризувати особливості клінічного перебігу виразкової хвороби в дітей.

**Матеріал і методи.** Під спостереженням знаходилося 150 дітей, хворих на виразкову хворобу віком 7-18 років, яким проводилося комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження. При проведенні клінічного дослідження особливу увагу приділяли вивченню таких ознак: початкові симптоми та термін їх появи, локалізація виразки, показники кислотності шлункового соку, тривалість захворювання, сезонність загострень, гострота та тривалість рецидивів захворювання.

Результати дослідження статистично оброблені за допомогою пакетів комп'ютерних про-

© Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, Н.О. Попелюк, М.Г. Гінгуляк, 2013

грам "STATISTICA" for Windows 8.0.0. (SPSS I.N.C.; 1989-1997), "STATISTICA V.6.0" (Stat Soft Inc; 1984-1996). Використані статистичні модулі «Основи статистики», «Кореляційний аналіз». Вірогідність відмінності між відносними величинами визначалася методом кутового перетворення Фішера «Рф».

**Результати дослідження та їх обговорення.** Як свідчить ретельний аналіз суб'єктивних та об'єктивних проявів залучених нами до обсте-

ження дітей, виразкова хвороба (ВХ) характеризується такими провідними синдромами: больовий (92,7±1,3 %), диспепсичний (78,7±3,2 %) та неспецифічної інтоксикації і вегето-судинної дисфункції (67,3±2,6 %). Аналогічна частота виявлення основних ознак ВХ спостерігалася в дітей вікових підгруп 7-11 та 12-18 років (р>0,05). Варто зауважити, що як за даними літератури [1], так і за нашими дослідженнями, вірогідно частіше больовий синдром діагностувався серед дітей

Таблиця

## Характеристика больового синдрому в дітей із виразковою хворобою

Ознаки	Діти, хворі на ВХ (n=139)			
	7-11 років (n=32)		12-18 років (n=107)	
	Абс.	М±m,%	Абс.	М±m,%
Відсутні	6	15,8±4,1	5	4,5±2,7
Локалізація				
Пілородуоденальна ділянка	5	15,6±3,9	51	47,7±8,3*
Пілородуоденальна ділянка та епігастрій	1	3,1±1,6	7	6,5±2,8
Пілородуоденальна ділянка та навколорупкова ділянка	17	53,2±7,9	15	14,0±3,3*
Пілородуоденальна ділянка та праве підребер'я	5	15,6±3,9	26	24,3±7,5*
Пілородуоденальна ділянка та ліве підребер'я	1	3,1±1,6	3	2,8±0,9
Не визначена (дифузна)	3	9,4±3,9	5	4,7±2,6
Характер				
Ниючий, тупий	17	53,1±7,9	80	74,8±12,8*
Переймоподібний	6	18,8±4,7	11	10,3±5,9
Колючий, пекучий	5	15,6±3,8	10	9,3±3,2
Не могли охарактеризувати болю	4	12,5±3,6	6	5,6±2,4
Інтенсивність				
Слабка	7	21,9±3,8	21	19,6±2,8
Помірна	13	40,6±4,2	44	41,1±3,9
Сильна	12	37,5±3,8	42	39,3±4,1
Час появи				
Натще	4	12,5±3,1	15	14,0±3,7
„Голодний” і нічний біль	1	3,1±1,2	14	13,1±3,1
Через 1-1,5 години після їжі	10	31,2±4,8	18	16,8±5,7
Натще і через 1-1,5 год після їжі	15	46,9±6,2	46	43,0±8,2
Не пов'язаний із прийомом їжі	2	6,3±2,9	14	13,1±3,4
Частота появи				
Щодня	11	34,4±4,8	85	79,4±11,2*
Декілька разів на тиждень	18	56,2±6,9	17	15,9±2,1*
Рідше одного разу на тиждень	3	9,4±2,7	5	4,7±1,9
Тривалість				
До 30 хвилин	14	56,3±8,9	6	5,6±2,1
Більше 30 хвилин	18	43,7±7,6	101	94,4±10,3*
Фактори, що полегшують біль				
Прийом їжі	19	59,4±6,2	54	50,5±5,4
Прийом антисекреторних засобів	4	12,5±1,9	44	41,1±3,8*
Самостійно	9	28,1±4,1	9	8,4±2,1*

Примітка. \* – різниця вірогідна щодо показників у дітей вікової підгрупи 7-11 років (р<0,05)

вікової підгрупи 12-18 років ( $95,5 \pm 2,4$  %) щодо його частоти в дітей 7-11 років ( $84,2 \pm 2,6$  %,  $\varphi=2,12$ ,  $p<0,05$ ), тоді як диспепсичний синдром та синдром неспецифічної інтоксикації і вегето-судинної дисфункції у підгрупах дітей 7-11 років та 12-18 років траплялися майже з однаковою частотою ( $78,9 \pm 2,1$  % та  $78,6 \pm 2,4$  % відповідно,  $\varphi=1,13$ ,  $p>0,05$  і  $65,8 \pm 2,6$  % та  $67,9 \pm 2,8$  % відповідно,  $\varphi=1,11$ ,  $p>0,05$ ). Статеві різниці в частоті больового, диспепсичного синдромів та неспецифічної інтоксикації і вегето-судинної дисфункції не характерна [2]. Як у хлопчиків, так і в дівчаток вірогідно частіше визначався больовий синдром ( $92,7 \pm 2,4$  % та  $92,6 \pm 2,2$  % відповідно,  $\varphi=1,11$ ,  $p>0,05$ ); синдром диспепсії ( $79,3 \pm 2,5$  % та  $77,9 \pm 2,3$  % відповідно,  $\varphi=1,14$ ,  $p>0,05$ ), і неспецифічної інтоксикації і вегето-судинної дисфункції ( $65,4 \pm 2,1$  % та  $69,1 \pm 2,2$  % відповідно,  $\varphi=1,12$ ,  $p>0,05$ ) траплялися з меншою частотою в осіб обох статей. У  $40,3 \pm 2,4$  % дітей біль локалізувався в пілородуоденальній ділянці та носив ізольований характер; у решти пацієнтів поєднувався з локалізацією в інших відділах живота. Так, у  $5,8 \pm 1,9$  % дітей біль поєднувався з локалізацією в епігастральній ділянці, у  $23,0 \pm 2,1$  % дітей – навколо пупка, у  $22,3 \pm 2,2$  % – у правому підребер'ї, у  $2,8 \pm 1,2$  % – у лівому підребер'ї. Локалізацію болю по всьому животу відзначали  $5,8 \pm 1,9$  % дітей. Отже, можна зазначити, що найбільш часто біль локалізується ізольовано в пілородуоденальній ділянці ( $\varphi=2,34$ ,  $p<0,05$ ) та в комбінації із навколупупковою ділянкою ( $\varphi=2,29$ ,  $p<0,05$ ) і правим підребер'ям ( $\varphi=2,34$ ,  $p<0,05$ ). Аналіз розподілу локалізації болю в дітей, хворих на ВХ, залежно від віку виявив певні відмінності (таб.). Статеві різниці в локалізації больового синдрому ( $\varphi=0,97$ ,  $p>0,05$ ) та залежності між локалізацією болю та тривалістю захворювання ( $r=0,11$ ,  $p>0,05$ ) не виявлено. Як свідчить аналіз характеру больового синдрому, проведений нами в загальній групі пацієнтів із больовим синдромом ( $n=139$ ) у переважній більшості дітей біль носив тупий, ниючий характер ( $69,8 \pm 8,5$  %), біль іншого характеру траплявся у  $30,2 \pm 4,9$  % дітей,  $\varphi=2,51$ ,  $p<0,05$ , серед них майже з однаковою частотою реєструвався пекучий ( $12,2 \pm 3,1$  %) та переймоподібний ( $10,8 \pm 3,2$  %) біль і лише  $7,2 \pm 2,8$  % дітей не могли охарактеризувати болю. Як у підгрупі дітей 7-11 років, так і у підгрупі 12-18 років вірогідно частіше біль носив ниючий характер ( $53,1 \pm 4,9$  % та  $74,8 \pm 2,8$  % відповідно), проте в старшій віковій підгрупі частота була вірогідно більшою ( $\varphi=2,18$ ,  $p<0,05$ ). Така ж закономірність спостерігалася і залежно від тривалості захворювання: ниючий характер болю відзначали у  $74,5 \pm 6,9$  % дітей із тривалістю захворювання до одного року, у  $79,0 \pm 7,2$  % дітей, що хворіють 1-3 роки ( $\varphi=1,01$ ,  $p>0,05$ ) та у  $92,6 \pm 6,8$  % дітей, що хворіють понад три роки ( $\varphi=1,02$ ,  $p>0,05$ ). Варто зауважити, що хлопчики у 2,3 раза частіше, ніж дівчатка скаржилися на біль переймоподібного характеру ( $\varphi=1,99$ ,  $p<0,01$ ).

Вірогідної різниці в характері болю в дітей залежно від наявності Н. рулогі не виявлено: біль ниючого характеру реєструвався у  $78,1 \pm 6,8$  %, переймоподібний – у  $21,8 \pm 2,9$  % ( $\varphi=2,46$ ,  $p<0,05$ ), тобто дещо вища його частота ніж у підгрупі дітей із Н. рулогі-неасоційованою ВХ ( $18,1 \pm 1,9$  %,  $\varphi=1,02$ ,  $p>0,05$ ).

Біль у животі в дітей із ВХ виникав щодня у  $69,1 \pm 8,3$  %, декілька разів на тиждень у  $25,2 \pm 7,9$  % ( $\varphi=2,12$ ,  $p<0,05$ ) та рідше одного разу на тиждень у  $5,7 \pm 4,4$  % ( $\varphi=2,93$ ,  $p<0,01$ ). Варто зазначити, що з віком частота появи болю збільшувалась ( $r=0,75$ ,  $p<0,01$ ): щоденний біль турбував дітей старшої вікової підгрупи вірогідно частіше, ніж молодшої ( $79,4 \pm 11,2$  % та  $34,4 \pm 4,8$  % відповідно,  $\varphi=1,46$ ,  $p<0,05$ ); тоді як у дітей 7-11 років частіше ніж у дітей 12-18 років діагностувався біль, який виникав декілька разів на тиждень ( $56,2 \pm 6,9$  % та  $15,9 \pm 2,1$  % відповідно,  $\varphi=1,31$ ,  $p<0,05$ ). Отже, проведений аналіз характеристики больового синдрому та вивчення його особливостей виявив гетерогенність больового синдрому в дітей із ВХ. Найбільш частими проявами диспепсичного синдрому були печія ( $64,4$  %), нудота ( $66,1$  %), схильність до запорів ( $57,6$  %), відрижка ( $44,9$  %) та неприємний присмак у роті: у  $35,6$  % – гіркий та у  $31,4$  % дітей – кислий. Симптоми шлункової та кишкової диспепсії не мали вірогідних відмінностей за статтю ( $\varphi=1,01$ ,  $p>0,05$ ). У частоті більшості симптомів шлункової диспепсії вірогідної різниці залежно від віку не виявлено ( $\varphi=1,08$ ,  $p>0,05$ ). Однак відмічено наростання симптому печії з віком ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ). Так, у дітей віком 7-11 років печію спостерігали у  $36,7 \pm 4,3$  % дітей, тоді як у дітей старшої вікової підгрупи – у  $60,2 \pm 9,2$  % ( $\varphi=1,23$ ,  $p<0,05$ ). Причому в старшій віковій категорії печія часто носила тривалий характер.

Блювання в обох вікових групах траплялося рідко, проте дещо частіше серед дітей віком 7-12 років ( $\varphi=1,02$ ,  $p>0,05$ ). Вірогідної різниці залежно від віку не виявлено й у частоті симптомів кишкової диспепсії ( $\varphi=1,08$ ,  $p>0,05$ ). Як у дітей 7-11 років, так і в дітей 12-18 років приблизно з однаковою частотою реєструвалися метеоризм ( $\varphi=1,03$ ,  $p>0,05$ ) та запори ( $\varphi=1,06$ ,  $p>0,05$ ) з незначним переважанням останніх у дітей старшої вікової підгрупи. Крім больового та диспепсичного синдромів у дітей відзначали наявність синдрому неспецифічної інтоксикації та вегето-судинної дисфункції. Виокремлено деякі особливості. Зокрема, основними скаргами дітей, хворих на ВХ, були головний біль –  $45,5$  %, що виникав переважно наприкінці дня; у  $63,4$  % хворих часто змінювався настрій;  $68,3$  % осіб вказували на швидку втомлюваність, роздратованість, загальну слабкість.

Синдром неспецифічної інтоксикації та вегето-судинної дисфункції траплявся практично з однаковою частотою серед дітей різних вікових підгруп ( $\varphi=1,03$ ,  $p>0,05$ ). Однак симптоми неспецифічної інтоксикації вірогідно частіше діагно-

тувалися в дітей віком 7-11 років ( $64,0 \pm 7,5$  %) щодо частоти в дітей 12-18 років ( $42,1 \pm 2,4$  %,  $\phi=1,93$ ,  $p<0,05$ ) та проявлялися загальною слабкістю і підвищеною втомлюваністю (88,0 %), сонливістю (44,0 %) та поганим сном (36,0 %). Відзначено, що з віком ознаки інтоксикаційного синдрому поступово зменшувалися, проте більш вираженими ставали ознаки вегето-судинної дисфункції. Отже, проведений порівняльний аналіз клінічної симптоматики ВХ у дітей дозволив сформулювати чітку уяву про особливості перебігу захворювання.

#### Висновок

Клінічна симптоматика виразкової хвороби в дітей багатогранна і характеризується наявністю трьох провідних синдромів (больового, диспепсичного та неспецифічної інтоксикації), вираженість яких залежить від розміру виразкового дефекту, ступеня активності запального процесу, інфікування *H. pylori*, порушення моторно-евакуаторної та кислотопродукувальної функцій, частоти рецидивування.

**Перспектива подальших досліджень.** Важливим та перспективним є подальше вивчення особливостей перебігу виразкової хвороби в дітей із визначенням різних клінічних варіантів патології для полегшення прогнозування перебігу та вибору тактики лікування.

#### Література

1. Александровский В.Д. Медико-социальные аспекты язвенной болезни в детей: Учебное пособие / В.Д. Александровский. – М.: Медицина, 2009. – 496 с.
2. Алексеенко В.Б. Социальное поведение детей с язвенной болезнью / В.Б. Алексеенко. – М.: “М.И.Ф”, 2006. – 29 с.
3. Сорокман Т.В. Особливості вегетативного гомеостазу в дітей, хворих на виразкову хворобу / Т.В. Сорокман, Л.Г. Паламар, У.Б. Пісік // Гал. лікар. вісн. – 2007. – № 2. – С. 23-25.
4. Сорокман Т.В. Якісь життя дітей, хворих на виразкову хворобу / Т.В. Сорокман, Л.Г. Паламар: матеріали 1 наук.-практ. конф. [«Наука: теорія та практика 2006»]. – Дніпропетровськ, 2006. – С. 17-18.
5. Chelimsky G. Peptic ulcer disease in children / G. Chelimsky, S. Czinn // *Pediatr. Rev.* – 2008. – Vol. 22, № 10. – P. 349-355.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

*Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, Н.А. Попелиук, Н.Г. Гингуляк*

**Резюме.** Проведено исследование особенностей клинического течения язвенной болезни у детей 7-18 лет. Установлено ведущие синдромы язвенной болезни: болевой (92,7 %), диспепсический (78,7 %), хронической неспецифической интоксикации и вегето-сосудистой дисфункции (67,3 %). Выявлено гетерогенность болевого синдрома у детей с язвенной болезнью.

**Ключевые слова:** дети, язвенная болезнь, клиническое течение.

## CLINICAL PECULIARITIES OF THE COURSE OF PEPTIC ULCER IN CHILDREN

*T.V. Sorokman, S.V. Sokolnyk, N.O. Popeliuk, N.G. Hinhuliak*

**Abstract.** A study of the characteristics of the clinical course of peptic ulcer in children aged 7-18 years has been performed. Leading syndromes of peptic ulcer have been established: pain (92,7 %), dyspeptic (78,7 %), chronic of nonspecific intoxication and vegetative-vascular dysfunction (67,3 %). We have revealed the heterogenic character of the pain syndromes in children with peptic ulcer disease.

**Key words:** children, peptic ulcer disease, clinical course.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.К. Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 75-78

Надійшла до редакції 11.06.2013 року

УДК 616.127-005.4-036.11-612.434'14-071-072.7

В.К. Тащук, О.С. Полянська, І.В. Бачинська, П.Р. Іванчук

**РЕЄСТР ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА В ПІВНІЧНІЙ БУКОВИНІ -  
МОТИВАЦІЯ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОГО РОЗПОДІЛУ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У роботі досліджено вміст вазопресину (Вп) у хворих на гострий інфаркт міокарда (ІМ) залежно від вікового аспекту, локалізації інфаркту міокарда та проявів серцевої недостатності (СН). Визначено, що на тлі антиішемічного лікування відбулося достовірне зменшення рівня Вп у групах старшого віку (більше 55 р.), переднього ІМ, тяжкої СН, гіпертензії, збереже-

ної скоротливості, зменшеного числа еритроцитів та збільшеного загального холестерину, зменшеної кількості лейкоцитів, гіпернатріємії, гіперглікемії, гіперфібриногенемії.

**Ключові слова:** гострий інфаркт міокарда, вазопресин, лікування.

**Вступ.** Вивчення нейропептидів та нейротрансмітерів продовжує залишатися надзвичайно актуальною проблемою сучасної медицини, у тому числі в певних ділянках організму (кишечник і мозок – субстанція Р, соматостатин), особливих і конкретних (мозок – кортистатин, орексин), з визначенням їх дії та медикаментозного впливу на рецептори глутаматергічних, ГАМКергічних, моноамінергічних або холінергічних систем, трансмембранних рецепторів, що є мішенню сучасної терапевтичної тактики, а з 1954 року з моменту синтезу вазопресину і визначення його вазоконстрикторної дії цей нейропептид посідає чільне місце у вивченні впливу за серцевої недостатності [1, 9].

Причиною підвищення смертності в пацієнтів із системною вазоконстрикцією при зменшенні фракції викиду лівого шлуночка в умовах вазопресинової вазоконстрикції вважають зростання аритмогенезу [3], а отже, дослідження такого нейротрансмітера при інфаркті міокарда (ІМ) є доцільним.

**Мета дослідження.** Оцінити роль і вміст вазопресину у хворих на гострий інфаркт міокарда залежно від вікового аспекту, локалізації інфаркту міокарда та проявів серцевої недостатності.

**Матеріал і методи.** Обстежено 43 хворих на гострий ІМ у динаміці гострого і віддаленого періодів спостереження (1-28-ма доби ІМ) з визначенням імуноферментним шляхом вмісту вазопресину (Вп) першого і другого обстеження.

**Результати дослідження та їх обговорення**  
Аналіз обстежених пацієнтів (для стандартизації показника Вп всі хворі були чоловічої статі) свідчив про стандартизований розподіл середнього віку  $53,95 \pm 1,16$  р., що однак дозволило розглянути розбіжності Вп у двох вікових групах ( $<55$  р.) з приблизно однаковою кількістю пацієнтів – група 1 ( $n=25$ ) віком  $48,80 \pm 0,96$  р. і група 2 ( $n=18$ ) віком  $61,11 \pm 0,97$  р. ( $p < 0,001$ ).

Слід зазначити, що на тлі проведеної антиішемічної терапії гострого ІМ згідно з клінічними протоколами, стандартами та нормативами надання медичної допомоги, згідно з Наказом МОЗ України від 03.07.2006 № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги

за спеціальністю „Кардіологія» [2] реєструється зменшення рівня Вп практично у всіх групах подальшого розподілу, що вивчено в представленому дослідженні (на рисунках представлені перші два показники, що характеризують групу в цілому – так, вміст Вп на виході складав  $2,12 \pm 0,046$  проти  $1,09 \pm 0,16$  пг/мл ( $p < 0,01$ ).

Подальші зіставлення проведено згідно з віковим розподілом, локалізацією ІМ, проявами СН, цілого ряду фактичних параметрів. Так, залежно від вікового розподілу ( $< 55$  р.  $\geq$ ), як наведено на рисунку 1, для групи 2 розбіжності Вп були достовірними.

У першому обстеженні (рис. 1) рівень Вп переважав в обох вікових групах, що складало  $2,08 \pm 0,35$  пг/мл для вихідного показника у віці менше 55 р. і Вп зменшувався до  $1,25 \pm 0,30$  пг/мл проти групи, що дорівнювала або була старшою 55 р., де вихідний Вп складав  $2,17 \pm 0,45$  пг/мл зі зменшенням наприкінці гострого періоду ІМ до  $0,91 \pm 0,09$  пг/мл ( $p < 0,02$ ).

Група, залежно від віку, була подібною згідно з імовірним розподілом на передній (для пацієнтів молодше 55 р., що складало  $60,00 \pm 9,79$  та  $55,56 \pm 11,71\%$  для старших 55 р.) і задній ІМ ( $40,00 \pm 9,79$  та  $44,44 \pm 11,71\%$  відповідно). А отже, наступному розподілу піддано рівень Вп у хворих на передній (58,14 % випадків) і задній (41,86 % випадків) ГІМ, як представлено на рисунку 2.

З'ясувалось (рис. 2), що розбіжність показника в пацієнтів із переднім ГІМ є більш вираженою, що складало  $2,28 \pm 0,38$  та в динаміці спостереження  $1,02 \pm 0,09$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) у зіставленні з хворими на задній ГІМ, де розбіжність не була достовірною ( $1,89 \pm 0,41$  та  $1,18 \pm 0,36$  пг/мл). У той же час зниження показника Вп було дещо більш вираженим у групі переднього ІМ проти заднього ІМ, хоча і не достовірно ( $1,02 \pm 0,09$  і  $1,18 \pm 0,36$  пг/мл), як наведено на рисунку 2.

Не було несподіваним і визначення в пацієнтів із переднім ІМ дещо більшої імовірності аритмогенезу ( $20,00 \pm 8,00$  проти  $5,55 \pm 5,39\%$ ), яка і не була достовірною.

Враховуючи роль Вп у розвитку серцевої недостатності (СН), не викликають необхідності

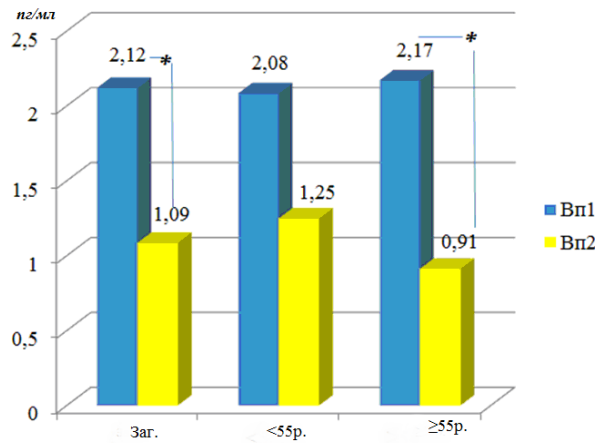


Рис. 1. Розподіл вазопресину (1-ша доба (Вп 1), 28-ма доба (Вп 2)) у пацієнтів, що перенесли ІМ, залежно від віку (<55р.≥)

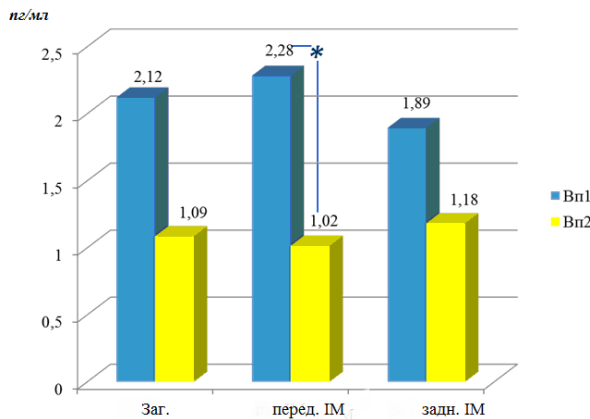


Рис. 2. Розподіл вазопресину (1-ша доба (Вп 1), 28-ма доба (Вп 2)) у пацієнтів, що перенесли ІМ, залежно від його локалізації (передній/задній)

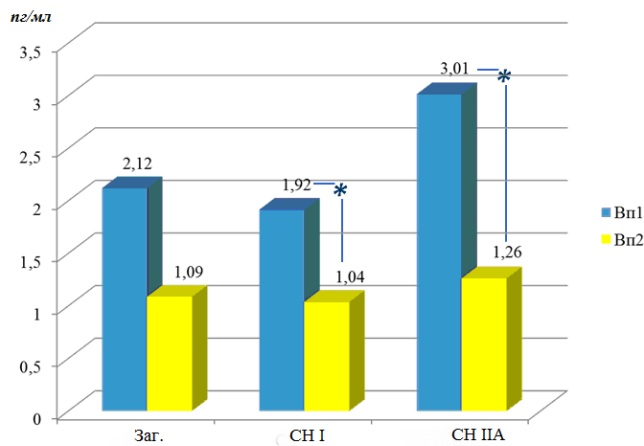


Рис. 3. Розподіл вазопресину (1-ша доба (Вп 1), 28-ма доба (Вп 2)) у пацієнтів, що перенесли ІМ, залежно від вираженості серцевої недостатності (СНІ/СНІА)

в поясненні спрямування розподілу рівня нейротрансмітера, що представлені на рисунку 3, залежно від стадійності проявів СН у групах СНІ (81,40 % випадків) і СНІА (18,60 % випадків).

Визначена тенденція до переважання Вп при СНІА проти хворих на СНІ (3,01±0,64 vs 1,92±0,30 пг/мл) при достовірному зменшенні на тлі лікування показника вмісту Вп у групі з про-

явами СНІ (1,92±0,30 та 1,04±0,20 пг/мл, p<0,02) та СНІА (3,01±0,64 та 1,26±0,18 пг/мл, p<0,02), як наведено на рисунку 3. Водночас розбіжності зниження Вп на тлі лікування не були достовірними, хоча і більш зниженими і групі СНІ (1,04±0,20 і 1,26±0,18 пг/мл).

У сучасній літературі гіпонатріємія визначена як концентрація в сироватці натрію <135

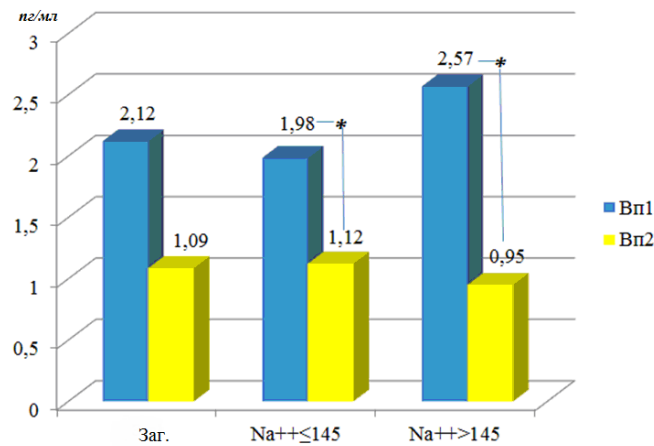


Рис. 4. Розподіл вазопресину (1-ша доба (Вп 1), 28-ма доба (Вп 2)) у пацієнтів, що перенесли ІМ, залежно від вмісту натрію крові ( $\le 145$  ммоль/л)

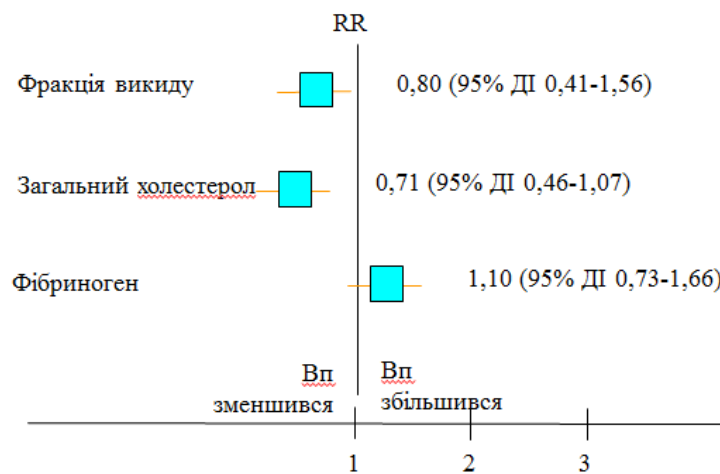


Рис. 5. Відносний ризик для вазопресину (1-ша доба (Вп 1), 28-ма доба (Вп 2)) у пацієнтів, що перенесли ІМ, порівняно з фракцією викиду, загальним холестерином і фібриногеном

ммоль/л, гіпернатріємія—як концентрація сироваткового натрію  $> 145$  ммоль/л [8]. Так, у швейцарському дослідженні власне оцінка вмісту натрію у 77847 пацієнтів, що надійшли у відділення невідкладної допомоги в період із 1 квітня 2008 року по 31 березня 2011 [5] свідчила, що кількість пацієнтів з гіпернатріємією ( $>145$  ммоль/л) становила 2% випадків, з гіпонатріємією ( $<135$  ммоль/л) - 10% випадків. У власному дослідженні пацієнти з гіпонатріємією ( $<135$  ммоль/л) становили 2,32% випадків (при цьому вміст  $Na^{++}$  дорівнював 132 ммоль/л, вихідного Вп - 0,98 пг/мл, Вп на лікуванні - 0,71 ммоль/л). Аналіз гіпернатріємії ( $>145$  ммоль/л) у проведеному дослідженні свідчив про ймовірність збільшення показника осмолярності у 23,25% випадків (при цьому вміст  $Na^{++}$  дорівнював 147,90 $\pm$ 0,55 ммоль/л, вихідного Вп - 2,57 $\pm$ 0,75 пг/мл, Вп на лікуванні - 0,95 $\pm$ 0,13 ммоль/л).

Отже, подальше зіставлення проведено у двох групах - з гіпернатріємією ( $>145$  ммоль/л) та нормативному розподілі натрію (145-135 ммоль/л).

З даних (рис. 4), у пацієнтів із гіпернатріємією при надходженні також недостовірно перева-

жав вихідний Вп порівняно з групою нормонатріємії (2,57 $\pm$ 0,79 та 1,98 $\pm$ 0,27 пг/мл). Водночас на тлі лікування зменшення рівня Вп було більш вираженим у групі з вихідною гіпонатріємією (2,57 $\pm$ 0,79 та 0,95 $\pm$ 0,11 пг/мл,  $p<0,001$ ) порівняно з динамікою в групі нормонатріємії (1,98 $\pm$ 0,27 та 1,12 $\pm$ 0,20 пг/мл,  $p<0,05$ ). Представлені дані дещо відрізняються від даних літератури, хоча, як правило, оцінюють розподіл Вп при гіпонатріємії. Так, у дослідженні Y.Tada et al. (2011) [7] зазначається, що гіпонатріємія частіше реєструється в ранній фазі STEMI, пов'язана із серцевою недостатністю в короткостроковому та довгостроковому прогнозах. Водночас автори показали, що плазмовий рівень Вп був вищим у групі гіпонатріємії (4,5 проти 2,7 пг/мл,  $p=0,003$ ) при негативній кореляції з рівнем сироваткового натрію ( $r=-0,28$ ,  $P=0,02$ ). У той же час це не є протиріччям власному дослідженню, оскільки проаналізоване співвідношення нормо- і гіпернатріємії.

Отже, проведене дослідження дозволяє виявити у хворих на гострий ІМ суттєві зв'язки з рівнем нейромедіатора Вп, оскільки для сучасної кардіології є важливим вивчення ролі спільних

судинно-мозкових механізмів реалізації гострих серцево-судинних подій, артеріальної гіпертензії та її ускладнень, СН з оцінкою ролі і вмісту, як класичних нейромедіаторів (адреналін і норадреналін, серотонін,  $\gamma$ -аміномасляна кислота), класичних (кортикотропін-релізинг гормон, вазопресин, нейропептид Y) та недавно виявлених (орексин, апелін, лептин інтерлейкін-1b, тумор-некротичний фактор  $\alpha$ , грелін) нейропептидів, газотрансмітерів, ейкозаноїдів, ендоканабіноїдів і деяких інших сполук, що беруть участь у регуляції нейроендокринної, симпатoadреналової і парасимпатичної нервової системи [4]. При цьому автори зазначають, що у зв'язку з важливістю оцінки патогенезу серцево-судинних захворювань, особливо цінними є дослідження, що об'єктивізують порушення функцій таких нейроендоджерів, як ангіотензин, вазопресин, кортиколіберин, апелін, цитокіни і орексини з реалізацією хронічного стресу, серцево-судинних і метаболічних захворювань, а взаємодія різних нейромедіаторів / нейромоделюючих систем, які можуть бути залучені в інтеграції метаболічних і серцево-судинних функцій, зумовлюють вивільнення посередників реалізації ускладнень і прогресування захворювання при ІМ [3], гіпертонічній хворобі [10], ожирінні, цукровому діабеті, метаболічному синдромі, голоді, депресії та інших психічних розладах [4].

Аналіз впливу запропонованого лікування свідчив про зменшення відносного ризику за зниження Вп для скоротливості міокарда (ФВ) і ліпідного ланцюга (ЗХС), у той час як зростання фібриногену вмотивувало відносний ризик збільшення Вп (зміни не були достовірними), як наведено на рисунку 5.

Слід зазначити, що у власному дослідженні на тлі проведеного антиішемічного лікування відбулося достовірне зменшення рівня Вп у групах згідно з віком (більше 55 р.), локалізацією ІМ (передній), вираженістю СН (в обох випадках – СНІ і СНІА), розподілом гемодинамічних параметрів – систолічного АТ (більше 140 мм рт.ст.) та частоти серцевих скорочень (більше і менше 90 /хв), фракції викиду (в обох випадках – 55%), еритроцитів (менше  $4,25 / 10^{12}$ ), загального холестерину (більше 5,2 ммоль/л), лейкоцитів (менше  $6,8 / 10^9$ ),  $\text{Na}^{++}$  (більше і менше 143 ммоль/л), глюкози (в обох випадках – 7,00 ммоль/л), фібриногену (більше і менше 4,47 г/л). Також доцільно відмітити, що динаміка Вп достовірно переважала межу зменшення ( $\Delta\%$ )55% на тлі лікування в групах старшого віку (більше 55 р.), переднього ІМ, тяжкої СН, гіпертензії, збереженої скоротливості, зменшеного числа еритроцитів та збільшеного загального холестерину, зменшеної кількості лейкоцитів, гіпернатріємії, гіперглікемії, гіперфібриногенемії.

### Висновок

Доведена суттєва достовірна позитивна динаміка базисної антиішемічної терапії гострого інфаркту міокарда за зменшення нейромедіатора вазопресину з найбільш вираженим ефектом у групах старшого віку (більше 55 р.), переднього інфаркту міокарда, тяжкої серцевої недостатності, гіпертензії, збереженої скоротливості, зменшеного числа еритроцитів та збільшеного загального холестерину, зменшеної кількості лейкоцитів, гіпернатріємії, гіперглікемії, гіперфібриногенемії.

**Перспективи подальших досліджень.** Зважаючи на можливий зв'язок нейропептидів і депресивних розладів та їх вплив формування і перебіг гострого ІМ доцільним є визначення змін нейротрансмітера за проявів депресії при гострій коронарній патології.

### Література

1. Беловол А.Н. Патофизиологическая роль вазопресина при сердечной недостаточности / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Серцева недостатність. – 2010. – № 3. – С. 46-57.
2. Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Кардіологія“». – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register\\_standardsofmedicalaid/](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_standardsofmedicalaid/)
3. Asfar P. Vasopressin and ischaemic heart disease: more than coronary vasoconstriction? / P. Asfar, P. Radermacher // Crit. Care. – 2009. – Vol. 13, № 4. – P. 169.
4. Brain and cardiovascular diseases: common neurogenic background of cardiovascular, metabolic and inflammatory diseases / E. Szczepanska-Sadowska, A. Cudnoch-Jedrzejewska, M. Ufnal [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. – 2010. – Vol. 61, № 5. – P. 509-521.
5. Characteristics, symptoms, and outcome of severe dysnatremias present on hospital admission / S. Arampatzis, B. Frauchiger, G.M. Fiedler [et al.] // Am. J. Med. – 2012. – Vol. 125, № 11. – P. 1125.
6. Clustering of 37 circulating biomarkers by exploratory factor analysis in patients following complicated acute myocardial infarction / C. Manhenke, S. Orn, S. von Haehling [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2011. – [Цит. 2011, 23 листопад]. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22197217>.
7. Early development of hyponatremia implicates short- and long-term outcomes in ST-elevation acute myocardial infarction / Y.Tada, T.Nakamura, H.Funayama [et al.] // Circ J. – 2011. – Vol. 75, № 8. – P. 1927-1933.
8. Fluctuations in serum sodium level are associated with an increased risk of death in surgical ICU patients / Y. Sakr, S. Rother, A.M. Ferreira [et al.] // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 133-142.
9. Hoyer D. Neuropeptides and neuropeptide receptors: drug targets, and Peptide and non-Peptide ligands: a tribute to prof. Dieter Seebach / D. Hoyer, T. Bartfai // Chem. Biodivers. – 2012. – Vol. 9, № 11. – P. 2367-2387.
10. Serum specific vasopressin-degrading activity is related to blood total cholesterol levels in men but not in women / M.J. Ramirez-Expósito, M. Arrazola, M.P. Carrera-González [et al.] // Med Chem. – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 749-752.



**РЕГИСТР ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В СЕВЕРНОЙ БУКОВИНЕ -  
МОТИВАЦИЯ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ***В.К. Ташчук, О.С. Полянская, И.В. Бачинская, П.Р. Иванчук*

**Резюме.** В работе исследованы содержание вазопрессина (Вп) у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) в зависимости возрастного аспекта, локализации инфаркта миокарда и проявлений сердечной недостаточности (СН). Определено, что на фоне антиишемического лечения произошло достоверное уменьшение уровня Вп в группах старшего возраста (более 55 лет), переднего ИМ, тяжелой СН, гипертензии, сохраненной сократимости миокарда, уменьшенного числа эритроцитов и увеличенного общего холестерина, уменьшенного количества лейкоцитов, гипернатриемии, гипергликемии, гиперфибриногенемии.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, вазопрессин, лечение.

**REGISTER OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION OF NORTHERN BUCOVINA –  
INFLUENCE OF NEUROHUMORAL DISTRIBUTION***V.K. Tashchuk, O.S. Polyanska, I.V. Bachinska, P.R. Ivanchuk*

**Abstract.** In this work were studied the content of vasopressin (Vp) in patients with acute myocardial infarction (MI) according to age-based dimensions, location of MI and symptoms of heart failure (HF). After antiischemic treatment there were a significant decrease in the level of Vp in groups of older age (over 55 years), anterior MI, severe HF, hypertension, preserved myocardial contractility, reduced number of red blood cells and increased total cholesterol, reducing the number of leukocytes, hypernatremia, hyperglycemia, fibrinosis.

**Key words:** acute myocardial infarction, vasopressin, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д. мед. н. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 79-83

Надійшла до редакції 14.06.2013 року

© В.К. Ташчук, О.С. Полянская, И.В. Бачинская, П.Р. Иванчук, 2013

УДК 615.5-02:616-008.61-07

*В.В. Шухтин<sup>1</sup>, А.И. Гоженко<sup>1</sup>, А.П. Левицкий<sup>2</sup>, И.Н. Шухтина<sup>3</sup>***ДЕРМАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ КВЕРТУЛИНА  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИММУНОДЕФИЦИТЕ**<sup>1</sup>ГП «Украинский НИИ медицины транспорта», г. Одесса<sup>2</sup>ГУ «Институт стоматологии НАМН», г. Одесса<sup>3</sup>Одесский национальный медицинский университет

**Резюме.** При моделировании у крыс иммунодефицита с помощью циклофосфана наблюдается в коже развитие дисбиоза, снижение уровня неспецифического иммунитета и антиоксидантной защиты с ростом уровня маркера воспаления – активности эластазы. Введение per os препарата Квертулин (кверце-

тин+инулин+цитрат кальция) оказывает лечебно-профилактический эффект, наиболее выраженный, начиная с дозы 250 мг/кг.

**Ключевые слова:** иммунодефицит, воспаление, дисбиоз, антиоксиданты, пребиотики.

**Введение.** При иммунодефиците (ИД) возникают воспалительно-дистрофические явления в коже [7, 11, 15]. Нами при экспериментальном ИД, вызванном введением циклофосфана, установлено развитие в коже дисбиоза, который, по всей вероятности, может быть причиной воспалительно-дистрофических процессов.

Для устранения дисбиотических явлений в коже нами было предложено использовать препарат «Квертулин», разработанный в лаборатории биохимии Института стоматологии [6, 13]. В состав этого препарата входят пребиотик инулин, биофлавоноид кверцетин и цитрат кальция. Он

обладает не только антидисбиотическим действием, но оказывает гепатопротекторный и противовоспалительный эффект [3, 8].

**Цель исследования.** Изучить дозозависимое действие Квертулина на уровень биохимических маркеров воспаления, дисбиоза, неспецифического иммунитета и антиоксидантной защиты в коже крыс с экспериментальным ИД. Исследовать влияние разных доз Квертулина на характер изменения лейкоцитарной формулы крови крыс с ИД.

**Материал и методы.** Эксперименты были проведены на 30 белых крысах линии Вистар (самцы, 12 месяцев, средняя масса 400 ± 13 г), из

числа которых у 24 вызывали экспериментальный ИД путем внутрибрюшинного введения раствора циклофосфана в дозе 45 мг/кг один раз в день, с перерывом в два дня (всего две инъекции). За семь дней до введения циклофосфана 18 крыс получали с кормом Квертулин в ежедневной дозе 125, 250 и 375 мг/кг (три группы крыс по шесть голов). Введение Квертулина в указанных дозировках было продолжено еще неделю и на 15-й день все крысы были подвергнуты эктаназии под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг). Иссекали участок кожи на бедре, удаляли волосы и готовили гомогенат кожи из расчета 50 мг ткани на 1 мл 0,05 М трис-НСI-буфера pH 7,5.

В гомогенате определяли уровень маркеров воспаления [2]: активность эластазы [10] и содержание малонового альдегида (МА) [14], а также содержание гиалуроновой кислоты [1]. Кроме того, в гомогенате определяли активность уреазы (маркер микробного обсеменения) [4], активность лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) [9] и активность антиоксидантного фермента каталазы [5]. По соотношению активности каталазы и концентрации МА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [2], а по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима – степень дисбиоза по Левицкому [12].

В крови определяли содержание лейкоцитов и лейкоцитарную формулу.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В таблице представлены результаты определения

содержания разных фракций лейкоцитов в крови крыс с ИД, получавших разные дозы Квертулина. Из этих данных видно, что на 7-й день введения циклофосфана в 2,5 раза снижается общее содержание лейкоцитов (как лимфоцитов, так и нейтрофилов). Из других фракций лейкоцитов больше всего (почти в 10 раз!) снижается содержание эозинофилов. Введение Квертулина сказывается на уровне лейкоцитов, начиная с дозы 250 мг/кг, причем, эффект от этой дозы даже выше, чем от дозы 375 мг/кг: Квертулин практически полностью восстановил общее число лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов. Лишь содержание эозинофилов оказалось в 2,5 раза ниже нормы, хотя и увеличилось под влиянием Квертулина в 4 раза по сравнению с уровнем, который наблюдается у крыс с ИД без лечения.

На рис. 1 представлены результаты определения уровня биохимических маркеров воспаления в коже крыс с ИД, получавших Квертулин. Из этих данных видно, что лишь активность эластазы достоверно реагирует на ИД, увеличиваясь почти на 30 %. Квертулин снижает активность эластазы, однако достоверно при дозах 250 и 375 мг/кг.

Второй маркер воспаления хотя и повышается при ИД, однако это повышение статистически недостоверно, и Квертулин не оказал существенного влияния на этот показатель.

На рис. 2 представлены результаты определения содержания гиалуроновой кислоты в коже крыс с ИД. Как видно из этих данных, при ИД значительно (почти в 1,8 раза) снижается содер-

Таблица

**Влияние Квертулина на клеточный состав крови крыс с иммунодефицитом (все группы по 6 крыс)**

№№ п/п	Показатели	Норма	Иммунодефицит			
			контроль	+ Квертулин		
				125 мг/кг	250 мг/кг	375 мг/кг
1	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	13,4 $\pm$ 1,5	5,2 $\pm$ 1,0 p<0,001	4,6 $\pm$ 0,8 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,5	13,4 $\pm$ 1,4 p=1 p <sub>1</sub> <0,001	10,2 $\pm$ 1,3 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05
2	Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,8 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,2 p<0,001	2,0 $\pm$ 0,3 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,5	5,8 $\pm$ 0,7 p=1 p <sub>1</sub> <0,001	4,5 $\pm$ 0,5 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01
3	Нейтрофилы сегментоядерные, $\times 10^9/\text{л}$	4,6 $\pm$ 0,4	2,1 $\pm$ 0,3 p<0,01	1,8 $\pm$ 0,2 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,3	5,3 $\pm$ 0,6 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,01	3,9 $\pm$ 0,5 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,05
4	Нейтрофилы палочкоядерные, $\times 10^9/\text{л}$	0,31 $\pm$ 0,0 4	0,28 $\pm$ 0,02 p>0,3	0,23 $\pm$ 0,03 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,49 $\pm$ 0,05 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01	0,25 $\pm$ 0,05 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,3
5	Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,43 $\pm$ 0,1 2	0,60 $\pm$ 0,06 p<0,001	0,35 $\pm$ 0,02 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	1,43 $\pm$ 0,20 p=1 p <sub>1</sub> <0,01	1,12 $\pm$ 0,05 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01
6	Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	1,25 $\pm$ 0,1 1	0,13 $\pm$ 0,21 p<0,001	0,23 $\pm$ 0,10 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,3	0,54 $\pm$ 0,13 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05	0,39 $\pm$ 0,19 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,3

Примечание. p – показатель достоверности различий с группой «Норма»; p<sub>1</sub> – показатель достоверности различий с группой «Контроль»

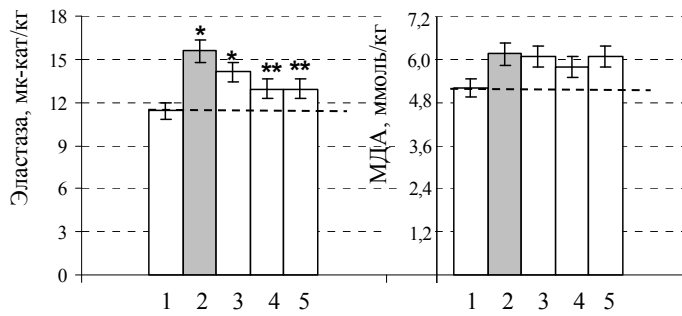


Рис. 1. Влияние Квертулина (Кв) на уровень маркеров воспаления в коже крыс с иммунодефицитом (ИД) (1 – норма, 2 – ИД, 3 – ИД+Кв 125 мг/кг, 4 – ИД+Кв 250 мг/кг, 5 – ИД+Кв 375 мг/кг)

Примітка. \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой № 1, \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой № 2

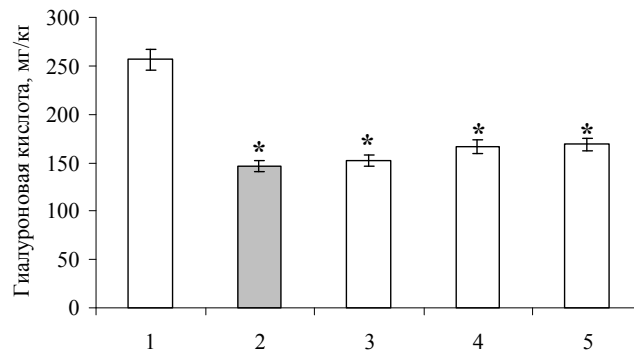


Рис. 2. Влияние Квертулина (Кв) на содержание гиалуроновой кислоты в коже крыс с иммунодефицитом (ИД) (1 – норма, 2 – ИД, 3 – ИД+Кв 125 мг/кг, 4 – ИД+Кв 250 мг/кг, 5 – ИД+Кв 375 мг/кг)

Примітка. \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой № 1

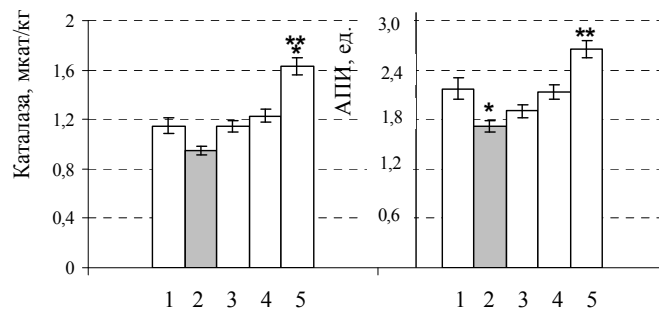


Рис. 3. Влияние Квертулина (Кв) на активность каталазы и индекс АПИ в коже крыс с иммунодефицитом (ИД) (1 – норма, 2 – ИД, 3 – ИД+Кв 125 мг/кг, 4 – ИД+Кв 250 мг/кг, 5 – ИД+Кв 375 мг/кг)

Примітка. \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой № 1, \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой № 2

жание гиалуроновой кислоты, что может свидетельствовать о серьезном нарушении структуры и функции соединительной ткани, поскольку гиалуроновая кислота является своеобразным межклеточным «цементом», затрудняющим проникновение в ткань лейкоцитов, микробов и высокомолекулярных соединений [16]. Введение Квертулина лишь проявляет тенденцию к увеличению содержания гиалуроновой кислоты ( $p$  во всех случаях более 0,05).

На рис. 3 представлены результаты определения в коже крыс активности каталазы и индекса АПИ. Оба эти показателя снижаются при ИД и дозозависимо увеличиваются под влиянием Кве-

ртулина, однако достоверное увеличение наблюдается лишь при дозе 375 мг/кг.

На рис. 4 представлены результаты определения активности уреазы, лизоцима и степени дисбиоза в коже крыс с ИД. Из этих данных видно, что при ИД значительно (в 11 раз!) возрастает активность уреазы, что может свидетельствовать о росте микробной обсемененности. Введение Квертулина достоверно снижает активность уреазы при дозе 125 мг/кг в 1,9 раза, а при дозах 250 и 375 мг/кг – почти в 5,5 раза.

Напротив, активность лизоцима в коже крыс с ИД снижается почти в 3 раза и увеличивается

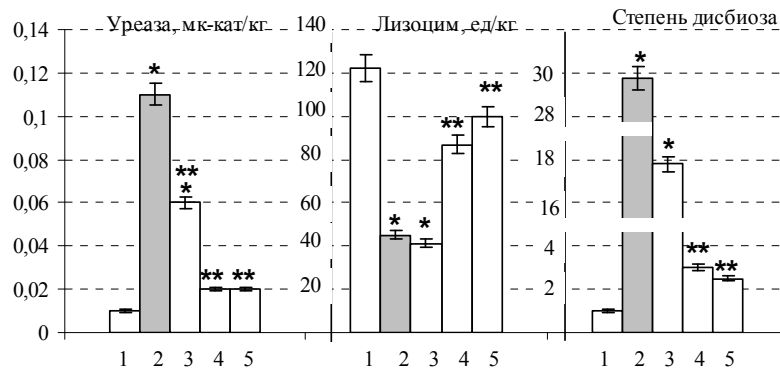


Рис. 4. Влияние Квертулина (Кв) на активность уреазы, лизоцима и степень дисбиоза в коже крыс с иммунодефицитом (ИД) (1 – норма, 2 – ИД, 3 – ИД+Кв 125 мг/кг, 4 – ИД+Кв 250 мг/кг, 5 – ИД+Кв 375 мг/кг)

под влиянием Квертулина в дозах 250 и 375 мг/кг.

Степень дисбиоза в коже крыс с ИД увеличивается почти в 29 раз и дозозависимо снижается при введении Квертулина, правда, достоверно лишь при дозах 250 и 375 мг/кг.

Таким образом, препарат Квертулин оказался эффективным лечебно-профилактическим средством при ИД, снижая степень дисбиоза и воспаления в коже и повышая уровень антимикробной и антиоксидантной защиты. Более того, введение Квертулина почти полностью восстанавливает уровень лейкоцитов в крови, резко сниженный при ИД.

Пересчет эффективной дозы Квертулина для крысы на аналогичную дозу для человека дало цифру 5 г/сутки. Такую дозу Квертулина можно получить, принимая в сутки две чайные ложки порошка этого препарата.

Учитывая, что Квертулин разрешен Минздравом Украины для применения населением в качестве средства для профилактики дисбиоза, гепатита и стоматологических заболеваний, можно рекомендовать его применение для профилактики дисбиотических осложнений при иммунодефиците.

#### Выводы

1. Квертулин оказывает дерматопротекторное действие при иммунодефиците.

2. Эффективная доза Квертулина, обеспечивающая дерматопротекторный эффект, составляет не менее 250 мг/кг, что в пересчете для человека соответствует около 5 г в сутки.

#### Перспективы дальнейших исследований.

В перспективе дальнейшие исследования будут рекомендованы и внедрены на практике для лечения кожных поражений у ВИЧ-инфицированных больных.

#### Литература

- Асатиани В.С. Новые методы биохимической фотометрии / В.С. Асатиани. – М.: Наука, 1965. – 298 с.
- Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, О.В. Деньга, О.А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.

- Влияние квертулина на биохимические показатели воспаления и дисбиоза в десне крыс после воздействия липополисахарида / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.] // Вісн. мор. мед. – 2012. – № 4 (58). – С. 99-103.
- Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л.М. Гаврикова, И.Т. Селень // Стоматология. – Спец. вып. – С. 49-50.
- Гирин С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С.В. Гирин // Лаб. диагност. – 1999. – № 4. – С. 45-46.
- Добавка дієтична «Квертулін». Технічні умови. – ТУУ 10.8-13903778-040:2012. – Висновок МОЗУ № 05.03.02-06/44464 від 17.05.2012.
- Испирьян М.Б. Система иммунитета и микробиоценоз кишечника – интегральные показатели гомеостаза у больных псориазом / М.Б. Испирьян, О.А. Притуло, Д.В. Прохоров // Укр. ж. дерматол., венерол., косметол. – 2005. – № 3 (18). – С. 131.
- Квертулин. Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.
- Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков / А.П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
- Левицкий А.П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, А.В. Стефанов. – К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.
- Нарушения микрофлоры кишечника и иммунной системы у детей, больных витилиго / И.М. Мухаммедов, Х.К. Шадиёв, М.И. Абдуллаев [и др.] // ЖМЭИ. – 2004. – № 2. – С. 74-76.
- Пат. 43140 Україна, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А.П., Деньга О.В., Селиванська І.О. [та ін.]. – № u200815092. – заявл. 26.12.08; опубл. 10.08.09, Бюл. № 15.
- Пат. 71429 Україна, МПК Ф61Р 1/16. Гепатопротектор / Левицький А.П., Левченко О.М., Скидан М.І. [та ін.]. – № u201200359. – заявл. 12.01.2012; опубл. 10.07.2012, Бюл. № 13.
- Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
- A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis first six months of age / G. Moro, S. Arslanoglu, B. Stahl [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2006. – Vol. 91, № 10. – P. 814-819.
- Tool B.P. Hyaluronan in morphogenesis / B. P. Tool // J. Intern. Med. – 1997. – Vol. 242. – P. 35-40.

## ДЕРМАТОПРОТЕКТОРНА ДІЯ КВЕРТУЛІНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІМУНОДЕФІЦИТІ

<sup>1</sup>В.В. Шухтін, <sup>1</sup>А.І. Гоженко, <sup>2</sup>А.П. Левицький, <sup>3</sup>І.М.Шухтіна

**Резюме.** При моделюванні у шурів імунодефіциту за допомогою циклофосфану спостерігається в шкірі розвиток дисбіозу, зниження рівня неспецифічного імунітету та антиоксидантного захисту з ростом рівня маркера запалення – активності еластази. Уведення per os препарату Квертулін (кверцетин+інулін+цитрат кальцію) виявляє лікувально-профілактичний ефект, найбільше виражений, починаючи з дози 250 мг/кг.

**Ключові слова:** імунодефіцит, запалення, дисбіоз, антиоксиданти, пребіотики.

## A DERMATOPROTECTIVE ACTION OF QUERTULIN IN EXPERIMENTAL IMMUNODEFICIENCY

<sup>1</sup>V.V. Shukhtin, <sup>1</sup>A.I. Gozhenko, <sup>2</sup>A.P. Lyevitsky, <sup>3</sup>I.N. Shukhtina

**Abstract.** While simulating immunodeficiency in rats by means of cyclophosphamide, the development of dysbiosis, a decrease of the level of nonspecific immunity and antioxidant defence have been observed in the skin with the growth of the level of the inflammation marker the activity of elastase. The introduction of the Kvertulin agent (quercetin + inulin + calcium citrate) per os exerts a medical-prophylactic effect, the latter being the most pronounced one, starting from the dose of 250 mg / kg.

**Key words:** immunodeficiency, inflammation, dysbiosis, antioxidants, probiotics.

<sup>1</sup>SE "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine" (Odessa)

<sup>2</sup>SI "The Institute of Stomatology of NAMS" (Odessa)

<sup>3</sup>National Medical University (Odessa)

Рецензент – проф. Ю.С. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 83-87

Надійшла до редакції 25.04.2013 року

© В.В. Шухтін, А.І. Гоженко, А.П. Левицький, І.Н. Шухтіна, 2013

УДК 616.24-053.31:616.15

<sup>1</sup>Ю.Б. Ященко, <sup>2</sup>О.Г. Буряк, <sup>3</sup>І.Д. Шкробанець, <sup>2</sup>Н.Д. Павлюкович

## ПОКАЗНИКИ ЗМІНИ АКТИВНОСТІ НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ГОСТРОМУ УШКОДЖЕННІ ЛЕГЕНЬ

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

<sup>3</sup>Департамент охорони здоров'я та цивільного захисту населення Чернівецької обласної державної адміністрації, м. Чернівці

**Резюме.** Наведені результати вивчення активності нейтрофільних гранулоцитів крові серед 52 новонароджених та патоморфологічного дослідження серед померлих новонароджених, у яких клінічно була наявна тяжка дихальна недостатність. Встановлено, що в новонароджених із гострим ушкодженням легень відбувається активація нейтрофілів крові та виявляється інфі-

льтрація міжальвеолярних перегородок нейтрофільними гранулоцитами з розвитком інтерстиційного і альвеолярного набряку.

**Ключові слова:** новонароджені, гостре ушкодження легень, нейтрофіли, патоморфологічне дослідження.

**Вступ.** Відомо, що основою синдрому гострого ушкодження легень (ГУЛ) є неспецифічна запальна реакція на рівні мікросудин легень із порушенням легеневого гомеостазу, що ініціюється активацією нейтрофільних гранулоцитів крові [1]. Провідними ефекторними процесами, що реалізують захисну функцію нейтрофілів, є екстраклітинна продукція активних радикалів кисню, таких, як супероксиданіон, перекис водню, гідроксильний радикал та ін. Внаслідок чого

в клітині відбувається поглинання дуже великої кількості кисню, через що і виникає так званий «респіраторний вибух» [3, 4].

**Мета дослідження.** Вивчити стан неспецифічного захисту за показниками активності нейтрофільних гранулоцитів крові в новонароджених із тяжкою формою дихальної недостатності.

**Матеріал і методи.** Для досягнення мети сформовано основну групу дітей, до якої входило 52 новонароджених із гострим ушкодженням

© Ю.Б. Ященко, О.Г. Буряк, І.Д. Шкробанець, Н.Д. Павлюкович, 2013

легень (ГУЛ): 17 – новонароджених, які народилися з тяжкою асфіксією, шестеро дітей із постаспіраційним синдромом внаслідок масивної меконіальної аспірації під час пологів у вигляді постаспіраційної пневмонії, п'ятеро дітей – із травматичним ушкодженням внаслідок пологової травми, дві дитини – з гемолітичною хворобою новонароджених, 11 дітей – із неонатальним сепсисом, четверо – з уродженою пневмонією, четверо – з неонатальним сепсисом на тлі постасфіктичного синдрому та троє дітей – із нейроінфекцією.

Контрольну групу порівняння становили 15 здорових новонароджених.

Активність нейтрофільних гранулоцитів крові оцінена за показниками їх кисневозалежної метаболічної активності, за даними спонтанного та стимульованого тесту відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) за методом Park B.N. та співавт. у модифікації Клімова В.В. та співавт. [2, 5].

Матеріал для патоморфологічного дослідження фіксували у 10% нейтральному розчині формаліну протягом 48-72 годин та заливали в парафін. Парафінові зрізи товщиною 5 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином і вивчали при різних збільшеннях у світлооптичному мікроскопі «Біолам МБР-15».

Статистичну обробку результатів дослідження проводили методом варіаційної статистики за програмою StatSoft Statistica v.5.5 на PC. Визначали середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m). За допомогою критерію Стьюдента (t) визначали показник достовірності (p).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Порівнюючи дані показники основної групи з групою контролю в новонароджених із ГУЛ, дійшли висновку, що в новонароджених групи спо-

стереження наявна відмінність у кисневому метаболізмі за показниками спонтанного НСТ-тесту ( $35,4 \pm 5,95$  % проти  $16,29 \pm 0,7$  %,  $p < 0,05$ ), що свідчить про метаболічну активацію нейтрофілів. Та, крім того, зниження метаболічного резерву ( $10,2 \pm 2,56$  % проти  $23,9 \pm 2,1$  % (контроль),  $p < 0,05$ ) свідчить про виснаження метаболічних процесів у новонароджених; підвищення фагоцитарної активності та фагоцитарного числа ( $84,2 \pm 4,8$  та  $11,2 \pm 2,2$  відповідно) порівняно з групою контролю ( $70,9 \pm 1,4$  % та  $3,7 \pm 0,2$  відповідно,  $p < 0,05$ ), враховуючи наявність у групі дітей із неонатальною інфекцією, показує активацію нейтрофільних гранулоцитів на наявність інфекційного агента в дітей із дихальною недостатністю.

Отримані результати підтверджують теорію про те, що запальна реакція, яка виникає на рівні мікросудин легень у дітей із синдромом ГУЛ, є неспецифічною, та запускається незалежно від наявності чи відсутності інфекційного агента. Також варто відзначити, що на тлі даної патології відбувається зниження резервних можливостей нейтрофільних гранулоцитів крові, що в подальшому негативно вплине на перебіг захворювання та можливо ініціює генералізацію інфекційного процесу. Зниження резервних можливостей гранулоцитів крові вказує на метаболічне виснаження нейтрофільних гранулоцитів крові, що може бути пов'язано з їх залученням у системну запальну реакцію на тлі неонатального сепсису.

Беручи до уваги вищевказане, нами проаналізовано результати патоморфологічних досліджень померлих новонароджених, у яких клінічно мала місце тяжка дихальна недостатність. При проведенні дослідження макроскопічно легені мали роздутий вигляд із зонами ателектазів, тем-

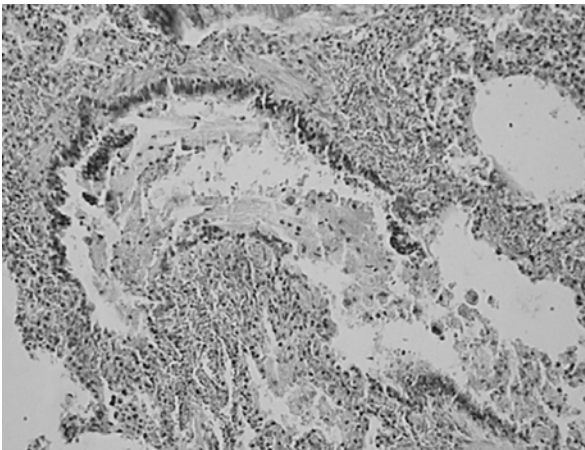


Рис. 1. Зріз бронха померлої дитини М. Забарвлення гематоксилін-еозином

Мікропрепарат. Зб.: об.х20, ок.х4. У центрі препарату бронхіола, у просвіті з частково десквामованим бронхіальним епітелієм і домішками серозного вмісту в просвіті. Стінка бронха з густою лейкоцитарною інфільтрацією. Прилеглі альвеоли неповністю розправлені, місцями складчастого вигляду з потовщеними міжальвеолярними перегородками. У просвіті альвеол серозний вміст

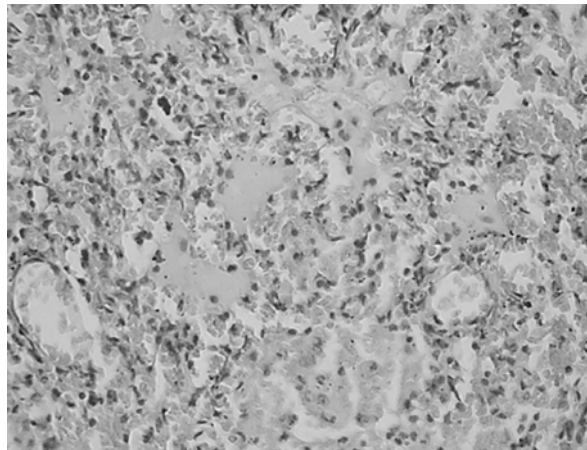


Рис. 2. Зріз легені померлої дитини Н. Забарвлення гематоксилін-еозином

Мікропрепарат. Зб.: об.х20, ок.х4. Альвеолярні простори розширені, окремі міжальвеолярні перегородки витончені і розірвані. Альвеоцити десквामовані, в альвеолярних просторах серозний вміст із домішками альвеоцитів і масивною кількістю еритроцитів, аж до формування дрібних інтраальвеолярних крововиливів

но-червоного кольору із загостреними краями, щільні на дотик. Субплеврально визначалися множинні точково-плямисті крововиливи з вогнищами крайової емфіземи. З дрібних бронхів при натисканні виділявся в'язкий білуватий та рожево-пінистий вміст, а з поверхні розрізів стікала значна кількість сірувато-пінистої рідини.

При патогістологічному мікроскопічному дослідженні спостерігали зони ателектазів альвеол, які чергувалися з ділянками емфізематозно зміненої легеневої тканини. Паренхіма легень та плевра були з множинними вогнищевими крововиливами. Міжальвеолярні перегородки характеризувалися значним повнокров'ям, набряклістю, були інфільтровані еритроцитами та нейтрофільними гранулоцитами (рис. 1, 2).

Отримані результати дають підставу вважати, що при даній патології відбуваються морфофункціональні зміни нейтрофілів (адгезія, агрегація, міграція за межі мікросудин), які призводять до ушкодження системи легеневої гемомікроциркуляції, що лежить в основі механізму розвитку ГУЛ.

#### Висновки

1. При гострому ушкодженні легень у новонароджених відзначається зростання в крові показників нейтрофільних гранулоцитів.

2. При гострому ушкодженні легень виявляється інфільтрація міжальвеолярних перегородок

док нейтрофільними гранулоцитами, розвиток інтерстиційного і альвеолярного набряку, розлад кровообігу (крововиливи, повнокров'я) та ушкодження епітелію бронхів.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчити діагностично-прогностичну цінність визначення рівня активності нейтрофільних гранулоцитів крові з метою ранньої діагностики та можливості запобігання виникненню синдрому гострого ушкодження легень.

#### Література

1. Буряк О.Г. Вільнорадикальне окиснення та нітродергічний дисбаланс у новонароджених з гострою дихальною недостатністю / О.Г. Буряк, Ю.Б. Ященко // Здоровье ребенка. – 2009. – № 3 (18). – С. 93-95.
2. Климов В.В. Тест восстановления нитросинего тетразолия, стимулированного пирогеналом / В.В. Климов, Т.В. Котовкина // Лаб. дело. – 1982. – № 10. – С. 48-49.
3. Сулаєва О.М. Динаміка функціонального стану нейтрофілів у пацієнтів з виразковими кровотечами / О.М. Сулаєва // Тавр. мед.-біол. вестник. – 2011. – Т. 14, № 4, ч. 2 (56). – С. 153-156.
4. Чорномидз А.В. Роль вільних радикалів у прогресуванні перебігу гострого панкреатиту [Електронний ресурс] / А.В. Чорномидз // Укр. ж. хирургии. – 2013. – № 1 (20). – Режим доступу до ж.: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35295>
5. Park B.H. Infection and nitrobluetetrasolium reduction by neutrophils – a diagnostic aid / B.H. Park, S.M. Fikring, E.M. Smithwick // Lancet. – 1968. – Vol. 11, № 7567. – P. 532-534.

### ПОКАЗАТЕЛИ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ЛЕГКИХ

*Ю.Б. Ященко, А.Г. Буряк, И.Д. Шкробанец, Н.Д. Павлюкович*

**Резюме.** Приведенные результаты изучения активности нейтрофильных гранулоцитов крови среди 52 новорожденных и патоморфологического исследования среди умерших новорожденных, у которых клинически присутствовала тяжелая дыхательная недостаточность. Установлено, что у новорожденных с острым повреждением легких происходит активация нейтрофилов крови и проявляется инфильтрация межальвеолярных перегородок нейтрофилами с развитием интерстициального и альвеолярного отека.

**Ключевые слова:** новорожденные, острое повреждение легких, нейтрофилы, патоморфологическое исследование.

### INDICES OF A CHANGE IN THE ACTIVITY OF NEUTROPHIL PERIPHERAL BLOOD IN NEWBORN WITH ACUTE LUNG INJURY

*Yu.B. Yashchenko, O.G. Buriak, I.D. Shkrobanets, N.D. Pavliukovych*

**Abstract.** The results of studying the activity of neutrophil blood granulocytes of 52 newborns and a pathomorphological study of deaths among newborns who present clinically severe respiratory failure. It has been found that in infants with acute lung injury an activation of blood neutrophils occurs and an infiltration by neutrophils of the alveolar septa with the development of interstitial and of alveolar edema.

**Key words:** newborns, acute lung injury, neutrophils, pathomorphological study.

P.L. Shupik National Medical Academy of Post-Graduate Education (Kyiv)  
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Department of Health and Civil Protection of the Chernivtsi Regional State Administration (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 87-89

Надійшла до редакції 17.05.2013 року

# Наукові огляди

УДК 616.314.17-008.1-06:616.71-007.234

*В.М. Батіг, М.О. Остафійчук, А.І. Проданчук*

## ПАТОЛОГІЯ ТКАНИН ПАРОДОНТА ПРИ СИСТЕМНОМУ ОСТЕОПОРОЗІ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У результаті проведеного огляду наукових публікацій виявлено тісний взаємозв'язок між захворюваннями тканин пародонта і системним остеопорозом. Ряд досліджень підтверджує, що системний остеопороз є ланкою складного механізму розвитку деструктивно-дистрофічних змін у альвеолярному відростку при генералізованому пародонтиті. Зроблено висно-

вок про те, що патологія тканин пародонта супроводжується порушенням кісткової системи.

**Ключові слова:** захворювання тканин пародонта, генералізований пародонтит, системний остеопороз, альвеолярний відросток, ремоделювання кістки.

**Вступ.** Захворювання тканин пародонта (ЗТП) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної стоматології. Відомо, що в розвитку пародонтальної патології визначна роль належить місцевим факторам, але вагому роль відіграють системні процеси, які призводять до глибоких змін внутрішнього середовища організму і структурному ураженню тканин пародонта. Одним із таких процесів є остеопороз.

«Остеопороз – це зменшення кількості кісткової тканини в одиниці об'єму кістки». Ця характеристика остеопорозу була визначена ще в 1941 році Г.А. Зедгенідзе [7]. Сьогодні остеопороз – поширене системне захворювання скелета, яке характеризується зменшенням кісткової маси і порушенням мікроархітекtonіки кісткової тканини [46]. Близько 40 років тому вперше заговорили про зв'язок між системним остеопорозом і остеопорозом альвеолярної кістки. Незважаючи на це, перші наукові дані про роль структурно-функціонального стану кісткової тканини в розвитку генералізованого пародонтиту в осіб різного віку були опубліковані тільки в 1994 році [47]. У сучасній стоматології проблема остеопорозу стає все більш актуальною. Ряд досліджень підтверджує, що системний остеопороз є ланкою складного механізму розвитку деструктивно – дистрофічних змін у альвеолярному відростку при генералізованому пародонтиті [11, 15, 22, 24, 43, 45, 53]. Тому останнім часом стоматологи переглядають підходи до комплексного лікування генералізованого пародонтиту з метою запобігання остеопоротичним, остеодеструктивним і остеолітичним процесам у кістковій тканині альвеолярного відростка та з метою результативної стимуляції репаративного процесу остеогенезу [32, 41]. Генералізований пародонтит і остеопороз – це захворювання зазвичай пов'язані з віком [40]. Серед населення України захворювання тканин пародонта становлять 80 %, а після 40 років вони виявляються в 100 % випадків [3]. Також неможливо залишити поза увагою показники захворювань тканин пародонта в підлітковому

віці. Так, у школярів 15 років залежно від регіону України в 51-100 % випадків зареєстровано гінгівіт. Поширеність локалізованого і генералізованого пародонтиту варіює від 5,2 % до 17,8 % [5]. У підлітків із загальною патологією цей показник ще вище. При порушенні осанки і диспластичному сколіозі ця цифра досягає 88,5 %. Показник без сумніву високий і насторожує, тому що викривлення хребта виявляється в 53,2 % дітей. У даного контингенту в 70,2-81,6 % випадків реєструються зубощелепові аномалії. Вони, як правило, супроводжуються генералізованим ураженням тканин пародонта [9, 10].

Загальновідома роль місцевих чинників у розвитку захворювань тканин пародонта [12]. Але патологічні процеси, що мають перебіг у організмі при захворюваннях різних органів і систем, прямо або опосередковано впливають на зміни в альвеолярному відростку [9, 11, 16, 17, 27, 44]. Альвеолярний відросток щелепи, як і кістки всього скелета людини, досить чутливі до гормонального і білково-мінерального механізмів регуляції всього організму. Виявлена кореляція між змінами мінеральної щільності і мінеральної насиченості кісток скелета та активністю запально-деструктивних процесів у тканинах пародонта [2, 22, 42, 43, 44, 53].

У зв'язку з тим, що генералізований пародонтит і остеопороз захворювання, які пов'язані з віком, дослідження вмісту мінеральних речовин у кістковій тканині проводились у дорослого населення (як чоловіки, так і жінки). Проведено кореляційний аналіз вікових змін структурно-функціонального стану тканин пародонта і кісткової системи. Найбільш тісна кореляція віку виявлена з індексом Рамфьорда і пародонтально-го індексу за Расселом [24].

Відомо, що максимальну кількість кісткової маси людина набирає протягом перших 20 років життя, що визначає структурно-функціональний стан кісткової системи в старшому віці [10, 21]. Остеопороз у дитячому віці найчастіше трапляється в 10-12 років і характеризується низькими



показниками мінеральної щільності кісткової тканини, деформацією скелета. Причини виникнення даного захворювання недостатньо вивчені. На сьогодні більшість авторів пов'язують дану патологію зі становленням статевої системи. Клінічно спостерігається формування низького піку кісткової маси, що зумовлено гормональними, аліментарними, генетичними та іншими причинами. Порушення метаболізму кісткової тканини в пубертатному періоді супроводжується значним погіршенням функціонального стану тканин пародонта. Залежно від тяжкості аномалії прикусу визначається і вираженість патологічних процесів у тканинах пародонта [8]. При гінгівіті і початкових ознаках пародонтиту відмічається остеопороз верхин міжзубних перетинок. Дослідники розглядають деструктивні процеси в тканинах пародонта, що призводять до розвитку генералізованого пародонтиту, як ускладнення остеопорозу [24]. Деякі автори передбачають і зворотний зв'язок: існує можливість впливу порушень прикусу на розвиток порушень осанки (сколіоз) [9].

Конституція – інтегральна класифікаційна характеристика людської індивідуальності, яка відображає якісну єдність його біологічної організації. Значення конституції організму, її складових для виникнення патологічних змін у тканинах пародонта на сучасному етапі розвитку мало вивчено, хоча антропологічний метод досить простий і доступний [21]. При об'єктивному дослідженні пацієнтів із остеопоротичними змінами тіла хребців у першу чергу привертає увагу порушення осанки. Спостерігається посилення грудного кіфозу аж до формування «горба вдови», компенсаторний гіперлордоз. У клініці визначають ріст і темпи його втрати, вираженість грудного кіфозу. Для клінічної діагностики спінального остеопорозу визначають відстань від верхівки тім'ячка до лонного симфізу і від симфізу – до стоп. У нормі вони однакові. Якщо перша відстань більша другої більш, ніж на 5 см, то це говорить про остеопороз [49]. Поодинокі дослідження впливу типологічних особливостей організму при захворюваннях тканин пародонта недостатні для того, щоб говорити про поширеність і інтенсивність захворювань тканин пародонта залежно від антропометричних характеристик, що особливо важливо для проведення диференційної патогенетичної терапії і профілактики уражень тканин пародонта [21].

До 70-х років минулого століття остеопороз оцінювали візуально за стандартними рентгенограмами кісток або за допомогою фотоденситометрії рентгенограм. Рентгенограми досить широко використовуються і сьогодні в клінічній практиці лікаря-стоматолога. Проте візуальний метод дозволяє визначити остеопороз, коли кількість кісткової тканини зменшується на 20-40 %, залежно від якості рентгенограм [31], а в деяких випадках і до 50 % [25, 26]. Тому, за допомогою даного методу найчастіше виявляються пізні ознаки остеопорозу. Нині для оцінки структурно-

функціонального стану кісткової системи і тканин пародонта використовують різні види денситометрії (одно- і двофотонна абсорціометрія, двоенергетична рентгенівська абсорбіометрія, комп'ютерна томографія, ультразвукова денситометрія). Існує думка, що найточнішим методом діагностики остеопорозу вважається двоенергетична остеоденситометрія (ОДМ), точність якої коливається від 1 % до 5 % [48], при чому променеве навантаження наближається до фонового. Інші автори вважають, що золотим стандартом є біенергетична абсорбіометрія [13, 37, 50].

Ультразвукова денситометрія – кількісний ультразвук в оцінці стану кісткової тканини. Це найбільш чутливий метод для виявлення остеопорозу і оцінки стану його тяжкості. Денситометрія необхідна для підтвердження діагнозу остеопорозу [19, 20], контролю адекватності лікування. Проте цей метод не підходить для негайної оцінки ефективності лікування, тому що він фіксує зміни в щільності кісткової тканини через 3-6 місяців і більше [1]. Використовується цей метод також при плануванні хірургічних втручань і призначенні системної остеотропної терапії при тяжких формах пародонтиту [29, 34].

При проведенні денситометрії визначають ряд показників – швидкість ультразвуку (ШВУ), широкополосне ослаблення ультразвуку (ШОУ), індекс щільності (ІЩ) – комбінація ШВУ і ШОУ [30, 33].

Методом ультразвукової денситометрії проведено вивчення структурно-функціонального стану кісткової тканини дорослого населення України залежно від віку та статі. Встановлено, що індекс щільності кісткової тканини з 20 до 89 років знижується на 37 % у жінок і на 26 % у чоловіків. При обстеженні даним методом стану кісткової тканини в дітей та підлітків відмічається відсутність статевих відмінностей у показниках ШОУ, ІЩ залежно від віку. Основне збільшення кісткової маси, її щільності і міцності відмічається незалежно від статі у віці від 10 до 14 років. При цьому ШОУ збільшується на 20,4 % у дівчат і на 13,5 % у хлопчиків, ІЩ – на 28,9 % і 24,1 % відповідно. З 14 до 16 років спостерігаються несуттєві зміни цих показників, а згодом настає їх стабілізація [24]. Дослідники дійшли висновку про те, що збільшення показників, які характеризують структурно-функціональний стан кісткової системи в період статевого дозрівання вказує на те, що профілактику «майбутнього» остеопорозу необхідно проводити вже в 10-14 років.

За даними літератури, з мінеральною щільністю кісток скелета тісно корелює глибина пародонтальних кишень [2]. Відповідно автори припускають, що висока щільність кісток скелета допомагає запобігти утворенню пародонтальних кишень і прогресуванню генералізованого пародонтиту. Але в літературі є відомості про те, що глибина пародонтальних кишень не відрізняється в групах хворих з показниками як низької, так і високої мінеральної щільності кісткової тканини.

Ультразвукові денситометричні дослідження широко проведені при постменопаузальному остеопорозі як у нашій країні, так і за кордоном [44, 52]. При цьому виявлено достовірне збільшення індексу Рамфьорда і пародонтологічного індексу за Расселом, що говорить про прогресування негативних процесів у альвеолярній кістці. Також дослідники встановили достовірну кореляцію між пародонтологічним індексом за Расселом і ШВУ, між папілярно-маргінально-альвеолярним індексом і ШВУ [24, 53].

Сьогодні виведені математичні моделі структурно-функціонального віку кісткової системи в дітей, підлітків і дорослих. Поряд із ними розроблені і математичні моделі структурно-функціонального віку пародонта, які поєднують параклінічні індекси (пародонтологічний індекс, папілярно-маргінально-альвеолярний індекс Рамфьорда) і показники денситометрії (ШРУ) [11]. Ці моделі дозволяють визначити темп старіння тканин пародонта і призначити диференційоване лікування. На жаль, такі дослідження проведені тільки в дорослому віці.

Безпосередньо інформацією про стан кісткової тканини володіють і біохімічні маркери в доповненні до неінвазивних методів [4]. Вивчення біохімічних показників ротової рідини і показників сироватки крові та сечі підтверджує участь тканин і органів порожнини рота в підтриманні гомеостазу організму [6, 10, 14, 28]. Ці маркери метаболізму реагують швидше на дію різних чинників на кістку на відміну від денситометрії [39].

Метаболізм кістки характеризується процесом утворення нової кісткової тканини остеобластами і процесом деградації старої – остеокластами. Маса кістки залежить від балансу цих двох процесів. При всіх захворюваннях скелета відбувається порушення процесів ремоделювання кістки, що супроводжується відхиленням у рівні біохімічних маркерів.

На сьогодні частково накопичений клінічний матеріал щодо ефективного використання деяких маркерів резорбції і формування кісткової тканини при діагностиці та моніторингу остеопорозу, хвороби Педжета, гіперпаратиреозу та інших захворювань метаболічного характеру, що супроводжуються деструкцією скелета [38, 54].

Але дані щодо вивчення цих показників у стоматології поодинокі і розрізнені [18, 23, 32].

### Висновки

1. Таким чином, джерела літератури свідчать про те, що патологія тканин пародонта супроводжується порушенням кісткової системи. Але детально механізми цих порушень, пов'язаних зі змінами біохімічних процесів і гормонального статусу, вивчені недостатньо.

2. Для успішного лікування захворювань тканин пародонта, особливо з тяжким і часто рецидивним перебігом, необхідний комплексний підхід, який поряд із місцевою терапією передбачає обов'язкове і своєчасне лікування системного остеопорозу.

### Література

1. Бабинець Л. Вплив комплексної терапії з додаванням фосамаксу на стан кісткової тканини у хворих на первинний остеоартроз / Л. Бабинець // Гал. лікар. вісник. – 2000. – № 1. – С. 8-10.
2. Вивчення взаємозалежності між мінеральною щільністю кісткової тканини і генералізованим пародонтитом / В.П. Пюрик, Г.Б. Проць, В.В. Грекуляк // Укр. стоматол. альманах. – 2006. – № 3. – С. 29-32.
3. Данилевський Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевський, А.В. Борисенко. – К.: Здоров'я, 2000. – 464 с.
4. Ермакова И.П. Современные биохимические маркеры в диагностике остеопороза / И.П. Ермакова, И.А. Пронченко // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 24-26.
5. Хоменко Л.А. Заболевания пародонта у лиц молодого возраста: проблема риска и диагностики / Л.А. Хоменко, Н.В. Биденко, Е. И. Остапко // Стоматолог. – 2006. – № 1-2. – С. 54-58.
6. Захисні механізми порожнини рота / В.І. Шматко, І.М. Голубева, Н.В. Біденко [та ін.] // Вісн. стоматол. – 1998. – № 4. – С. 79-83.
7. Зедгенидзе Г.А. Рентгенодиагностика травматических и огнестрельных повреждений костей и суставов / Г.А. Зедгенидзе. – Л., 1941. – 265 с.
8. Золотарева Ю.Б. Влияние окклюзионных нарушений на течение воспалительного процесса в тканях пародонта / Ю.Б. Золотарева, И.Е. Гусева // Стоматология. – 2002. – № 4. – С. 21-23.
9. Зубочелюстные аномалии у детей с нарушением осанки и страдающих сколиозом / Т.Г. Менабде, М.М. Рухадзе, Т.Г. Микадзе // Georg. Med. News. – 2004. – № 3. – С. 32-34.
10. Коротич Н.М. Гомеостаз порожнини рота та його корекція у дітей із диспластичним сколіозом: автореф. дис. на здобуття наук. ст. канд. мед. наук / Н.М. Коротич. – Полтава, 2005. – 17 с.
11. Мазур И.П. Костная система и заболевания пародонта / И.П. Мазур // Современная стоматол. – 2002. – № 2. – С. 27-32.
12. Машенко И.С. Новые аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита / И.С. Машенко, А.В. Самойленко // Вісн. стоматол. – 2002. – № 1. – С. 12-15.
13. Насонов Е.Л. Остеопороз в практике терапевта / Е.Л. Насонов // Здоров'я України. – 2006. – № 4 (137). – С. 54-55.
14. Насонов Е.Л. Проблемы остеопороза: изучение биохимических маркеров костного метаболизма / Е.Л. Насонов // Клин. мед. – 1998. – № 5. – С. 20-25.
15. Нейко Н.В. Взаемозв'язок структурно-функціонального стану тканин пародонта кісткової системи опорного скелета та захворювань пародонта / Н.В. Нейко // Гал. лікар. вісник. – 2000. – Т. 7, №1. – С. 103-108.
16. Нейко Н.В. Кістковий метаболізм та структурно-функціональний стан пародонта у хворих на генералізований пародонтит, що перебігає на фоні ревматоїдного артриту / Н.В. Нейко // Вісн. стоматол. – 2000. – № 5. – С. 48-49.
17. Нейко Н.В. Стан тканин пародонта у хворих на ревматоїдний артрит / Н.В. Нейко, Т. Д. Павлюк, І.Ю. Головач // Вісн. пробл. біол. і мед. – 1999. – № 4. – С. 116-121.
18. Некоторые показатели минерального обмена у больных генерализованным пародонтитом первой степени / А.В. Борисенко, С. Магомедов, И.Н. Федянович [та ін.] // Современная стоматол. – 2002. – № 4. – С. 25-27.
19. Остеоденситометрия в диагностике пародонтита / Т.А. Гайдарова, М.В. Федотова, Е.С. Гаврилова [и др.] // Стоматология. – 2006. – № 2. – С. 30-33.

20. Казимирко В.К. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.И. Мальцев. – 2-е изд., стереотип. – К.: МОРИ-ОН, 2006. – 160 с.
21. Петрушанко Т.О. Роль конституції людини у формуванні патології пародонта / Т.О. Петрушанко // Тавр. мед.-биол. вестник. – 2000. – Т. 3, № 1-2. – С. 208-212.
22. Поворознюк В.В. Остеопеничний синдром у дітей та підлітків: фактори ризику, діагностика, профілактика: методичний посібник / В.В. Поворознюк. – К., 2001. – 27 с.
23. Поворознюк В.В. Остеопороз и биохимические маркеры метаболизма костной ткани / В.В. Поворознюк // Лаб. диагност. – 2002. – №1. – С. 53-61.
24. Поворознюк В.В. Костная система и заболевания пародонта / В.В. Поворознюк, И.П. Мазур. – К., 2003. – 446 с.
25. Рабухина Н.А. Рентгendiагностика в стоматологии / Н.А. Рабухина, А.П. Аржанцева // 2-е изд. стереотип. – М.: Мед. Информаг-во, 2003. – 451 с.
26. Рохлин Г.Д. Диагностическое и прогностическое значение остеопении при некоторых видах патологии по данным рентгенологического исследования: автореф. дис. на соискание уч. ст. д-ра мед. наук / Г.Д. Рохлин. – Л., 1988. – 40 с.
27. Смоляр Н.І. Особливості клінічного перебігу хвороб пародонта у дітей на фоні первинного туберкульозу / Н.І. Смоляр, У.О. Стадник // Вісн. стоматол. – 2000. – № 2. – С. 36-37.
28. Ткаченко П.И. Состояние процессов перекисного окисления липидов и уровень факторов антиоксидантной защиты ротовой жидкости у детей со сколиозом / П.И. Ткаченко, Н.Н. Коротич // Вісн. стоматол. – 2000. – № 5. – С. 109.
29. Темерханов Ф.Т. Количественное определение содержания костных микроэлементов верхней челюсти методом компьютерной денситометрии / Ф.Т. Темерханов, С.Л. Архаров // Вопр. стоматол.: Сб. науч. работ, посвящ. 70-летию со дня рождения проф. Э.С.Тихонова. – Рязань, 1998. – С. 119-122.
30. Урошниковна Н.А. Денситометрия – как современный метод диагностики остеопороза у больных сахарным диабетом на стоматологическом приеме / Н.А. Урошниковна, Е.А. Шерминская: материалы двенадцатой межрегион. науч.-практ. конф. стоматологов, посвящ. 55-летию Победы в Великой Отеч. Войне и 20-летию стоматол. фак. [«Современные вопросы стоматологии»] – Ижевск, 2000. – С. 317-320.
31. Факторы, влияющие на результаты остеоденситометрии при поиске системного остеопороза / П.Л. Жаров, Д.М. Смолев, М.К. Магомедов, А.В. Зуева // Вестн. рентгенол. и радиол. – 2005. – № 2. – С. 48-55.
32. Федянович И.Н. Особенности нарушения метаболизма костной ткани пародонта при генерализованном пародонтите и возможности их направленной фармакологической коррекции: автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. мед. наук / И.Н. Федянович. – К., 2004. – 16 с.
33. Шехтман А.Г. Рентгеновская денситометрия осевого скелета и ультразвуковая денситометрия кости: возможности и значение методов в клинической практике / А.Г. Шехтман // Вестн. рентгенол. и радиол. – 2003. – № 1. – С. 54-58.
34. Щетини В.В. Изучение топографии оптической плотности костной ткани нижней челюсти методом компьютерно-томографической денситометрии / В.В. Щетини, Д.М. Гарафудинов, С.Л. Архаров // Рос. стоматол. ж. – 2000. – № 4. – С. 41-45.
35. Дервис Емель. Проявление системного остеопороза в полости рта / Е. Дервис // Dental Tribune Russia. – 2008. – № 1. – С. 14-16.
36. Генерализованный пародонтит и системный остеопороз. Клинико-рентгенологическая оценка / А.В. Цимбалитов, Г.Б. Шторина, И.А. Гарапач [и др.] // Институт стоматологии. – 2007. – № 37. – С. 76-78.
37. Adams J.E. Single and dual energy X-ray absorptiometry / J.E. Adams // European Radiology. – 1997. – Vol. 7, Suppl. 2. – P. 20-21.
38. Monoclonal Antibody assay for measuring bone-specific alkaline phosphatase in serum / G. Baltazar, S. Ardakani, J.J. Dean [et al.] // Clin. chem. – 1995. – Vol. 41. – P. 1560-1566.
39. Chassagne Philippe. Остеопороз в XXI веке: влияние факторов роста, питания и паратгормона / Philippe Chassagne // Rev. Geriatr. – 2004. – Vol. 29, № 9. – P. 717-718,720.
40. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis / P.D. Delmas, R. Eastell, P. Garner [et. al.] // Osteoporosis Int. – 2000. – Vol. 11 (6). – P. 2-17.
41. Dempster D.W. Pathogenesis of osteoporosis / D.W. Dempster, R. Lindsay // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 797-801.
42. Drisco C.H. Nonsurgical periodontal therapy / C.H. Drisco // Periodontol. – 2000-2001. – Vol. 25. – P. 77-88.
43. Hildebolt C.F. Osteoporosis and oral bone loss / C.F. Hildebolt // Dentomaxillofac. Radiol. – 1977. – Vol. 26 (1). – P. 3-15.
44. Jeffcoat M.K. Oral bone loss, osteoporosis, and preterm birth: What do we tell our patients now? / M.K. Jeffcoat, N. Geurs // Compendium. – 2001. – Vol. 22. – P. 22-27.
45. Jeffcoat M.K. Postmenopausal bone loss and its relationship to oral bone loss / M.K. Jeffcoat, C.E. Lewis, M.S. Reddy // Periodontology – 2000. – Vol. 23. – P. 94-102.
46. Jeffcoat M.K. Osteoporosis: a possible modifying factor in oral bone loss / M.K. Jeffcoat // Annals. Periodont. – 1998. – Vol. 3. – P. 312-321.
47. Kanis J.A. Osteoporosis / J.A. Kanis // Oxford: Blackwell Science, 1994. – 254 p.
48. Ortega R.M. Implication of calcium deficiency in the progress of periodontal diseases and osteoporosis / R.M. Ortega, A.M. Requejo, Encinas A. Sotillos [et. al.] // Nutr. Hosp. – 1998. – Vol. 13 (6). – P. 316-319.
49. Ribot C. Postmenopausal osteoporosis: clinical characteristics in patients fist vertebral crush fracture. Results of the GRIIO National Multicenter Survey / C. Ribot, J.M. Pouilles // Rev. Rhum. Ed. Fr. – 1993. – Vol. 60 (6). – P. 427-432.
50. A clinical profile of back pain and disability in patients with spinal osteoporosis / P.J. Rayn, G.Blake, R.Herd [et. al.] // Bone. – 1994. – Vol. 15, №1. – P. 27-30.
51. Sartoris D.J. Dual-Energy Radiographic Absorptiometry for Bone Densitometry: Current Status and Perspective / D.J. Sartoris, D. Resnick // Am. J. Roentgenol. – 1989. – Vol. 152. – P. 241-246.
52. Seibel M.J. Urinary pyridinoline crosslinks of collagen / M.J. Seibel, S.P. Robins, J.P. Beiezikian // Trends in Endocrinology and Metabolism. – 1992. – Vol. 3 (7). – P. 263-278.
53. Bone resorption in healthy and osteoporosis postmenopausal women / M.J. Valimaki, R. Tahtela, J.D. Jones [et al.] // Eu. J. Clin. Endocrin. – 1994. – Vol. 131. – P. 258-262.
54. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: Association and mechanisms / J. Wactawski – Wende // Ann. Periodontol. – 2001. – Vol. 6 (1). – P. 197-208.

## ПАТОЛОГИЯ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА ПРИ СИСТЕМНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

*В.М. Батиг, М.О. Остафійчук, А.І. Проданчук*

**Резюме.** В результате обзора литературы научных публикаций установлено тесную взаимосвязь между заболеваниями тканей пародонта и системным остеопорозом. Ряд исследовательских работ подтверждает, что системный остеопороз является звеном сложного механизма развития деструктивно-дистрофических изменений в альвеолярном отростке при генерализованном пародонтите. Сделано выводы о том, что патология тканей пародонта сопровождается нарушением костной системы.

**Ключевые слова:** заболевание тканей пародонта, генерализованный пародонтит, системный остеопороз, альвеолярный отросток, ремоделирование кости.

## PATHOLOGY OF THE PERIODONTAL TISSUE WITH SYSTEMIC OSTEOPOROSIS

*V.M. Batig, M.O. Ostafijchuk, A.I. Prodanchuk*

**Abstract.** A review of scientific publications a close relationship between parodontal tissue diseases and systemic osteoporosis has been revealed. A number of researches confirms that systemic osteoporosis is a component of the complex mechanism of destructive and dystrophic changes in the alveolar process in case of generalized parodontitis. It has been concluded that the pathology of the periodontal tissues is accompanied by a disturbance of the skeletal system.

**Key words:** parodontal tissue diseases, generalized parodontitis, systemic osteoporosis, alveolar bone, bone remodeling.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 90-94

Надійшла до редакції 25.04.2013 року

© В.М. Батіг, М.О. Остафійчук, А.І. Проданчук, 2013

УДК 616.5-002.2

*К.І. Бодня, Л.О. Кадельник\**

## СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХРОНІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ

Медична академія післядипломної освіти, м. Харків

\*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Значна поширеність дерматозів серед населення, їх хронічний і часто тяжкий перебіг, невирішеність питань їх етіології та патогенезу представляють одну з найбільш важливих проблем охорони здоров'я. Відсутність чіткої концепції про місце гельмінтозів

і протозоозів у патогенезі хронічних дерматозів залишає відкритими питання паразитування і коменсалізму паразитів в організмі таких пацієнтів.

**Ключові слова:** хронічні дерматози, етіологія, патогенез, паразитози.

Проблема хронічних захворювань шкіри є однією з найактуальніших у сучасній медицині. Наукові прогнози в останні роки свідчать про можливість значного збільшення кількості хворих на хронічні дерматози (ХД) та тенденцію їх більш тяжкого клінічного перебігу [7, 8].

Хронічні дерматози є захворюваннями, що трапляються повсюдно, виникають у будь-якому віці та характеризуються рецидивним перебігом, мають виражену резистентність до проведеної терапії, що нерідко призводить до тривалої втрати працездатності.

Останніми роками спостерігається зростання тяжких, рефрактерних до фармакотерапії, часто інвалідизуючих форм дерматозів, що суттєво впливає на якість життя пацієнтів та визначає не тільки медичне, але й соціальне значення зазначеної проблеми [17, 18, 22].

До хронічних дерматозів, що часто трапляються, відносять істинну й мікробну форми екземи, атопічний дерматит, псоріаз, червоний плоский лишай та ін. У структурі хронічних захворювань шкіри в економічно розвинутих країнах хворі на істинну й мікробну екзему становлять – 10-23 %, на атопічний дерматит – 12-18 %, на псоріаз – 2-3 %, на червоний плоский лишай – 0,5-2 % [6, 27, 60, 62]. Алергодерматози в цілому у структурі алергічних хвороб людини, за даними різних авторів, становлять від 7 до 73 % [32, 57].

Значна поширеність дерматозів серед населення, їх хронічний і нерідко тяжкий перебіг, призводять до зниження працездатності, а, нерідко, й до інвалідності пацієнтів. Невирішеність питань етіології й патогенезу хронічних дерматозів представляють одну з найбільш важливих проблем практичної охорони здоров'я [2, 26, 48, 56].

© К.І. Бодня, Л.О. Кадельник, 2013

Багатьма дослідниками запропоновано теорії етіопатогенезу хронічних захворювань шкіри. При всіх формах хронічних дерматозів в організмі хворих виявляють імунні, метаболічні, структурно-функціональні зрушення – важливі патогенетичні чинники цих захворювань, проте механізми розвитку ХД залишаються недостатньо вивченими [12, 16]. Запропоновані чисельні теорії, які беруть за основу визнання однієї патогенетичної ланки вирішальним чинником патологічного процесу ХД.

Встановлено важливу роль генетичних чинників у розвитку зазначених патологій, про що свідчить сімейна концентрація хворих, яка перевищує в декілька разів популяційну, виявлено генетичні маркери в системі гістосумісності (HLA) [9, 32, 63].

Популярною є і нейрогенна теорія, на підтвердження якої наводилося досить багато фактів, які свідчать про те, що ХД вперше виникали в осіб після психічної травми. Результати чисельних досліджень показали, що такі хворі мають істотні функціональні порушення центральної і периферичної нервової системи. Це дає право на існування нейрогенної теорії розвитку псоріазу, проте її не можна визнати повністю доведеною [21].

З огляду на те, що механізми розвитку хронічних дерматозів вивчені неповно, а їх розуміння становить проблему через їхню клінічно-патогенетичну неоднорідність, створення універсальної схеми патогенезу всіх дерматозів виявилось важко здійсненним завданням [8]. Показано, що обов'язковим компонентом розвитку дерматозів є ендотеліальна дисфункція, втім механізми, що лежать в її основі, вивчені недостатньо [58]. Припускають, що основна роль у розвитку даного явища належить «окисному стресу», який розвивається на тлі дисфункції фагоцитів, антиоксидантного захисту, можливого дисбалансу цитокінової мережі [43].

Відомо, що в ініціації і регуляції імунної відповіді значна роль належить цитокінам – біологічно активним медіаторам, які здійснюють взаємодію імунокомпетентних клітин між собою та з іншими спеціалізованими клітинами тканин і органів [43]. Вони індукують та регулюють запалення, фагоцитоз, апоптоз та інші біологічні реакції, тому вивчення цитокінового профілю має велике діагностичне та прогностичне значення і дає змогу глибше зрозуміти механізми розвитку патологічного процесу [10].

Зміни в системі цитокінів відображають дисбаланс на різних рівнях імунної системи [49]. Однак цитокінетичний профіль у хворих на різні клінічні форми хронічних дерматозів, а також при поєднанні ХД з паразитарною інвазією – не є вивченими.

Показано, що велике значення в регуляції гомеостазу має фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), який у малих концентраціях виявляє патологічну ендокринноподібну дію, викликаючи гемоди-

намічні порушення і мікросудинну гіперкоагуляцію [25, 53]. ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 синтезуються паралельно, в основному, моноцитами, макрофагами та лімфоцитами у відповідь на стрес-реакцію, мають здатність індукувати продукцію один одного [11, 69]. Рецептори до ФНП- $\alpha$  розташовуються на різних клітинах, зокрема, ендотеліальні клітини судин експресують обидва рецептори ФНП (P55, P75), однак встановлено, що ФНП- $\alpha$  активує їх переважно через P55 [40]. У малих концентраціях ФНП- $\alpha$  викликає швидке й зворотне зниження рівня внутрішньоендотеліального кальцію, незалежно від оксиду азоту й простагландинів, що призводить до зниження тону судин і носить компенсаторний характер [34].

Ендотеліальні клітини не можуть спонтанно індукувати і секретувати біологічно активний ІЛ-1 [4, 30]. Продукція ІЛ-1 свідчить про патологічну активацію епідермальних кератиноцитів та індукує експресію генів ІЛ-6 та ІЛ-8 [42]. Крім того, надлишок NO, утворюючи з'єднання з високотоксичними пероксинітридами, спричиняє пошкодження і мутації ДНК [59]. Тому на тлі цитокинового дисбалансу завжди відбувається підвищення рівня оксиду холестерину в крові, негативно впливаючи, у свою чергу, на вироблення NO, посилюючи ураження судинної стінки [13, 65], що відіграє важливу роль у патогенезі хронічних дерматозів.

Гладеньком'язові клітини, які знаходяться в постійній взаємодії з клітинами імунної системи (природні кілери, макрофаги, нейтрофіли), також впливають на стан судин [3]. Встановлено, що вони здатні продукувати ІЛ-1, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 та  $\gamma$ -ІФН. Так, ІЛ-8, який є хемоатрактантом нейтрофілів, включає їх у процес ремоделювання судин [30, 31, 67].

З ІЛ-8 та ФНП- $\alpha$  тісно пов'язаний апоптоз ендотеліальних і гладеньком'язових клітин [64]. Причиною програмованої загибелі ендотеліальних клітин може бути вільнорадикальне пошкодження клітин в умовах гіпероксигенації і підвищеного рівня прозапальних цитокінів [34, 35].

Накопичення в кровотоці надлишкових кількостей регуляторних цитокінів із різноспрямованими ефектами може призводити не лише до порушення активації імунокомпетентних клітин, але й до імунопатологічних реакцій, порушення гомеостазу і прямого пошкоджувального ефекту цитокінів [5, 45].

Встановлено тісний взаємозв'язок між індукцією імунними комплексами окисного вибуху у фагоцитах і секретії ними ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, а також лізосомальних ферментів [39]. Однак у роботах L. Dumoutier et al. і S.V. Kotenko et al. [47, 52] доведено, що імунні комплекси більшою мірою стимулюють вироблення протизапальних цитокінів (ІЛ-10). Це перешкоджає синтезу прозапальних цитокінів і може служити одним із механізмів самообмеження клітинної імунної відповіді, імунного запалення, що клінічно проявляється періодичною нормалізацією стану хворого.

Таким чином, у зазначених дослідженнях часто розглядається один з аспектів проблеми патогенезу хронічних дерматозів, що може служити передумовами для його розуміння. Комплексний підхід до вивчення цього питання дозволив би глибше зрозуміти і систематизувати різні механізми розвитку цих станів, запропонувати нові підходи до визначення індивідуального прогнозу пацієнта і вироблення стратегії лікування.

Для адекватної оцінки стану цитокинової ланки імунітету та її внесок у патогенез хронічних дерматозів необхідно мати комплексне уявлення про її роль у розвитку патологічного процесу при ХД [28]. Цитокини можна розглядати як можливі діагностичні та прогностичні маркери, і як підстави для вибору, в разі необхідності, імунотропної терапії та оцінки її ефективності [14, 41]. Однак автори, як правило, розглядають одну з ланок патогенезу хронічних дерматозів, тоді як у їхньому розвитку тісно взаємодіють різні системи організму людини, і тому для вивчення механізмів розвитку хронічних захворювань шкіри необхідно використовувати системний підхід.

Існує наукове припущення, що на етіологію та патогенез ХД впливає патологія кишечника. J.R. Person, J.D. Bernhard [61] спостерігали дерматит, пов'язаний з операцією обхідного анастомозу тонкої кишки, а також інші шкірні прояви, пов'язані із запаленням кишечника. На думку авторів, дерматози розвиваються через поглинання мікробних антигенів з кишечника. Таким чином, автоінтоксикацію описано як первинний механізм у взаємозв'язку хвороб шкіри і кишечника.

Іншими клініцистами описано взаємозв'язок хірургічних операцій травної системи з дерматозами. E. D'Amico, C. Palazzi, F. Sarani [46] повідомили про взаємозв'язок первинного жовчного цирозу і псоріазу. Після впровадження портокавального шунта пацієнт звільнився від псоріазу та псоріатичного артриту. Лікарі висунули гіпотезу, що перерозподіл кровотоку зменшив застій у кишечнику і, тим самим, зменшив залучення патогенної кишкової флори. Відзначено, що операція обхідного анастомозу частини тонкої кишки (тонкої і клубової) призводить до зменшення проявів псоріазу в пацієнта.

Чисельні дослідження свідчать про значення патогенних мікроорганізмів кишечника в етіології псоріазу. V.M. Yates, G. Watkinson, A. Kelman [68] встановили взаємозв'язок хвороб кишечника і псоріазу. Вони показали, що в пацієнтів із хворобою Крона і неспецифічним виразковим колітом псоріаз траплявся частіше, ніж у здорових людей. M. Buslau, I. Menzel, H. Holzmann [44] проаналізували зразки калу пацієнтів, які страждають на себорейну екзему, псоріаз або себорею голови, і виявили високий ступінь прояву патогенної флори у всіх пацієнтів. Науковцями також встановлено взаємозв'язок між псоріазом та хронічним еюнїтом (з підвищеною проникністю тонкої кишки і згладжуванням її слизової). Виявлено порушення проникності кишкових стінок, що

корелює зі ступенем тяжкості псоріазу та тривалістю захворювання. У всіх пацієнтів встановлено наявність патології проксимальних відділів травного тракту, що виявилось у вигляді дегенеративно-дистрофічних змін епітеліального компартменту. Ступінь зменшення висоти епітеліального пласта корелювала з прогресуючою стадією псоріазу та тривалістю захворювання. Вони визначали ці зміни як «псоріатичну гастроінтестинопатию» і припускали її вторинність по відношенню до шкірних проявів псоріазу.

Г.В. Банченко [1] відзначав різні захворювання шлунково-кишкового тракту, печінки та підшлункової залози у хворих на ХД. А.Л. Машкиллейсон [20] при гастроентерологічному дослідженні 415 хворих на червоний плоский лишай слизової оболонки порожнини рота у 75 % з них виявив наявність різної патології шлунково-кишкового тракту (гастрити – у 64 %, виразкову хворобу та її ускладнення – у 14%, коліти – у 19 % хворих), яка нерідко поєднується із захворюваннями печінки. Спостереження за хворими та їх обстеження в динаміці дали змогу дійти висновку про безсумнівну роль патології шлунково-кишкового тракту в патогенезі плоского лишая слизової оболонки порожнини рота, особливо його ерозивно-виразкової форми.

Під час гастроскопії, проведеної у пацієнтів з ерозивно-виразковою формою червоного плоского лишая, у частини обстежених виявлено зміни слизової оболонки шлунка, однак механізми взаємозв'язку цих змін остаточно не встановлені [1, 20].

Багато дослідників, не заперечуючи значення вищеперерахованих чинників у розвитку хронічних дерматозів, тим не менше, надають великого значення взаємозв'язку цих захворювань із порушеннями мікроекологічного балансу [24, 33, 51].

Шкірні прояви хронічних дерматозів часто розглядають як алергічну реакцію організму на наявність чужорідних мікроорганізмів, вірусів і паразитів на продукти їх життєдіяльності, коли розвивається інтоксикація організму. У цьому випадку говорять про інфекційно-алергічну природу ХД [15].

Деякі дослідники вважають, що найважливішим етіологічним чинником розвитку хронічних дерматозів є паразитози [55]. У літературі наведено дані про наявність шкірних висипів у хворих при виявленні у них кишкових паразитів. Так, роботами G.M. Swank, E.A. Deitch [66] показано наявність у хворих на дерматози (екзема, псоріаз, кропив'янка, нейродерміт) протозойних і гельмінтних інвазій.

Підкреслюючи, що інфекція – це перша ланка в патології шлунково-кишкового тракту, академік РАМН В.І. Покровський [23] вказує на явну недооцінку значення кишкових гельмінтів і лямблій, які впливають як імуносупресори і викликають алергізацію організму. Тим часом, за даними ВООЗ, третє і четверте місця за масовістю захворювань посідають паразитарні інвазії,

при цьому число таких хворих щорічно складає 14 млн. осіб [29]. При цьому, за останні п'ять років констатовано більш ніж дворазове збільшення захворюваності на лямбліоз. Деструктивні зміни слизової оболонки тонкого і товстого відділів кишечника під впливом тривалого паразитування найпростіших і гельмінтів призводять до порушення процесів травлення і всмоктування, аж до мальабсорбції, що є патогенетично значущим чинником для хворих на хронічні дерматози [36, 37, 54].

За даними ВООЗ, щороку приблизно кожна друга людина на планеті заражається одним із трьох основних видів гельмінтів, що призводить до аскаридозу (1,2 млрд. осіб), анкілостомозу (900 млн.) і трихоцефальозу (до 700 млн.). Деякі спеціалісти як із США [50], так і з Росії [19] повідомляють, що 95-99 % населення має паразитів, однак не знає про це.

Отримано дані про значну роль паразитарних інвазій кишечника (гельмінтоз, лямбліоз) у патогенезі atopічного дерматиту, що є пусковим механізмом для імунопатологічних змін шкіри і підтримання його хронічного перебігу. При вивченні протозойного пейзажу кишечника 2561 хворого на atopічний дерматит, Н.П. Торопова, Н.А. Сафронова, Л.М. Гордєєва [38] зареєстрували 999 випадків зараженості різними видами паразитів. Виявлено 15 видів кишкових паразитів, сім з яких були найпростіші: *Giardia lamblia*, *Chylomastix mesnili*, *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Jodamoeba butchilii*, *Entamoeba hartmannii*. Авторами простежено чіткі тенденції до збільшення питомої ваги заражених паразитами хворих на ХД залежно від віку та тривалості захворювання.

Проаналізувавши дані літератури, можна дійти висновку, що відсутня чітка концепція щодо місця гельмінтозів і протозоозів у патогенезі ХД. Залишаються відкритими питання паразитування і коменсалізму паразитів у таких хворих. Неоднозначно трактуються питання патогенезу та зацікавленості імунної системи при розвитку ХД. Представляє інтерес вивчення особливостей імунопатогенезу контактних паразитозів, потребують детального вивчення показники імунної відповіді з метою вибору найбільш активних антипаразитарних засобів та імунокорегуючої терапії хворих на хронічні дерматози.

### Література

1. Банченко Г.В. Сочетанные заболевания слизистой оболочки полости рта и внутренних органов / Г.В. Банченко. – М.: Медицина, 2009. – 188 с.
2. Бадюкин В.В. Перспективы применения ингибиторов ФНО при псориазе и псориатическом артрите / В.В. Бадюкин // Клини. фармакол. и терапия. – 2005. – № 1. – С. 5-8.
3. Бережная Н.М. Эозинофилы, базофилы и иммуноглобулин Е в противоопухолевой защите / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун, Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 38-49.
4. Варюшина Е.А. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия интерлейкина-1 бета. Усиление функциональной активности нейтрофиль-

ных гранулоцитов человека в очаге воспаления под влиянием интерлейкина-1 бета / Е.А. Варюшина, В.Г. Конусова, А.С. Симбирцев // Иммунология. – 2000. – № 3. – С. 18-21.

5. Василенко А.М. Цитокины в сочетанной регуляции боли и иммунитета / А.М. Василенко, Л.А. Захарова // Успехи соврем. биол. – 2000. – Т. 120, № 2. – С. 174-189.
6. Владимиров В.В. Псориаз: этиопатогенез, клиника, лечение и профилактика / В.В. Владимиров, Е.В. Владимирова // Качество жизни. Медицина. Болезни кожи. – 2006. – № 6 (17). – С. 38-44.
7. Горланов И.А. Ошибки в диагностике atopического дерматита у детей / И.А. Горланов, Л.М. Левина, И.Р. Миляевская // Аллергология. – 2004. – № 4. – С. 35-41.
8. Довжанский С.И. Патогенез и клиника хронических дерматозов у больных пожилого и старческого возраста / С.И. Довжанский // Вестн. дерматол. и венерол. – 2002. – № 6. – С. 8-11.
9. Довжанский С.И. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза / С.И. Довжанский, И.Я. Пинсон // Рос. ж. кож. и венер. болезней. – 2006. – № 1. – С. 14-19.
10. Ешану В.С. Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени / В.С. Ешану // Клини. перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2004. – № 5. – С. 11-16.
11. Жданов Г.Н. Роль интерлейкина 1- $\alpha$  в патогенезе острого периода ишемического инсульта / Г.Н. Жданов, М.М. Герасимова // Неврол. вестн. им. В.М. Бехтерева. – 2005. – № 1(2). – С. 18-23.
12. Иванов О.Л. Atopический дерматит: современные представления / О.Л. Иванов, А.Н. Львов, А.В. Мищенко // Рус. мед. ж. – 2007. – Т. 15, № 19. – С. 1362-1366.
13. Катунина О.Р. Иммунная система кожи и ее роль в патогенезе псориаза / О.Р. Катунина // Вестн. дерматол. и венерол. – 2005. – № 1. – С. 9-22.
14. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения : руководство для врачей, переработанное и дополненное, 3-е изд. / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – Питер Ком, 2009. – 512 с.
15. Ковальчук Л.В. Хемокины – новое семейство цитокинов, регулирующих миграцию лейкоцитов / Л.В. Ковальчук, Р.Т. Сайгитов // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. – 2000. – № 1. – С. 90-94.
16. Колибрина А.М. Применение гастроинтестинальных препаратов в комплексной терапии atopического дерматита / А.М. Колибрина, Г.Д. Никифорова, И.В. Хамаганова // Рус. мед. ж. – 2004. – № 14. – С. 828.
17. Кочергин Н.Г. Atopический дерматит: современные аспекты патогенеза и терапии / Н.Г. Кочергин // Рус. мед. ж. – 2004. – № 1. – С. 1076-1081.
18. Кочергин Н.Г. Эффективность инфликсимаба у больных псориазом / Н.Г. Кочергин, Л.М. Смирнова // Рус. мед. ж. – 2005. – Т. 13, № 16. – С. 1069-1073.
19. Кубанова А.А. Дерматовенерология в России. Реальность и перспективы / А.А. Кубанова, Л.И. Тихонова // Вестн. дерматол. и венерол. – 2004. – № 2. – С. 4-11.
20. Лысенко А.Я. Клиническая паразитология / А.Я. Лысенко, М.Г. Владимова, А.В. Кондрашин. – Женева, 2002. – С. 65-66.
21. Машкиллейсон А.Л. Красный плоский лишай / А.Л. Машкиллейсон // В кн.: Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. – М., 2004. – С. 190-204.
22. Мордовцев В.Н. Псориаз (патогенез, клиника, лечение) / В.Н. Мордовцев, Г.В. Мушет, В.И. Альбанова. – Кишинев: Штиинца, 2001. – 184 с.
23. Никитина И.В. Хроническая крапивница / И.В. Никитина, М.В. Тарасова // Дерматология. Косметология и пластическая хирургия. – 2008. – Т. 16, № 8. – С. 542.

24. Покровский В.И. Противоэпидемическая практика / В.И. Покровский, Б.Л. Черкасский, В.Ф. Петров. – М., Пермь: ИПК «Звезда», 2008. – 200 с.
25. Пономарева Ж.В. Роль дисбиотических сдвигов в развитии поражений кожи / Ж.В. Пономарева, Е.Н. Анисимова, А.В. Лейхтер: материалы научно-практической конференции, посвященной 80-летию дерматологической службы Читинской области. – Чита, 2004. – С. 58.
26. Радаева О.А. Провоспалительные цитокины и нейтрофильные гранулоциты при эссенциальной артериальной гипертензии / О.А. Радаева, Л.В. Новикова // Актуал. пробл. мед. науки и образования: материалы межрегионал. науч. конференции. – Пенза, 2007. – С. 86.
27. Ревякина В.А. Иммунологические основы развития атопического дерматита и новая стратегия терапии / В.А. Ревякина // Consilium Medicum. – Педиатрия; (Приложение 1). – 2004. – С. 31-33.
28. Самцов А.В. Кожные и венерические болезни / А.В. Самцов, В.В. Барбинов. – СПб.: ЭЛБИ, 2002. – С. 217-220.
29. Сергеев А.Ю. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза главных воспалительных дерматозов человека / А.Ю. Сергеев, А.В. Караулов, Ю.В. Сергеев // Иммунол., аллергол., инфектол. – 2003. – № 3. – С. 10-23.
30. Сергиев В.П. Паразитарные болезни человека, их профилактика и лечение / В.П. Сергиев, М.П. Лебедева, А.А. Фролова // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2007. – № 2. – С. 8-12.
31. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека / А.С. Симбирцев // Иммунология. – 2008. – № 3. – С. 9-17.
32. Симбирцев А.С. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций иммунной системы / А.С. Симбирцев // Физиол. и патол. иммунной системы. – 2004. – № 10. – С. 3-9.
33. Скрипкин Ю.К. Современный взгляд на патогенетическую терапию атопического дерматита / Ю.К. Скрипкин, А.С. Дворников, Л.С. Круглова // Вестн. дерматол. и венерол. – 2006. – № 4. – С. 36-39.
34. Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей / Г.И. Смирнова // Фармацевт. вестник. – 2002. – № 10. – С. 6-10.
35. Старикова Э.А. Особенности цитокиновой регуляции секреции эндотелиальными клетками хемокина IL-8 / Э.А. Старикова, И.С. Фрейндлин // Мед. иммунол. – 2005. – Т. 7, № 2-3. – С. 123.
36. Суслев А.П. Фундаментальная иммунобиология провоспалительных цитокинов и MIF / А.П. Суслев, М.В. Коноплева, О.Ю. Третьяков // Мед. иммунол. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 5-22.
37. Токмалаев А.К. Гельминтозы человека / А.К. Токмалаев // Рус. мед. ж. – 2001. – Т. 9, № 16-17. – С. 690-693.
38. Торопова Н.П. Атопический дерматит и лямблиоз у детей / Н.П. Торопова, А.М. Градинаров, Н.А. Сафронова // Медицинская и социальная реабилитация детей-инвалидов, страдающих дерматозами: тезисы докладов республиканской конференции. – Екатеринбург, 2005. – С. 43.
39. Торопова Н.П. Паразитарная фауна кишечника у детей, страдающих атопическим дерматитом. Аспекты диагностики и патогенеза / Н.П. Торопова, Н.А. Сафронова, Л.М. Гордеева // Рос. ж. кож. и венер. болезней. – 2008. – № 2. – С. 27-32.
40. Фрейндлин И.С. Клетки иммунной системы / И.С. Фрейндлин, А.А. Тотолян. – СПб.: Наука, 2001. – Т. 4. – 390 с.
41. Фрейндлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции / И.С. Фрейндлин // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 4-7.
42. Хаитов Р.М. Основные направления развития научных исследований в области иммунологии и аллергологии в России на 2003-2005 гг. / Р.М. Хаитов, В.М. Манько // Иммунология. – 2003. – Т. 24, № 5. – С. 215-318.
43. Чалый Ю.В. IL-8 как сигнальная молекула повреждения клетки / Ю.В. Чалый, Н.Н. Нашкевич, Н.Н. Войтенко // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 71.
44. Черешнев В.А. Иммуномодулирующее действие препарата «Профеталь» на мононуклеарные лейкоциты периферической крови человека и генерированные из них дендритные клетки / В.А. Черешнев, О.В. Лебединская, С.Ю. Родионов // Иммунология. – 2006. – Т. 27, № 3. – С. 132-140.
45. Buslau M. Fungal flora of human faeces in psoriasis and atopic dermatitis / M. Buslau, I. Menzel, H. Holzmann // Mycoses. – 2010. – Vol. 33, №2. – P. 90-94.
46. Charles P. Regulation of cytokines and acute phase proteins following TNF blockade in rheumatoid arthritis / P. Charles, M. J. Elliott, D. Davis // J. Immunol. – 2009. – Vol. 163. – P. 1521-1528.
47. D'Amico E. Remission of psoriatic arthritis after portacaval anastomosis in a patient with primary biliary cirrhosis / E. D'Amico E, C. Palazzi, F. Capani // J. Rheumatol. – 2009. – Vol. 26. – P. 236.
48. Dumoutier L. Cloning and characterization of IL-22 binding protein, a natural antagonist of IL-10-related T cell-derived inducible factor IL-22 / L. Dumoutier, D. Lejeune, D. Colau // J. Immunol. – 2001. – Vol. 18. – P. 166.
49. Elder J.T. Psoriasis clinical registries, genetics, and genomics / J.T. Elder // Ann Rheum. Dis. – 2005. – № 64. – P. 106-107.
50. Homey B. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation / B. Homey, M. Steinhoff, T. Ruzicka // The J. of allergy and clinical immunology. – 2006. – Vol. 118, № 1. – P. 178-89.
51. Horton J. Treatment of parasitic diseases / J. Horton // Parasitology. – Cambridge University Press, 2000. – P. 113-132.
52. Kelly D. Commensal gut bacteria: mechanism of immune modulation / D. Kelly, S. Conway, R. Aminov // Trends Immunol. – 2005. – Vol. 26. – P. 326-333.
53. Kotenko S. V. Identification, cloning, and characterization of a novel soluble receptor that binds IL-22 and neutralizes its activity / S.V. Kotenko, L.S. Izotova, O.V. Mirochnitchenko // J. Immunol. – 2001. – Vol. 114. – P. 166-171.
54. Loppnow H. Invited review: Vascular cells contribute to atherosclerosis by cytokine and innate-immunity-related inflammatory mechanisms / H. Loppnow, K. Werdan, M. Buerke // Innate Immunity. – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 63-87.
55. Lynch N.R. Parasite infections and the risk of asthma and atopy / N.R. Lynch // Thorax. – 2009. – Vol. 54. – P. 659-660.
56. Marks J. Small-intestinal mucosal abnormalities in various skin diseasea – fact or fancy? / J. Marks, S. Shuster // Gut. – 2010. – Vol. 11. – P. 281-291.
57. Mehraein Y. Detection of parvovirus B19 capsid proteins in lymphocytic cells in synovial tissue of autoimmune chronic arthritis / Y. Mehraein, C. Lennerz, S. Ehlhardt // Mod. Pathol. – 2003. – Vol. 16. – P. 811-817.
58. Mohrenschlager M. Atopic eczema: what's new? / M. Mohrenschlager, U. Darsow, C. Schnopp // J. Europ. Acad. Derm. Venereol. – 2006. – Vol. 20, № 5. – P. 503-513.
59. Monis P.T. Molecular biology techniques in parasite ecology / P.T. Monis, R.H. Andrews, C.P. Saint // International J. for Parasitology. – 2002. – Vol. 32. – P. 551-562.
60. Napoli C. Nitric oxide and atherosclerosis / C. Napoli, L.G. Ignarro // Nitric Oxide. – 2001. – Vol. 5. – P. 88-97.
61. Nijsten T. Members of the National Psoriasis Foundation: more extensive disease and better informed about treat-



- ment options / T. Nijsten, T. Rolstad, S.R. Feldman // Arch. Dermatol. – 2005. – Vol. 141, № 1. – P. 19-26.
62. Person J.R. Autointoxication revisited / J.R. Person, J.D. Bernhard // J. Am. Acad. Dermatol. – 2006. – Vol. 15. – P. 559-563.
63. Pietrzak A. Cutaneous manifestation of giardiasis – case report / A. Pietrzak, G. Chodorowska, J. Urban // Ann. Agric. Environ. Med. – 2005. – Vol. 12, № 2. – P. 299-303.
64. Scarpa R. Clinical and genetic aspects of psoriatic arthritis "sine psoriasis" / R. Scarpa, E. Cosentini, F. Manguso // J. Rheumatol. – 2003. – Vol. 30. – P. 2638-2640.
65. Schieffer B. Role of NAD(P)H Oxidase in Angiotensin II-Induced JAK/STAT Signaling and Cytokine Induction / B. Schieffer, M. Luchtefeld, S. Braun // Circulation Research. – 2000. – Vol. 87. – P. 1195-1201.
66. Shi W. Microbial control of nitrate concentrations in an agricultural soil treated with dairy waste compost or ammonium fertilizer / W. Shi, J. M. Norton // Soil. Biology and Biochemistry. – 2000. – Vol. 32. – P. 1453-1457.
67. Swank G.M. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes / G.M. Swank, E.A. Deitch // World. J. Surg. – 2006. – Vol. 20. – P. 411-417.
68. Vanaudenaerde B.M. The role of interleukin-17 during acute rejection after lung transplantation / B.M. Vanaudenaerde, L.J. Dupont, W.A. Wuyts // Eur. Respir. J. – April 1. – 2006. – Vol. 27, № 4. – P. 779-787.
69. Yates V.M. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis / V.M. Yates, G. Watkinson, A. Kclman // Br. J. Dermatol. – 2012. – Vol. 106. – P. 323-330.
70. Young J.L. The Serpin Proteinase Inhibitor 9 Is an Endogenous Inhibitor of Interleukin 1 (beta)-converting Enzyme (Caspase-1). Activity in Human Vascular Smooth Muscle Cells / J.L. Young, G.K. Sukhova, D. Foster // J. Exp. Med. – 2010. – Vol. 191, № 9. – P. 1535-1544.

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗОВ

*Е.И. Бодня, Л.А. Кадельник\**

**Резюме.** Значительная распространенность дерматозов среди населения, их хроническое и нередко тяжелое течение, нерешенность вопросов этиологии и патогенеза представляют одну из наиболее важных проблем здравоохранения. Отсутствие четкой концепции о месте гельминтозов и протозоозов в патогенезе хронических дерматозов оставляет открытыми вопросы паразитирования и комменсализма паразитов в организме таких пациентов.

**Ключевые слова:** хронические дерматозы, этиология, патогенез, паразитозы.

## CURRENT STATUS OF THE PROBLEM OF CHRONIC DERMATOSES

*K.I. Bodnia, L.O. Kadelnyk\**

**Abstract.** A significant prevalence of dermatoses among the population, their chronic and often severe course, the unresolved issues of etiology and pathogenesis are one of the most important health issues. A lack of a clear-cut conception of the place of helminths and protozoa in the pathogenesis of chronic dermatoses leaves open the question of comensalism and parasitism of parasites in the organism of such patients.

**Key words:** chronic dermatoses, etiology, pathogenesis, parasitoses.

Medical Academy of Postgraduate Education (Kharkiv)  
\*Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Денисенко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 94-99

Надійшла до редакції 16.05.2013 року

# Соціологічні дослідження

УДК 616.15-005-036.12-07

*А.С. Бідучак, І.Д. Шкробанець\*, С.І. Леонець\**

## ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРОБ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ В УКРАЇНІ Й ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

Департамент охорони здоров'я та цивільного захисту населення  
Чернівецької обласної державної адміністрації\*  
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Вивчено і проаналізовано динаміку показників поширеності та захворюваності хвороб системи кровообігу (ХСК) серед дорослого населення України й Чернівецької області. Виявлено зростання показників, поширеності ХСК та захворюваності на них. Обґрунтовано, що для покращення епідеміологічної ситуації щодо даних хвороб у Чернівецькій області та в Україні зокрема необхідно розробити оздоровчо-

профілактичні заходи та впровадити їх у роботу на первинному рівні медичного працівника (сімейного лікаря або медичної сестри).

**Ключові слова:** хвороби системи кровообігу, захворюваність, поширеність, профілактика.

**Вступ.** Одна з найважливіших проблем здоров'я населення України – хвороби системи кровообігу. Широка розповсюдженість, висока смертність та інвалідизація населення внаслідок ХСК ставлять їх діагностику, профілактику та лікування в один ряд із найбільш актуальними медико-соціальними проблемами. За останні десять років ХСК є основною причиною смертності у світі, акумулюючи 30,0 % усіх випадків і 45,0 % – від усіх неінфекційних захворювань [2, 3].

Серед ХСК найбільше значення мають артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, інсульт, з якими пов'язано 82 % смертей [3].

Проблема АГ вийшла за межі медичної і весь світ визначає її як соціальну проблему, яка впливає на здоров'я суспільства і тривалість життя громадян. Число жителів планети, які мають стійко підвищений артеріальний тиск крові, становить третину дорослого населення і постійно зростає, що призводить до збільшення захворюваності на інфаркти та інсульти, а також смертності від них.

Щороку близько 1 млн хворих, з яких тільки 80,0 % знають про захворювання, з них лікуються лише 53,0 %, а ефективно – 12,0 % [4, 6]. Наявність високого артеріального тиску суттєво підвищує захворюваність на ішемічну хворобу та інсульти. Оскільки 66,3 % смертей відбувається від ХСК, то запобігання АГ, яка є вагомим чинником ризику серцево-судинних захворювань, сприятиме поліпшенню стану здоров'я суспільства в цілому.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається лідером серед причин смерті. У США, за результатами епідеміологічного дослідження дорослого населення, поширеність ІХС становить 7,3 %, у Російській Федерації – 7,0 %, в Україні (за даними МОЗ) – 10,0 % [5].

Одним із найнебезпечніших захворювань ХСК є інфаркт міокарда (ІМ), який є однією з

основних причин смерті не тільки в Україні, але й на всій планеті (за даними ВООЗ), на нього припадає майже 12,5 % у структурі смертності). Саме ІМ є найчастішою причиною отримання інвалідності в дорослому віці, а частка смертності від нього, по відношенню до хворих на ІМ, становить 10-12 % (в Україні 16,2 %). За статистикою, до ризику розвитку ІМ частіше схильні чоловіки віком від 40 до 60 років. Жінки страждають на це захворювання в півтора-два рази менше [1, 2].

Згідно зі статистичними даними США, частота гострого ІМ серед чоловічого населення віком старше 40 років коливається в різних регіонах світу від 2 до 6 на 1000 населення; кожні 29 секунд у когось трапляється ІМ, кожну хвилину один хворий від нього вмирає. Частота ІМ у країнах СНД складає 2-4 особи на 1000 населення, при цьому у віці 40-49 років – 2 особи; 50-59 років – 6 осіб; 60-64 роки – вже 17 [3, 4].

Проблема цереброваскулярних хвороб (ЦВХ) є однією з актуальних у зв'язку зі значною частотою розвитку, великим відсотком інвалідизації та значно погіршують якість життя; 46,0 % хворих на інсульт протягом першого місяця помирають; з числа тих, хто вижив – тільки 10,0 % повертаються до праці. 53,0 % – потребують сторонньої допомоги, 48,0 % – мають інвалідизуючі геміпарези, у 30 % – розвивається психоорганічний синдром. За даними ВООЗ, щорічно від ЦВХ вмирає близько 6 млн осіб [6].

Найбільш тяжкою формою ХСК є інсульт, який у структурі смертності розвинених країн світу посідає третє місце після ІХС та раку. Кількість інсультів щорічно зростає: близько 16 млн нових випадків, 5,7 млн з них призводять до смерті. Прогнози ВООЗ невтішні: якщо ситуація не зміниться, то вже у 2030 році у світі їх частота становитиме 23 млн, а помиратиме близько 8 млн осіб [1, 4].

Несприятлива епідеміологічна ситуація в Україні щодо ХСК і спричиненими ними ускладненнями у стані здоров'я населення може бути виправлена шляхом виконання державних програм по боротьбі з поведінковими чинниками ризику, тобто в профілактичній площині.

**Мета дослідження.** Оцінити та проаналізувати стан поширеності ХСК, захворюваності на них населення Чернівецької області за 2008-2012 роки.

**Матеріал і методи.** У роботі використано дані Центру медичної статистики МОЗ України, інформаційно-аналітичного центру медичної статистики Чернівецької області. Аналіз отриманих даних проведено за методами системного аналізу та медичної статистики.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Найбільш чисельну групу в структурі поширеності усіх захворювань (37,98 %) дорослого населення Чернівецької області складають ХСК. Поширеність захворювань даного класу (табл. 1) в області за останні п'ять років зросла на 13,6 % (2008 р. – 62424,5; 2012 р. – 70926,5); показник по Україні зменшився на 12,5 % (2008 р. –

66722,8; 2012 р. – 58385,7 на 100000 тисяч дорослого населення).

Поширюваності ГХ на території Чернівецької області за останні п'ять років зросла на 10,4 % (2008 р. – 30749,3; 2012 р. – 33931,2); показник по Україні зменшився на 12,2 % (2008 р. – 30809,6; 2012 р. – 27041,6 на 100000 тисяч дорослого населення).

Поширеність ІХС за останні п'ять років в області зросла на 17,1 % (2008 р. – 22323,6; 2012 р. – 26128,7; показник по Україні збільшився на 6,8 % (2008 р. – 22566,0; 2012 р. – 24088,1 на 100000 тисяч дорослого населення).

Поширеність ІМ за останні п'ять років у області збільшилась на 2,7 % (2008 р. – 111,7; 2012 р. – 114,7; показник по Україні збільшився на 1,4 % (2008 р. – 133,0; 2012 р. – 134,9 на 100000 тисяч дорослого населення).

Поширеність ЦВХ за останні п'ять років у Чернівецькій області зросла на 11,6 % (2008 р. – 6277,1; 2012 р. – 7005,9; показник по Україні збільшився на 1,1 % (2008 р. – 8369,6; 2012 р. – 8458,6 на 100000 тисяч дорослого населення).

Таблиця 1

**Поширеність хвороб системи кровообігу серед дорослого населення Чернівецької області порівняно з дорослим населенням України, 2008-2012рр. (на 100000 населення) у відсотках**

Назва хвороби	Поширеність					
	Чернівецька область			Україна		
	2008 р.	2012 р.	%	2008 р.	2012 р.	%
Гіпертонічна хвороба	30749,3	33931,2	+10,4	30809,6	27041,6	-12,2
Ішемічна хвороба серця	22323,6	26128,7	+17,0	22566,0	24088,1	+6,8
Інфаркт міокарда	111,7	114,7	+2,7	133,0	134,9	+1,4
Цереброваскулярні хвороби	6277,1	7005,9	+11,6	8369,6	8458,6	+1,1
Інсульти	164,8	224,5	+36,2	282,9	297,8	+5,3
Всього	62424,5	70926,5	+13,6	66722,8	58385,7	-12,5

Таблиця 2

**Захворюваність населення Чернівецької області та України на хвороби системи кровообігу серед дорослого населення, 2008-2012рр. (на 100000 населення) у відсотках**

Назва хвороби	Захворюваність					
	Чернівецька область			Україна		
	2008 р.	2012 р.	%	2008 р.	2012 р.	%
Гіпертонічна хвороба	1871,4	2037,2	+8,8	2666,1	2056,5	-22,8
Ішемічна хвороба серця	1334,4	1693,2	+27,0	1777,8	1639,9	-7,8
Інфаркт міокарда	111,7	114,7	+2,7	133,0	134,9	+1,4
Цереброваскулярні хвороби	774,6	760,6	-2,0	991,7	937,6	-5,5
Інсульти	164,8	224,5	+36,2	282,9	297,8	+5,3
Всього	4659,3	5320,4	+14,2	6328,2	5098,8	-19,4

Поширеність інсульту за останні п'ять років по області зросла на 36,2 % (2008 р. – 164,8; 2012 р. – 224,5; показник по Україні збільшився на 5,3 % (2008 р. – 282,9; 2012 р. – 297,8 на 100000 тисяч дорослого населення).

Захворюваність на ХСК в області (табл. 2) за останні п'ять років збільшилась на 14,2 % (2008 р. – 4659,3; 2012р. – 5320,4); показник по Україні зменшився на 19,4 % (2008 р. – 6328,2; 2012 р. – 5098,8 на 100000 тисяч дорослого населення).

Захворюваність на ГХ за останні п'ять років по Чернівецькій області збільшилась на 8,8 % (2008 р. – 1871,4; 2012 р. – 2037,2; показник по Україні зменшився на 22,8 % (2008 р. – 2666,1; 2012 р. – 2056,5 на 100000 тисяч дорослого населення).

Захворюваність на ІХС по області за останні п'ять років зросла на 27,0 % (2008р. – 1334,4; 2012р. – 1693,2; показник по Україні зменшився на 7,8 % (2008р. – 1777,8; 2012р. – 1639,9 на 100000 тисяч дорослого населення).

Захворюваність на ІМ за останні п'ять років зросла по області на 2,7 % (2008 р. – 111,7; 2012 р. – 114,7; показник по Україні збільшився на 1,4 % (2008 р. – 133,0; 2012 р. – 134,9 на 100000 тисяч дорослого населення).

Захворюваність на ЦВХ за останні п'ять років по області зменшилась на 2,0 % (2008 р. – 774,6; 2012 р. – 760,6; показник по Україні зменшився на 5,5 % (2008 р. – 991,7; 2012 р. – 937,6 на 100000 тисяч дорослого населення).

Захворюваність на інсульти за останні п'ять років по області зросла на 36,2 % (2008 р. – 164,8; 2012 р. – 224,5; показник по Україні збільшився на 5,3 % (2008 р. – 282,9; 2012 р. – 297,8 на 100000 тисяч дорослого населення).

Отже, важливим аспектом здійснення боротьби з ХСК є проведення медичним працівником оздоровчо-профілактичного консультування у поширеності інформації не тільки про ліки, ціни на них і способи лікування, а й про поведінкові чинники ризику, які призводять до виникнення хронічних хвороб: тютюнокуріння, зловживання алкогольними напоями, надмірна маса тіла, нера-

ціональне харчування, гіперхолестеринемія, низька фізична активність.

### Висновки

1. Встановлено, що в Чернівецькій області з 2008-2012 роки зросли показники поширеності хвороб системи кровообігу на 13,6 %, а в Україні зменшилися на 12,5 %, захворюваність на них в області зросла на 14,2 %, а в Україні зменшилася на 19,4 %. Зростання цих показників в Чернівецькій області свідчить про ефективну роботу первинної ланки з виявлення та реєстрації даних хвороб.

2. Існуюча ситуація з поширеністю та захворюваністю на хвороби системи кровообігу в Україні та Чернівецькій області зокрема, визначає нагальну потребу розробки і впровадження моделі профілактичних програм для боротьби з ними та іншими хронічними неінфекційними захворюваннями та їх ускладненнями.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати проведеного дослідження засвідчують потребу більш глибокого вивчення епідеміологічної ситуації щодо хвороб системи кровообігу з метою покращання медико-профілактичної допомоги хворим на них.

### Література

1. Виленский Б.С. Пятнадцатая Европейская конференция по проблемам инсульта (Брюссель, 16-19 мая) / Б.С. Виленский // Неврол. ж. – 2007. – № 2. – С. 51-57.
2. Коваленко В.М. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості (Аналітично-статистичний посібник) / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К., 2012. – 210 С.
3. Коваленко В.М. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, Т.С. Манойленко – К., 2009. – 145 с.
4. Навчук І.В. Визначення зв'язку між показниками захворюваності й смертності від хвороб системи кровообігу в сільського населення. / І.В. Навчук // Клін. та експерим. патол. – 2012. – Т. XI, № 4 (42). – С. 92-95.
5. Навчук І.В. Вивчення знань сільських лікарів щодо превентивних технологій хвороб системи кровообігу / І.В. Навчук // Бук. мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 4 (64). – С. 213-215.
6. Ревенько І.Л. Серцево-судинні і судинно-мозкові захворювання. Регіональні шляхи оптимізації медичної допомоги. // І.Л. Ревенько, В.А. Гандзюк. – К., 2012. – 191 с.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В УКРАИНЕ И ЧЕРНОВИЦКОЙ ОБЛАСТИ

*А.С. Бидучак, И.Д. Шкробанец\*, С.И. Леонетц\**

**Резюме.** Изучено и проанализировано динамику показателей распространенности и заболеваемости болезней системы кровообращения (БСК) среди взрослого населения Украины и Черновицкой области. Выявлено рост показателей распространенности БСК и заболеваемости на них. Обосновано, что для улучшения эпидемиологической ситуации в отношении данных болезней в Черновицкой области и в Украине необходимо разработать оздоровительно-профилактические мероприятия и внедрить их в работу на первичном уровне медицинского работника (семейного врача или медицинской сестры).

**Ключевые слова:** болезни системы кровообращения, заболеваемость, распространенность, профилактика.

## EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF THE DISEASES OF CARDIO-VASCULAR SYSTEM IN UKRAINE AND THE CHERNIVTSI REGION

*A.S. Biduchak, I.D. Shkrobanets\*, S.I. Leonets\**

**Abstract.** The dynamics of indices of the prevalence and morbidity of the diseases of the circulators system among the adult population of Ukraine and the Chernivtsi region has been studied and analyzed. A growth of some indices of the

morbidity and prevalence of the diseases of the cardio-vascular system has been detected. It is substantiated that in order to improve the epidemiological situation with due regard for these diseases in the Chernivtsi region and in Ukraine it is necessary to develop health-improving-prophylactic measures and introduce them into the work at the primary level of the health care professional (a family doctor or a nurse).

**Key words:** diseases of cardio-vascular system, morbidity, prevalence, prophylaxis.

Chief Management of Health Care and the Chernivtsi  
Regional State Administration\*  
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. І.Г. Навчук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 100-103

Надійшла до редакції 06.06.2013 року

© А.С. Бідучак, І.Д. Шкробанець, С.І. Леонець, 2013

УДК 616.1-053.31:575-07-084

*Т.В. Сорокман, І.Д. Шкробанець\*, Л.В. Швиґар, О.В. Макарова*

## ОЦІНКА СОЦІАЛЬНО-ГІГІЄНИЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ УРОДЖЕНИХ ВАД НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

\*Департамент охорони здоров'я та цивільного захисту населення Чернівецької обласної державної адміністрації

**Резюме.** Наведені результати оцінки ймовірних соціально-гігієнічних факторів розвитку уроджених вад нервової системи. До чинників високого ризику формування уродженої вади (OR>6) відносяться: вживання алкоголю матір'ю впродовж вагітності (18,2), куріння

матері впродовж вагітності (7,6), професійно-виробничі шкідливості матері (9,6), професійно-виробничі шкідливості батька (7,3).

**Ключові слова:** діти, уроджені вади нервової системи, чинники розвитку.

**Вступ.** Тенденція до збільшення рівня уродженої та спадкової патології в структурі дитячої захворюваності, інвалідності та ранньої дитячої смертності є однією з важливих проблем сучасної медицини. Здоров'я дитини формується під комплексним впливом спадкової схильності та зовнішніх факторів, що постійно діють як чинники ризику і чинники захисту [1, 3]. Різні фактори можуть реалізуватися в одну і ту ж аномалію або призводити до різних аномалій розвитку [2]. Вирішальне значення належить періоду гестаційного розвитку та експозиції фактору. Вельми суттєве значення має вплив несприятливих чинників зовнішнього середовища через індукований мута-та тератогенез [4].

**Мета дослідження.** Оцінити соціально-гігієнічні фактори ризику виникнення уроджених вад нервової системи в дітей.

**Матеріал і методи.** Ретроспективно в роботі використані дані офіційної медичної статистики за п'ять років (щорічні статистичні збірники 2007-2012 рр.). Проаналізовано протоколи секційних розтинів та інших архівних матеріалів (всього 2350). Проведено проспективне клінічно-епідеміологічне дослідження уроджених вад нервової системи (УВНС) у дітей методом випадок-контроль за період 2010-2012 рр. Реєстрація УВНС проводилася в перші години або добу після народження на підставі клінічних даних лікарем акушером-гінекологом та/або неонатологом.

Окрім цього, на кожний виявлений випадок УВНС заповнювалося екстрене сповіщення, яке подавалося в медико-генетичний центр.

Обчислення асоціативних зв'язків між чинниками та УВНС проводилося за допомогою критеріїв абсолютного (AR) та відносного (RR) ризику. Міра зв'язку досліджуваних чинників та ефектів експозиції нами використовувалося відношення шансів (OR) (Р. Флетчер, 1998). Для твердження про вірогідність різниці враховувалася загальноприйнята в медико-біологічних дослідженнях величина рівня ймовірності ( $p < 0,05$ ).

**Результати дослідження та їх обговорення.** За даними останніх досліджень, суттєвий негативний вплив має зростання частоти хронічного стресу в жінок під час вагітності. Зокрема, отримано докази негативного впливу хронічного стресу на фізичний розвиток плода – його затримку. Встановлено, що психоемоційний та психосоціальний стреси призводять до розвитку фетоплацентарної недостатності, частота і тяжкість якої зумовлена рівнем індивідуальної стресостійкості вагітних жінок.

Загальна оцінка медико-біологічних факторів ризику виникнення УВНС представлена в таблиці.

Значимими для виникнення уроджених аномалій нервової системи є постійні стреси в батьків та стресові ситуації під час вагітності в матері. Стресові ситуації в анамнезі мали 35,4±3,9 %

матерів та  $27,1 \pm 3,7$  % батьків основної групи, що достовірно вище показників у контрольній групі  $19,7 \pm 4,9$  % матерів і  $16,7 \pm 4,6$  % батьків,  $p < 0,05$ . Якщо в контрольній групі матері не відзначали стресових ситуацій упродовж вагітності, то  $22,2 \pm 3,5$  % матерів дітей із УВНС вказали на стреси впродовж вагітності.

За результатами дослідження встановлено, що тривалість виробничого стажу матері (без урахування характеристики виробництва) має значення як фактор ризику виникнення УВНС ( $OR=1,7$ ).

Корелятивний аналіз вказує на вірогідні взаємозв'язки між наявністю шкідливих звичок (куріння, вживання алкоголю, кави та наркотиків) у батьків та появою в їх дитини УВНС ( $p < 0,05$ ).

Шкідливі звички мали  $70,1 \pm 3,8$  % батьків та  $50,7 \pm 4,2$  % матерів дітей із УВНС, у групі контролю відповідно  $46,9 \pm 6,1$  % і  $22,7 \pm 5,2$  %,  $p < 0,05$  для обох показників. Також  $30,6 \pm 3,8$  % матерів та  $29,9 \pm 3,8$  % батьків, які мають дитину із УВНС, постійно вживали каву, що достовірно вище порівняно з контролем ( $13,6 \pm 4,2$  % матерів і  $18,2 \pm 4,7$  % батьків,  $p < 0,05$ ). Жоден із батьків досліджуваних груп не вказав, що вживає наркотичні препарати або є токсикоманом. Відносна більшість батьків дітей із УВНС курили ( $61,8 \pm 4,4$  % батьків і  $22,2 \pm 3,5$  % матерів) та вживали алкоголь (матері – у  $56,9 \pm 4,1$  % випадків, батьки – у  $98,6 \pm 0,9$  %). У контролі –  $87,9 \pm 4,0$  % матерів та  $25,8 \pm 5,4$  % батьків вказали, що не курять,  $31,8 \pm 5,7$  % матерів і  $9,1 \pm 3,5$  % батьків взагалі не вживають алкоголю.

Вживання алкоголю і куріння матір'ю впродовж вагітності визначалося за результатами анкетування матерів. Об'єми і кратність вживання, характеристики алкоголю та тютюну не оцінювалися. У нашому дослідженні  $26,4 \pm 3,7$  % матерів дітей із УВНС курили впродовж вагітності,  $10,4 \pm 2,5$  % – вживали алкоголь. З нашої точки зору, широта поширення даного фактора може бути тільки збільшена, причому в обох групах рівномірно. І алкоголь, і тютюн, які вживаються матір'ю, підвищують ризик виникнення УВНС ( $OR=18,2$  і  $OR=7,6$ ). Щодо батька, то найсильніші асоціації відзначені між поєднаним курінням і вживанням алкоголю батьком до зачаття та УВНС дитини ( $OR=2,9$  при ДІ  $1,7-5,3$ ). Наявність у родині хоча б одної людини, що курить, створює умови для постійної експозиції дитини внутрішньоутробно.

У цілому під впливом шкідливих звичок подружжя ймовірність виникнення патології в но-

вонародженої дитини підвищувалася: для матері  $OR=3,5$  при ДІ  $1,8-6,3$ ; для батька  $OR=2,6$  при ДІ  $1,6-4,7$ .

Встановлено, що  $11,8 \pm 2,7$  % матерів основної групи мали контакт із тими чи іншими професійними шкідливостями впродовж вагітності. Тяжкою фізичною працею займалися  $22,2 \pm 3,5$  % матерів та  $56,9 \pm 4,1$  % батьків дітей із УВНС, у групі контролю –  $18,2 \pm 4,7$  % і  $37,9 \pm 5,9$  % відповідно,  $p < 0,05$ .

Розраховане співвідношення шансів засвідчило значення контактів матері ( $OR=9,6$  при ДІ  $1,9-39,4$ ) та батька ( $OR=7,3$  при ДІ  $2,2-21,9$ ) з професійними шкідливостями для підвищення ймовірності народження дитини з УВНС.

Визначено достовірно збільшення ризику народження хворої дитини, якщо мати ( $OR=3,4$ ) і батько ( $OR=4,3$ ) працюють на промисловому виробництві. Специфічного зв'язку між впливом конкретного хімічного чи фізичного тератогенного чинника і певною вадою нервової системи не визначено.

**Перспектива подальших досліджень.** Важливим у подальшому дослідженні є розробка критеріїв єдиного методичного підходу до обліку уроджених вад розвитку. Особливої актуальності набувають дослідження щодо розробки заходів, спрямованих на пренатальну охорону плода.

#### Висновок

Виділені нами групи чинників ризику щодо формування уроджених вад нервової системи в плода можуть бути використані при медико-генетичному консультуванні сімей як алгоритм визначення показань до проведення цілеспрямованої пренатальної ультразвукової діагностики вад розвитку нервової системи.

#### Література

1. Недифференцированная патология нервной системы и роль аномалий развития мозга у детей в этом процессе / Ю.И. Барашнев, А.В. Розанов, Ф.И. Волобуев, В.О. Панов // Междунар. неврол. ж. – 2006. – № 1 (5). – С. 11-14.
2. Сорокман Т.В. Наслідки впливу ксенобіотиків на організм матері до та під час вагітності / Т.В. Сорокман, Н.І. Підвисоцька, М.Г. Гінгуляк: матеріали наук.-практ. конф. [“Вікові аспекти чутливості організму до ксенобіотиків”], Чернівці, 2012. – С. 35-36.
3. Сорокман Т.В. Генетичний моніторинг. Частина II. Проблеми моніторингу уроджених вад розвитку / Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, М.Г. Гінгуляк // Здоров'я ребенка. – 2007. – № 4 (7). – С. 89-94.
4. Abdel Razek A.A. Disorders of cortical formation: MR Imaging features / A.A. Abdel Razek, A.Y. Kandell, L.G. Elsorogy / AJNR Am. J. Neuroradiol. – 2009. – № 30 (1). – P. 11-13.

## ОЦЕНКА СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

*Т.В. Сорокман, И.Д. Шкробанец, Л.В. Швыгар, Е.В. Макарова*

**Резюме.** Приведены результаты оценки вероятных факторов риска развития врожденных пороков нервной системы. К факторам высокого риска формирования врожденного порока ( $OR > 6$ ) относятся: употребление алко-

голя беременной (18,2), курение беременной (7,6), профессионально-производственные вредности матери (9,6) и отца (7,3).

**Ключевые слова:** дети, врожденные пороки нервной системы, факторы развития.

### ESTIMATION OF SOCIO-HYGIENIC RISK FACTORS OF THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL DEFECTS OF THE NERVOUS SYSTEM IN CHILDREN

*T.V. Sorokman, I.D. Shkrobanets, L.V. Shvygar, E.V. Makarova*

**Abstract.** The results of an estimation of probable risk factors of the development of the congenital nervous system defects are presented. The following bad habits belong to the factors of high risk of the development of a congenital nervous system defects (OR>6) consumption: of alcohol by a pregnant woman (18,2), smoking by a pregnant woman (7,6), professional-industrial conditions the mother work (9,6) and father (7,3).

**Key words:** children, congenital nervous system defects, developmental factors.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
Department of Health Protection and Civil Protection of the Population  
of the Chernivtsi Regional State Administration

Рецензент – проф. О.К. Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 103-105

Надійшла до редакції 11.06.2013 року

# Проблеми викладання

УДК 378.147.88+616-002.5

*Л.А. Баблюк, М.М. Островський*

## МЕТОДИКА ПРОВЕДЕННЯ ЕЛЕКТИВНОГО КУРСУ З ФТИЗИАТРІЇ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** У статті наведено мету та завдання елективного курсу у вищій школі. Подано дані про методику проведення елективного курсу – «Актуальні питання фтизіатрії» на кафедрі фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хворіб в Івано-Франківському національному медичному університеті серед студентів п'я-

того курсу лікувального факультету. Наведена шкала оцінювання заняття з елективного курсу та особливості його зарахування.

**Ключові слова:** елективний курс, фтизіатрія, оцінювання.

Профільне навчання у вищій школі включає базові, профільні предмети та курси за вибором. Курс за вибором – це обов'язковий курс, який наділений профільним характером, він поглиблює та розширює межі профільних предметів, доповнює їхній зміст [1].

Значення "елективний курс" походить від англійського to elect, election, elective та означає обирати, вибір, вибраний. Практика уведення елективних курсів у навчально-виховний процес вищої школи пов'язана з профілізацією навчання [2].

Метою елективного курсу є задоволення освітніх і професійних інтересів та потреб кожного студента. Елективний курс спрямовує на вибір профілю студента, визначає рівень готовності до вибору сфери майбутньої професійної діяльності, поглиблює і розширює зміст профільних предметів [4].

Курси за вибором за своєю спрямованістю можуть бути пропедевтичними, тобто вступними до предмета, пробні, які забарвлені предметним чи міжпредметним характером, та орієнтувальні, що призначені ознайомити студентів із певною професією і зорієнтувати на вибір професії [5].

На кафедрі фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хворіб в Івано-Франківському національному медичному університеті викладається декілька елективних курсів, серед яких особливої уваги заслуговує курс за вибором «Актуальні питання фтизіатрії». Даний курс орієнтує студентів, майбутніх лікарів, на вибір профілю своєї діяльності, оскільки поглиблено навчає окремим формам туберкульозу, сучасним методикам діагностики туберкульозу та інфекційному контролю [3].

Впровадження елективного курсу в навчальний процес відображає сучасний стан розвитку дисципліни в цілому та враховує необхідність поглибленого навчання студентів згідно з вимогами підготовки лікаря загальної практики та відповідає засадам Болонського процесу.

На освоєння елективного курсу відведено загалом 45 годин, серед яких 20 годин займають практичні заняття, а 25 годин – самостійна робота.

Тематичний план практичних занять включає п'ять тем, які стосуються сучасної діагности-

ки туберкульозу, хіміорезистентного та латентного туберкульозу, поєднання туберкульозу та СНІДу і інфекційного контролю.

Поточний контроль здійснюється на кожному практичному занятті відповідно до конкретних цілей підготовки. Рекомендується застосовувати види об'єктивного (стандартизованого) контролю теоретичної та практичної підготовки студентів.

Оцінка за поточну навчальну діяльність визначається як сума оцінок (у балах), яка виставляється при оцінюванні теоретичних знань, умінь, результатів тестового контролю та практичних навичок відповідно до переліків, визначених програмою дисципліни [3].

У журналі обліку та успішності студентів фіксується загальна сума балів, отримана студентом за усну відповідь, результатів тестового контролю і практичних навичок на практичному занятті.

Студент за практичне заняття може отримати оцінку від 0 до 38 балів. Максимальний «позитивний» бал за практичне заняття – 38 балів. Мінімальний «позитивний» бал за практичне заняття – 19 балів. Від 0 до 18 балів за поточну навчальну діяльність – «незадовільна» оцінка, яку студент має право перездати упродовж 10 днів.

Максимальна кількість, яку може набрати студент при вивченні модуля, дорівнює 200 балів. Вона вираховується шляхом множення кількості балів, що відповідають максимальній кількості балів за одне заняття, на кількість тем у модулі з додаванням за індивідуальну самостійну роботу (5 занять  $\times$  38=190 – максимальна кількість балів за поточну успішність та 10 балів за виконання індивідуального завдання як виду СРС).

Мінімальна кількість балів, яку може набрати студент при вивченні модуля, вираховується шляхом множення мінімальної кількості балів (19 балів) на кількість тем (5) у модулі та складає 95 балів.

Структура практичного заняття:

- оцінювання теоретичних знань студента при усному опитуванні (*максимально оцінюється «10» балами*);



- оцінювання практичних навичок (оцінюється «10» балами);
- вирішення ситуаційних задач (оцінюється «10» балами);
- тестовий контроль знань студентів (максимально оцінюється «8» балами за правильну відповідь на всі 8 тестових завдань).

Самостійна робота студентів, яка передбачена в темі поряд з аудиторною роботою, оцінюється під час поточного контролю теми на відповідному занятті. Засвоєння тем, які виносяться лише на самостійну роботу, контролюється при підсумковому модульному контролі.

Індивідуальна самостійна робота студента (СРС) оцінюється в 10 балів, які додаються до суми балів, набраних студентом за поточну навчальну діяльність, та передбачає написання рефератів (2 бали), доповідь рефератів (2 бали), підготовка огляду літератури за темою практичних занять (2 бали), доповідь історії хвороби (2 бали), доповідь на клінічних конференціях (2 бали).

Підсумковий модульний контроль засвоєння модуля відповідно до наказу МОЗ України від 02.07.2008 р. № 237 не проводиться, тому формою ПМК з дисципліни є залік.

На останньому тематичному занятті з дисципліни, після закінчення розбору теми заняття, викладач навчальної групи оголошує суму балів, яку кожен студент групи набрав за результатами поточного контролю та за виконання індивідуальних завдань.

Студент отримує оцінку «зараховано», якщо він не має пропусків навчальних занять або вчасно їх відпрацював, виконав навчальний план і набрав кількість балів не меншу за мінімальну – 95.

Студенту, який отримав оцінку «незараховано», деканат факультету видає спрямування на ліквідацію заборгованості з елективного курсу.

су. Відпрацювання занять здійснюється у встановленому порядку під час відпрацювань за графіком кафедри та індивідуальної консультативної роботи викладача. Після відпрацювання пропущених занять деканат повинен надати студенту залікову відомість. Такі студенти в обов'язковому порядку складають основні (базові) питання (усно або письмово) з навчальної дисципліни під час індивідуальної консультативної роботи викладача відповідної академічної групи. Повторне складання заліку дозволяється не більше двох разів і здійснюється за спрямуванням деканату.

#### Висновок

Уведення елективного курсу в загальну систему профільного навчання сприяє у виборі напрямку чи профілю майбутньої діяльності студента-медика, поглиблює знання з профільних предметів, допомагає у професійному самовизначенні, стимулює розвиток загальнонавчальних і професійних умінь та навичок.

#### Література

1. Єрмаков Д. Течії і «підводні камені» у морі елективних курсів / Д. Єрмаков // Нар. освіта. – 2007. – № 1. – С. 155-162.
2. Курси за вибором у профільному навчанні / Міністерство освіти РФ – Національний фонд підготовки кадрів. – М.: Віта-Пресс, 2004.
3. МОЗ України. Вищий державний навчальний медичний заклад України Івано-Франківський національний медичний університет. Кафедра фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб / Навчально-методичний комплекс «Актуальні питання фтизіатрії» – «Лікувальна справа», «Педіатрія». – 2012. – С. 13-18.
4. Петунин О.В. Элективные курсы в предпрофильном и профильном биологическом образовании школьников / О.В. Петунин // Образование в современной школе. – 2003. – № 9. – С. 27-28.
5. Чернікова Т.В. Методичні рекомендації з розробки та оформлення програм елективних курсів / Т.В. Чернікова // Проф. школа. – 2005. – № 5. – С. 11-16.

## МЕТОДИКА ПРОВЕДЕННЯ ЕЛЕКТИВНОГО КУРСА С ФТИЗИАТРИИ

*Л.Ф. Баблюк, Н.Н. Островский*

**Резюме.** В статье приведены цели и задачи элективного курса в высшей школе. Представлены данные о методике проведения элективного курса – «Актуальные вопросы фтизиатрии» на кафедре фтизиатрии и пульмонологии с курсом профессиональных болезней в Ивано-Франковском национальном медицинском университете среди студентов пятого курса лечебного факультета. Приведена шкала оценивания занятия элективного курса и особенности его зачисления.

**Ключевые слова:** элективный курс, фтизиатрия, оценки.

## METHODOLOGY OF ELECTIVE COURSES IN PHTHYSIOLOGY

*L.A. Babliuk, M.M. Ostrovskyi*

**Abstract.** The article describes the purpose and objectives of the elective courses in higher school. The information about the methodology of elective courses - "Actual problems of phthysiology" at the Department of Phthysiology and Pulmonology with a course of occupational diseases in Ivano-Frankivsk National Medical University among fifth-year students of medical faculty is presented in the article. The following rating scale of a class at the courses is shown as well as the peculiarities of its validity.

**Key words:** elective course, phthysiology, rating.

SHEE "National Medical University"(Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. Л.Д. Годоріко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 106-107

УДК 614.253.4+378.147.88

Я.Л. Ванджура

## ПРОФЕСІЙНЕ СТАНОВЛЕННЯ СТУДЕНТА-МЕДИКА ТА ЗРОСТАННЯ ЙОГО КОМПЕТЕНТНОСТІ В УМОВАХ НАВЧАЛЬНО-ПРАКТИЧНОГО ЦЕНТРУ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** У статті висвітлена позиція діяльничого підходу до поняття компетентності у професійному розвитку студентів-медиків. У навчально-практичному центрі «Медицина» студенти власноруч можуть опанувати найбільш важливі практичні навички в діяльності лікаря загальної практики.

**Вступ.** Віковий розвиток людини, як суб'єкта праці, включає на думку фахівців три етапи: 1) допрофесійного розвитку; 2) розвитку в період вибору професії; 3) розвитку в період професійної підготовки та подальшого становлення професіонала. Останній із наведених етапів охоплює декілька стадій: 1) професійної підготовки; 2) адаптації молодого спеціаліста до умов праці; 3) інтернала; 4) майстра; 5) авторитета; 6) наставника. У період професійної підготовки відбувається навчання молодого людини у вищому навчальному закладі. При цьому особливості навчально-професійної діяльності студента є її спрямованість на оволодіння засобами, методами розв'язання тих проблем і завдань, що виникатимуть у ході його подальшої роботи після закінчення вищого навчального закладу [8]. Навчання у ньому – це дуже важливий період соціалізації особистості, під час якого у студента відбуваються формування індивідуального стилю навчально-професійної діяльності, розвиток особистісних якостей тощо [1].

Зі зростанням вимог сучасного суспільства та ринку праці, які потребують максимально адаптованих, конкурентоспроможних фахівців для забезпечення більш ефективного розвитку суспільства, змінюється і система вищої освіти [4]. Необхідність розгляду проблем освіти з точки зору компетентнісного підходу викликана загальноєвропейською і світовою тенденцією інтеграції, глобалізації світової економіки [7], стандартизацією європейської освіти на засадах Болонської угоди [5]. Адаже пріоритетом Болонського процесу є орієнтація на кінцевий результат – компетентного випускника [6].

Компетентність розглядається як міра інтегрованості людини в діяльність, і є готовністю та здатністю людини діяти в будь-якій сфері [2]. Таким чином, компетентність виражає значення традиційної тріади “знання-уміння-навички”, інтегруючи їх у єдиний комплекс. Крім того, компетентність визначається як поглиблене знання предмета або освоєне уміння [3, 9].

Діяльничий підхід до поняття компетентності включає: глибоке розуміння сутності виконуваних завдань і вирішуваних проблем; ґрунтовне

Аналіз такого підходу до підготовки майбутніх спеціалістів вказав на можливість розширення їх професійної компетентності і ствердження готовності до виконання своїх фахових зобов'язань.

**Ключові слова:** професійне становлення, компетентність, навчально-практичний центр, студент-медик.

знання досвіду, активне оволодіння його найкращими досягненнями [11]; вміння обирати засоби та способи дії, адекватні конкретним обставинам місця й часу; почуття відповідальності за досягнуті результати; здатність учитися на помилках і вносити корективи в процес досягнення цілей [10]. Такий підхід поєднує поняття “компетентність” і “готовність”, які визначаються не як тотожні, а як зв'язок між внутрішнім потенціалом та реальним його втіленням. Тому професійну компетентність можна розуміти як один із структурних компонентів професійної готовності до конкретного виду діяльності [12].

Таким чином, визначення і становлення професійної компетентності майбутнього лікаря є основою діагностування його фахових якостей.

**Мета дослідження.** Покращити умови професійного розвитку, набуття компетентності майбутніх лікарів шляхом залучення їх до роботи в навчально-практичному центрі «Медицина» Івано-Франківського національного медичного університету.

**Матеріал і методи.** У центрі створено умови (є необхідний інвентар та розроблені алгоритми дій), де студенти власноруч можуть опанувати найбільш важливі практичні навички в діяльності лікаря загальної практики. Серед переліку навичок, які може освоїти майбутній лікар, є метод реєстрації електрокардіограми (ЕКГ) і діагностика гострих коронарних подій; проведення серцево-легеневої реанімації та електричної дефібриляції; проведення велоергометрії; вимірювання артеріального тиску і визначення сумарного ризику смерті від серцево-судинних подій у найближчі 10 років; визначення міжнародного нормалізаційного співвідношення та рівня холестерину і глюкози в крові; пікфлоуметрія та спірографія; ряд гематологічних та гастроентерологічних маніпуляцій.

Важливим є навчити студента оволодіти методикою навичок та проаналізувати ступінь засвоєння знань та вмінь, адже це буде ознакою готовності студента до професійної діяльності.

**Результати дослідження та їх обговорення.** На підставі оволодіння визначеним колом маніпуляцій у навчально-практичному центрі

«Медицина», майбутній лікар має можливість навчитися самостійно приймати професійні рішення.

Так, наприклад, студенти мають можливість самостійно провести і оцінити результати електрокардіографії. Для проведення даної маніпуляції використовують загальноприйняті алгоритми реєстрації трьох стандартних двополюсних відведень (I, II, III), підсилених відведень від кінцівок (aVR, aVL, aVF), однополюсних грудних відведень за Вільсоном (V1-V6). Також студенти мають можливість тут ознайомитися з реєстрацією додаткових відведень ЕКГ: за Небом (D, A, I); Слопаком і Партілла (S1; S2; S3; S4); високих передніх грудних відведень; низьких передніх грудних відведень; відведень від мечоподібного відростка; відведень від пупка; електрокардіограми. Все це допоможе в майбутньому молодим спеціалістам правильно діагностувати, диференціювати, а також надати повноцінну медичну допомогу при серцево-судинних подіях.

Зокрема, акцентується увага на етапності та правильності проведення серцево-легеневої реанімації, в тому числі електричної дефібриляції (використовуючи автоматизовану навчальну систему), а також виборі правильної лікувальної тактики в тих чи інших випадках клінічної смерті (за допомогою розроблених клінічних задач).

Оскільки клінічна смерть має місце в більшості випадків, власне, при розвитку серцево-судинних подій, то спрямованість навчального процесу зосереджується на правильній оцінці сумарного ризику смерті від серцево-судинних захворювань у найближчі 10 років. Для цього використовують таблиці SCORE. Оцінка сумарного кардіоваскулярного ризику залежно від ступеня (низький, помірний, високий, дуже високий) має ключове значення для вибору профілактичної стратегії і конкретних втручань у пацієнтів, які, як правило, мають поєднання окремих факторів ризику. Останні взаємно потенціюють один одного. Навіть при невисоких рівнях окремих факторів ризику, сумарний ризик може бути значним. Оскільки до факторів ризику відносяться рівень холестерину та глюкози у крові, студенти можуть їх визначити, користуючись наявними приладами.

Для верифікації діагнозу стенокардії та встановлення її функціонального класу, важливе місце посідає метод велоергометрії. Студенти можуть самостійно, під наглядом досвідченого викладача, провести й оцінити результати дозованого фізичного навантаження на велоергометрії. Для цього використовують наступний алгоритм: за добу до проведення проби відміняють нітрати,  $\beta$ -адреноблокатори, антагоністи кальцію, серцеві глікозиди; тест проводять зранку, через 1,5-2 год після сніданку, за температури повітря 18-20°C; перед пробом потрібно зареєструвати ЕКГ у 12 стандартних відведеннях у положенні лежачи на спині чи сидячи на велоергометрії; пробу виконують безперервно при постійному збільшенні на-

вантаження або за східцеподібною методикою; початкове фізичне навантаження зазвичай мінімальне 25-30 Вт, його поступово збільшують на стільки ж з відпочинком між навантаженням (3хв-навантаження, 5хв-відпочинок) або без нього; наприкінці кожної хвилини навантаження, у перші 30 хвилин після припинення виконання проби, а також наприкінці 1, 2, 3, 5, 7, 10-ї хвилини відновлювального періоду – реєстрація ЕКГ та контроль ЧСС та АТ; обов'язково враховують суб'єктивне самопочуття та загальний стан пацієнта; за відсутності клінічних та ЕКГ критеріїв щодо зупинення тесту основним показником для закінчення даної проби є досягнення запланованої субмаксимальної ЧСС (85 % від максимальної субмаксимальної ЧСС, остання приблизно може бути вирахована за формулою:  $220 - \text{число років пацієнта}$ ). Для визначення граничної (субмаксимальної) ЧСС при проведенні ВЕМ користуються спеціальною таблицею. Оволодіння цією методикою може також розширити професійну компетентність майбутнього лікаря, дозволить методологічно правильно, з диференційним підходом поставити діагноз, підтвердити стенокардію, визначити її функціональний клас, підібрати відповідне лікування.

### Висновок

Залучення студентів-медиків до роботи в навчально-практичному центрі «Медицина» дає можливість опанувати необхідні лікарські маніпуляції, навчитися технології їх проведення, правильно визначитись із часом і місцем їх застосування, а також раціонально оцінити результати своїх дій. Такий підхід до професійної підготовки майбутніх спеціалістів дає можливість підвищити їх компетентність у медичній сфері і готовність до виконання своїх фахових зобов'язань.

**Перспективи подальших досліджень.** Пошук механізмів активізації навчально-пізнавального процесу та розширення кола лікарських маніпуляцій у тренінг-центрі, що сприятиме різноплановості діяльній компетентності майбутніх лікарів.

### Література

1. Антонова Н.О. Навчальна мотивація в структурі особистості студентів-психологів / Н.О. Антонова // Актуал. пробл. психол.: Психологія навчання. Генетична психологія. Медична психологія. – К., 2008. – Т. X, вип. 9. – С. 17-31.
2. Запорожан В.М. Взаємозв'язок мотивації досягнень та успіхів у навчанні у студентів медичного факультету / В.М. Запорожан, Л.Р. Нікогосян, К.В. Аймедов // Мед. освіта. – 2011. – № 2. – С. 108-113.
3. Кліщ Г.І. Професійна компетентність як мета підготовки сучасних лікарів у медичних університетах Австрії / Г.І. Кліщ // Мед. освіта. – 2011. – № 4. – С. 32-38.
4. Ковальчук Л.Я. Медична освіта в Україні та Болонський процес: реальність і шляхи переходу до європейського освітнього простору / Л.Я. Ковальчук, І.Р. Мишула, К.О. Пашко // Мед. освіта. – 2005. – № 2. – С. 21-23.
5. Мишанич Г.І. Медична та фармацевтична освіта в умовах Болонського процесу / Г.І. Мишанич // Внутр. мед. – 2007. – № 3. – С. 128-131.

6. Мруга М.Р. Структурно-функціональна модель професійної компетентності майбутнього лікаря як основа діагностування його фахових якостей: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. пед. наук: спец. 13.00.04 "Теорія і методика проф. освіти" / М.Р. Мруга. – К., 2007. – 20 с.
7. Болонський процес і система організації практичної підготовки студентів / Є.М. Нейко, Л.В. Глушко, М.І. Мізюк [та ін.] // Мед. освіта. – 2007. – № 2. – С. 56-58.
8. Подоляк Л.Г. Психологія вищої школи / Л.Г. Подоляк, В.І. Юрченко. – К.: Каравела, 2008. – 352 с.
9. Медицинское образование в мире и в Украине / [Ю.В. Поляченко, В.Г. Передерий, А.П. Волосовец и др.]. – Харьков: ИПП "Контраст", 2005. – 464 с.
10. Сенюта І.Я. Правові основи біоетики. Формування особистості студентів як майбутніх фахівців лікарської справи, працівників охорони здоров'я та інших соціально-орієнтованих установ у контексті біоетики / І.Я. Сенюта: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. (Львів, 6-7 березня 2003 р.). – Львів, 2003. – С. 150.
11. Тревор Д. Гіббс. Відкрите обговорення системи медичної освіти в Україні: на початку нової ери / Д. Гіббс Тревор // Сім. мед. – 2008. – № 1. – С. 5-6.
12. Catto G. Improving professional competence – the way ahead? / G. Catto // International Journal for Quality in Health Care. – № 5 – P. 375-376.

## ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ СТАНОВЛЕНИЕ СТУДЕНТА-МЕДИКА И РОСТ ЕГО КОМПЕТЕНТНОСТИ В УСЛОВИЯХ УЧЕБНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

*Я.Л. Ванджура*

**Резюме.** В статье освещена позиция деятельностного подхода к понятию компетентности в профессиональном развитии студентов-медиков. В учебно-практическом центре "Медицина" студенты собственноручно могут овладеть наиболее важными практическими навыками в деятельности врача общей практики.

Анализ такого подхода к подготовке будущих специалистов указал на возможность расширения их профессиональной компетентности и утверждения готовности к выполнению своих профессиональных обязательств.

**Ключевые слова:** профессиональное становление, компетентность, учебно-практический центр, студент-медик.

## PROFESSIONAL MOULDING OF A MEDICAL STUDENT AND A GROWTH OF HIS COMPETENCE UNDER THE CONDITIONS OF THE EDUCATIONAL-PRACTICAL CENTER

*Y.L. Vandzhura*

**Abstract.** The paper highlights the position of the activity approach to the concept of competence in the professional development of medical students. Students can master the most important skills in the activity of a general practitioner on their own at the educational-practical center "Medicine".

An analysis of such an approach to training future specialists pointed out to possibility of expanding their professional competence and a confirmation of readiness to perform their professional duties.

**Key words:** professional moulding, competence, educational practical center, medical student.

SHEI "National Medical University" (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 108-110

Надійшла до редакції 31.07.2013 року

# Методи дослідження

УДК 519.8 76.5:616-006

В.М. Нагіряк

## РОЗРАХУНОК ТЕРМАЛЬНОЇ ДОЗИ В ЦИЛІНДРИЧНІЙ ГЕОМЕТРІЇ ПІД ЧАС ПОВЕРХНЕВОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ ШІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Використання гіпертермії дозволяє знизити радіаційну дозу при лікуванні онкологічних хворих за допомогою променевої терапії. При проведенні гіпертермії ракової пухлини в м'яких тканинах важливо визначення термальної дози, що вона отримує. Одним із методів її визначення є числовий розрахунок з урахуванням термофізичних властивостей тканин. У роботі

знайдено розподіл температурного поля в циліндричній геометрії та визначена термальна доза в приповерхневій ділянці м'яких тканин шії.

**Ключові слова:** комп'ютерне моделювання, термодоза, гіпертермія.

**Вступ.** Дана робота присвячена комп'ютерному моделюванню температурного поля в циліндричній геометрії при проведенні поверхневої гіпертермії в ділянці шії. Використання гіпертермії є суттєво важливим за необхідності у зниженні радіаційної дози при лікуванні ракових пухлин, що знаходяться поблизу органів особливо чутливих до дії радіації (спинний мозок, щитоподібна залоза). Ефективність дії гіпертермії визначається термальною дозою, яку отримує тканина [2]. Контроль за термальною дозою може виконуватися безпосередньо за допомогою зовнішніх та внутрішніх температурних сенсорів або розраховуватися на основі термофізичних властивостей тканин, що знаходяться під дією гіпертермії. Числове моделювання дозволяє швидко визначати тривалість процедури і уникати використання внутрішньотканинних зондів, анестезії та створення дискомфорту пацієнтові.

**Мета дослідження.** Визначити величину температури в кожній точці шії та тривалість її дії під час проведення поверхневої гіпертермії, та провести підрахунок теплової дози, що отримують м'які тканини шії.

**Матеріал і методи.** Комп'ютерний розрахунок проводився на комп'ютері TOSHIBA з операційною системою Windows XP. У роботі використовувалося програмне забезпечення MATLAB компанії MathWorks (Natick, MA, USA). Розглянуто випадок циліндричної геометрії для рішення рівняння біотеплового переносу з наступними граничними умовами: 1. Початкова температура м'яких тканин, включаючи центральну ділянку шії поблизу спинного мозку, дорівнювала 37 °С. 2. Температура шкіри на поверхні шії приймалась рівною 20 °С, а в ділянці дії гіпертермічного аплікатора - 41 °С. 3. Температура навколишнього середовища дорівнювала 20 °С. Гіпертермічний аплікатор прикладено до лівої передньої частини шії. Вибір циліндричної геометрії зумовлений типовою симетрією шії (рис. 1).

Для розв'язання задачі створено програмний код і розв'язано рівняння біотеплового переносу

Пене за допомогою методу кінцевих прирощень [3]:

$$\rho_t \cdot c_t \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(\nabla K_t T) + \dot{Q}_m(r, t) + \dot{Q}_b(r, t). \quad (1)$$

$T(r, t)$  - температура м'якої тканини у точці з радіус-вектором  $r$  у момент часу  $t$ ,  $c_t$  - питома теплоємність м'якої тканини,  $\rho_t$  - густина м'якої тканини,  $K_t$  - коефіцієнт теплопровідності м'якої тканини. При циліндричній симетрії і при постійних та однорідних термофізичних параметрах тканин, вид рівняння спрощується:

$$\rho_t c_t \frac{\partial T(r, t)}{\partial t} = K_t \frac{1}{r} \frac{d}{dr} \left( r \cdot \frac{dT(r, t)}{dr} \right) + \dot{Q}_m(r, t) + \dot{Q}_b(r, t), \quad (2)$$

де  $\dot{Q}_m(r, t)$  - об'ємна густина тепла, що виділяється внаслідок метаболізму в одиницю часу. Наступний член рівняння:

$$\dot{Q}_b = \rho_b c_b \cdot \dot{V}(T_A - T_V), \quad (3)$$

це об'ємна густина тепла, що поглинається в одиницю часу завдяки перфузії крові,  $c_b$ ,  $\rho_b$  - питома теплоємність та густина крові,  $T_A$ ,  $T_V$  - температура артеріальної та венозної крові,  $\dot{V}$  - об'ємний коефіцієнт перфузії крові. Останні два терміни в рівнянні (2) вносять несуттєві зміни до розподілу температури в ділянці шії порівняно з тепловим потоком, що йде від джерела гіпертермії і в даній моделі не розглядаються. Зокрема, при типовій базовій метаболічній активності людини в 1500 ккал/день (6279 kJ/day) і середньому об'ємі людського тіла у  $7 \times 10^2 \text{ м}^3$ , усереднена об'ємна густина тепла, що виділяється внаслідок метаболізму в одиницю часу  $\dot{Q}_m(r, t)$  має порядок  $10^3 \text{ J/s} \cdot \text{м}^3$ , що значно менше за інші терміни у рівнянні (2). Шія відноситься до частини тіла, де різниця в температурі між артеріальною і венозною кров'ю незначна і, у першому наближенні, термін  $\dot{Q}_b$  у рівнянні (2) може бути проігнорований у рамках даної моделі. У результаті цих припущень рівняння теплопереносу приймає наступний вигляд:

$$\rho_t c_t \frac{\partial T(r, t)}{\partial t} = K_t \frac{1}{r} \frac{d}{dr} \left( r \cdot \frac{dT(r, t)}{dr} \right) \quad (4)$$

Дані для термофізичних параметрів [1, 4], що використовувалися при розрахунках, наведені у таблиці.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Визначена залежність розподілу температурного поля в середині м'яких тканин шії від часу. Результати представлені на діаграмах, які відповідають різним проміжкам часу від початку гіпертермії (рис. 2). Як видно, зона підвищеної температури спочатку поширюється від поверхні гіпертермічного аплікатора до центральної ділянки шії. З

часом, внаслідок теплових втрат через поверхню шії, температура в м'яких тканинах знижується.

Проведено розрахунок величин температури в товщі м'яких тканин шії при проведенні поверхневої гіпертермії. Отримані результати для залежності теплового поля від часу дають можливість підрахунку термальної дози, що отримує будь-яка ділянка шії (рис. 3). Зокрема ділянка шії у приповерхневому шарі (3,0 см у глибину) при типовій тривалості гіпертермії в 45 хвилин. Глибина 3 см є типово граничною для дії поверхне-



Рис. 1. Типова геометрія шії. (Фото *BMJ Case Reports* 2012; doi:10.1136/bcr-2012-006538)

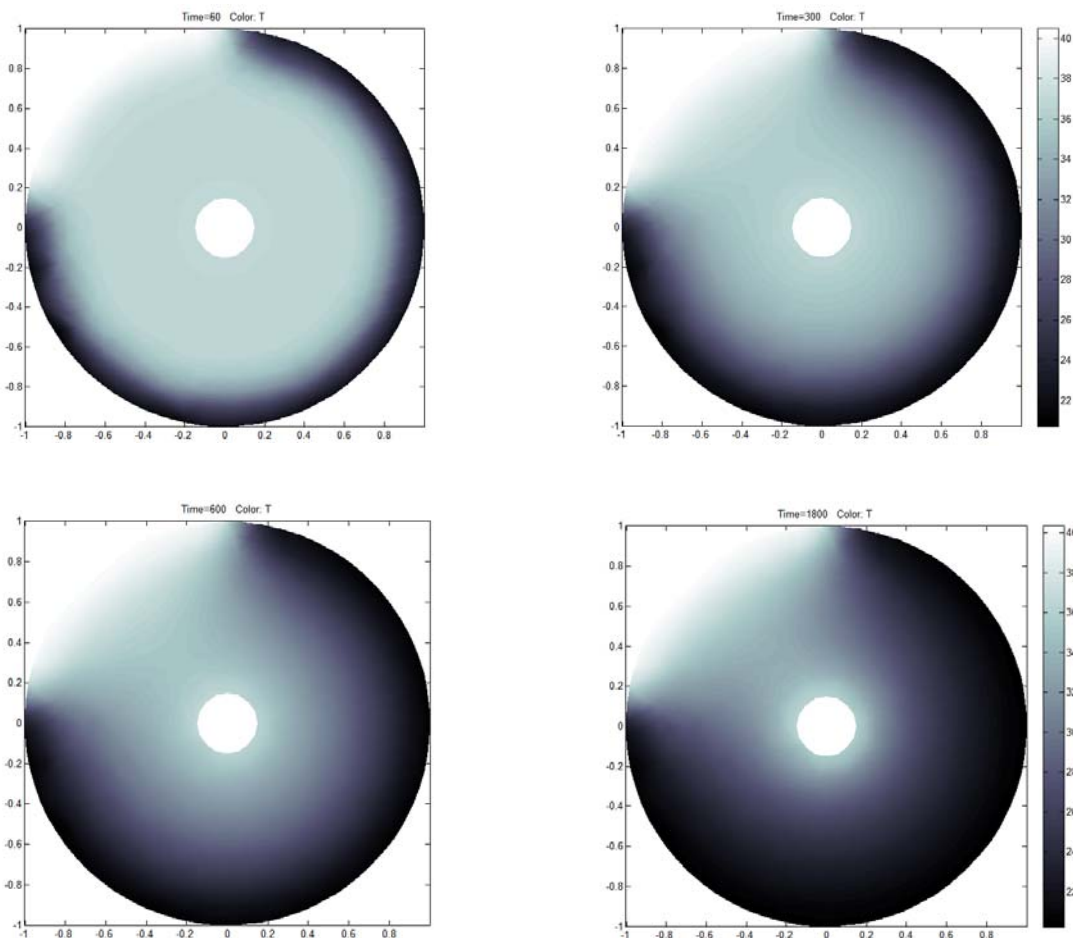


Рис. 2. Динаміка зміни розподілу температури всередині м'яких тканин шії під час проведення поверхневого опромінення. Діаграми відповідають 1, 5, 10, та 30-хвилинним інтервалам з початку проведення процедури. Темні ділянки відповідають нижчим температурам, світлі ділянки відповідають вищим температурам. Діапазон температур простягається від 20 °С до 41 °С .

Термофізичні параметри для різних типів тканин людини

Тип тканини	Тепло-провідність $K_t$ , (W/m-K)	Густина $\rho_t$ , (kg/m <sup>3</sup> ) $\times 10^3$	Питома теплоємність $c_t$ , (J/kg-K) $\times 10^3$
М'язи, м'які тканини	0,38-0,54	1,01-1,05	3,6-3,8
Вода @ 37 °C	0,63	0,99	4,2
Ракова тканина	0,778	1,66	2,54
Жир	0,19-0,20	0,85-0,94	2,2-2,4

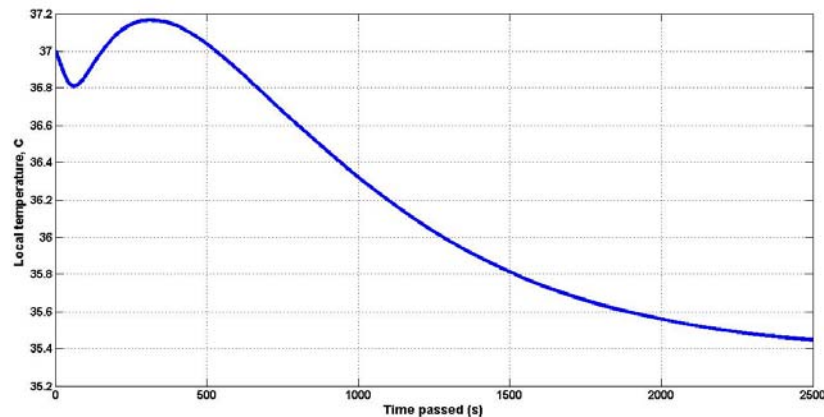


Рис. 3. Графік зміни температури (у градусах Цельсія) з часом (у секундах) у контрольній точці м'яких тканин шиї (на відстані 3,0 см від гіпертермічного аплікатора)

вої гіпертермії. Термальна доза, що отримує контрольна ділянка, дорівнює 0,29 еквівалент-секундам. Згідно з даними літератури, доза, необхідна для термальної коагуляції м'яких тканин, дорівнює 250 еквівалент-секундам [1].

### Висновки

1. Як показують розрахунки, у межах запропонованої моделі, м'які тканини не отримують термальної дози достатньої для термальної коагуляції.

2. Упродовж курсу гіпертермії відбувається поступове зниження температури в референсній точці. Діаграми температурного поля показують, що суттєвий внесок у теплові втрати вносить тепловіддача через поверхню шиї.

3. Використання теплоізолюючого шару (бандажу) навколо шиї дозволило б значно підвищити термодозу, що отримують м'які тканини шиї.

**Перспективи подальших досліджень.** Напрямок подальшого дослідження може включати наближення комп'ютерної моделі до клінічних ситуацій з урахуванням кровообігу в основних кров'яних судинах шиї та неоднорідностях у вла-

стивостях тканин, анатомії пацієнта, електромагнітного або ультразвукового полів у разі використання відповідних аплікаторів, позиції та розміру пухлини на основі радіологічної томографії. Використання циліндричної геометрії, що була використана в даній роботі, можливе також для випадку гіпертермії верхніх та нижніх кінцівок.

### Література

- Horsman M.R. Tissue physiology and the response to heat / M.R. Horsman // Int. J. Hyperthermia. – 2006. – Vol. 22. – P. 197-203.
- Moros E.G. Physics of Thermal Therapy: Fundamentals and Clinical Applications. Imaging in Medical Diagnosis / E.G. Moros [editor]. –N.Y.: Taylor & Francis, 2012. – P. 375.
- Real-time monitoring of radiofrequency ablation of liver tumors using thermal-dose calculation by MR temperature imaging: initial results in nine patients, including follow-up / M. Lepetit-Coiffé, H. Laumonier, O. Seror [et al.] // Eur. Radiol. – 2010. – Vol. 20. – P. 193-201.
- Shih T.-Ch. Effect of effective tissue conductivity on thermal dose distributions of living tissue with directional blood flow during thermal therapy / T.-Ch. Shih, H.-S. Kou, W.-L. Lint // Int. Comm. Heat Mass Transfers. – 2002. – Vol. 29. – P. 115-126.

## РАСЧЁТ ТЕРМАЛЬНОЙ ДОЗЫ В ЦИЛИНДРИЧЕСКОЙ ГЕОМЕТРИИ ВО ВРЕМЯ ПОВЕРХНОСТНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ ШЕИ

*В.М. Нагурняк*

**Резюме.** Использование гипертермии позволяет снизить радиационную дозу при лечении онкологических больных с помощью лучевой терапии. При проведении гипертермии раковой опухоли, важным является определение термальной дозы, которую она получает. Одним из методов её определения является числовой расчёт с использованием термофизических свойств ткани. В работе проведён расчёт теплового поля в цилиндрической геометрии и определена термальна доза в приповерхностной области мягких тканей шеи.

**Ключевые слова:** компьютерное моделирование, термодоза, гипертермия.

**A CALCULATION OF A THERMAL DOSE IN CYLINDRICAL GEOMETRY DURING  
SUPERFICIAL HYPERTHERMIA OF THE NECK**

*V.M. Nahirniak*

**Abstract.** Using hyperthermia enables to diminish the radiation dose, while treating oncologic patients by means of radiation therapy. While carrying out hyperthermia of a malignant tumor in the soft tissues it is important to determine thermal dose it undergoes. One of the methods of its determination is a numerical calculation, taking into account thermo-physical properties of tissue. The paper deals with a performance of a calculation of a thermal field in cylindrical geometry and a thermal dose determination in the superficial region of the soft tissues of the neck.

**Key words:** computer simulation, thermal dose, hyperthermia.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. В.П. Унгурян

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 111-114

Надійшла до редакції 31.05.2013 року



# Ювілеї



## Безруков Леонід Олексійович

(до 75-річчя з дня народження)

Третього вересня відсвяткував свій 75-літній ювілей професор кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Леонід Олексійович Безруков. Не одне покоління науковців та педіатрів-практиків вдячне своєму талановитому Вчителю, який на правду вважається фундатором сучасної педіатричної школи на Буковині. Слова безмежної вдячності лунають на адресу ювіляра і від сотень маленьких буковинців та їх батьків, які завдячують Лікаряю від Бога врятованим життям та збереженим здоров'ям.

А розпочинав свою трудову діяльність після закінчення у 1963 р. Харківського медичного університету Леонід Олексійович на Волині, працюючи два роки лікарем-педіатром у селищі Торчин. Місцеві мешканці до тепер добре пам'ятають молодого ерудованого лікаря-початківця, якому навіть через півстоліття довіряють здоров'я своїх внуків та правнуків, долаючи для консультацій не одну сотню кілометрів, звертаючись у складних випадках за допомогою та надією до ювіляра аж у Чернівцях.

Отримавши безцінний досвід практичної роботи, Л.О. Безруков продовжує навчання в аспірантурі на кафедрі педіатрії Київського медичного інституту під керівництвом видатного вченого – професора І.М. Руднева. Після успішного захисту кандидатської дисертації, виконаної під керівництвом професорів І.М.Руднева та А.Ю.Вершигори, що присвячувалася інфекційно-алергічним процесам у дітей, Леонід Олексійович продовжив роботу на цій кафедрі до 1975 року. Упродовж 1975-1980 рр. Леонід Олексійович працює імунологом в Інституті клінічної та експериментальної хірургії м. Києва, а в період

1980-1983 рр. – доцентом кафедри педіатрії №3 КМАПО ім. Шупика під керівництвом професора Ж.П. Гудзенко.

У цей період Л.О. Безруков стоїть у витоків дитячої алергології в Україні, проводить масштабні алергологічні та імунологічні дослідження, багато консультує і практикує. Організаторські зусилля Безрукова Л.О., як першого дитячого алерголога України, спрямовані на створення структури служби дитячої алергологічної допомоги в Україні та м. Києві.

У 1983 р. Л.О. Безруков переїжджає до м. Чернівці, де призначений завідувачем кафедри дитячих хвороб Чернівецького медичного інституту, та одразу розпочинає активну та широкомасштабну наукову, лікувальну та педагогічну роботу. У 1990 році в Києві він успішно захищає докторську дисертацію на тему «Бронхообструктивний синдром при гострих респіраторних інфекціях у дітей раннього віку».

Упродовж 26 років (з 1983 по 2009 роки) у Чернівецькому медичному інституті (пізніше – Буковинській державній медичній академії та Буковинському державному медичному університеті наразі) Л.О.Безруков завідує кафедрою педіатрії та дитячих інфекційних хвороб.

За цей період кафедра дає початок створенню нових кафедр педіатричного спрямування на теренах Буковинського медичного університету – так, у 1994 році створено кафедру пропедевтики дитячих хвороб і у 2000 році – кафедру факультетської педіатрії (нині – педіатрії та медичної генетики).

Під керівництвом Леоніда Олексійовича співробітники кафедри ретельно вивчають питання етіопатогенезу, клініки, діагностики, лікуван-

ня та прогнозу захворювань органів дихання (бронхообструктивний синдром, бронхіальна астма, гострі пневмонії), питання невідкладної допомоги та інтенсивної терапії в педіатрії, значну увагу приділяючи дослідженням екологічно-залежних захворювань у дітей. За ініціативи Леоніда Олексійовича кафедра займається активно міжнародною діяльністю, співробітники брали активну участь у роботі міжнародних наукових конференцій у Польщі, Франції, Німеччині, Росії.

Під керівництвом професора Л.О. Безрукова виконано й успішно захищені 21 кандидатська та 3 докторські дисертаційні роботи. У 2009 році ім'я професора Леоніда Олексійовича Безрукова поповнило лави Почесних членів Київського то-

вариства дитячих лікарів. Наукову та педагогічну діяльність Леонід Олексійович поєднує з великою науково-організаційною роботою, оскільки він є незмінним головою Чернівецького осередку Асоціації педіатрів України та багато працює над підвищенням кваліфікації лікарів клінічної бази та Чернівецької області.

Леонід Олексійович – цікавий співрозмовник, інтелігентна чутлива людина, ерудований лектор, талановитий педіатр, чудовий керівник та видатний науковець. Колектив кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб та педіатрична громадськість Буковини щиро вітає ювіляра, бажає міцного здоров'я та довгих років творчої професійної активності!

***Редколегія журналу приєднується до привітань і зичить поважному ювілярові міцного здоров'я, вірних друзів, родинного добробуту, творчого натхнення та невичерпної енергії для подальших наукових звершень!***



## **Петро Мефодійович ЛЯШУК**

(до 80-річчя від дня народження)

Народився Петро Мефодійович Ляшук 29 серпня 1933 р. у сім'ї малоземельних селян на Тернопільщині. Після закінчення семирічної школи з похвальною грамотою вступив до медичного училища, яке закінчив з відзнакою, увійшов до 5 % випуску і був направлений для подальшого навчання. У 1959 р. закінчив Чернівецький державний медичний інститут (нині – університет) з відзнакою. Після дворічної практичної роботи і очної аспірантури при кафедрі внутрішніх хвороб він працює в Almaty.

У 1965 р. захистив кандидатську дисертацію на тему «Функциональное состояние коры надпочечников и симпат-адреналовой системы у больных ревматическими пороками сердца с недостаточностью кровообращения». З 1969 р. – доцент на кафедрі «Внутрішні хвороби», а з 1969 р. – доцент з курсу ендокринології, завідувач курсу. Діапазон наукової та практичної діяльності різноплановий: ендокринологія, кардіологія, пульмонологія, неврологія, гастроентерологія.

За 55 років роботи ним опубліковано понад 450 наукових праць (самостійно і в співавторстві), з-поміж них 36 книг (монографій, навчальних посібників); 6 навчально-методичних брошур; 70 рідкісних захворювань та синдромів (виданих окремим збірником), 55 рецензій на монографії та підручники. Один із посібників опублікований у Німеччині (Klinischeendocrinologie, Hanpover, 1998). Автор і співавтор 43 посвідчень на раціоналізаторські пропозиції. Був учасником багатьох

українських з'їздів і конференцій з проблем ендокринології. П.М. Ляшук вміло поєднував педагогічну, наукову, лікарську та громадську діяльність, це терапевт-ендокринолог широкого профілю. Він зробив певний внесок у розвиток та становлення ендокринологічної служби на Буковині, ним проконсультовано тисячі хворих Чернівецької і сусідніх областей. Підготував низку лікарів-інтернів і чотирьох клінічних ординаторів. Працював секретарем ученої ради університету, заступником декана факультету підвищення кваліфікації лікарів, заступником голови молодих учених ВНЗу (на громадських засадах). Виконував профспілкову і партійну роботу, обирався депутатом Чернівецької міської ради, головою дільничної виборчої комісії, членом правління товариств ендокринологів України та області.

Окремою сторінкою плідної і багатогранної діяльності П.М. Ляшука є його робота на посаді головного редактора багатотиражної газети університету «Для вашого здоров'я». Член Національної спілки журналістів України, автор 250 публіцистичних і науково-популярних статей на сторінках центральних і обласних газет, які видано двома книгами: «Публіцистичні роздуми», «Цікаво про різне».

За сумлінну працю та високий професіоналізм нагороджений грамотами Міністерств охорони здоров'я, освіти, культури і мистецтв України, Чернівецької облдержадміністрації, Буковинського медуніверситету. Він є Лауреатом облас-

ної премії ім. Омеляна Поповича, портрет занесений до обласної дошки Пошани, до Книги Пошани університету, нагороджений медаллю «Ветеран праці».

Уже 20 років, перебуваючи на заслуженому відпочинку, доцент П.М. Ляшук не пориває творчих зв'язків з університетом, кафедрою, видає книги, публікує наукові та публіцистичні статті, консулює пацієнтів на благодійних засадах.

***Колектив кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології  
Буковинського державного медичного університету, редколегія журналу  
«Буковинський медичний вісник» і редакція газети «Для вашого здоров'я»  
щиро вітають Петра Мефодійовича зі славним ювілеєм,  
бажають йому міцного здоров'я, людського щастя, творчого довголіття.***

# Матеріали науково-практичної конференції «Коморбідність у клініці внутрішньої медицини: фактори ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, особливості фармако- терапії» (10-11 жовтня 2013 року, м. Чернівці)

УДК 616.61+616.379-0.08.64].092:622.016

*М.С. Акентьєва*

## ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Вивчено ефективність впливу аторвастатину на рівень трансформуючого фактору росту (ТФР- $\beta_1$ ),  $\beta_2$ -мікроглобуліну ( $\beta_2$  МГ) крові і сечі та показники ліпідного спектра крові у хворих на діабетичну нефропатію (ДН) із супутнім ожирінням. Встановлено значне зростання рівня даних показників у пацієнтів із ДН та супутнім ожирінням. Виявлено сильну позитивну коре-

ляцію між досліджуваними показниками в пацієнтів із ДН. Наводяться результати цих досліджень до лікування та через три місяці лікування аторвастатином.

**Ключові слова:** діабетична нефропатія, трансформуючий фактор росту  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ -мікроглобулін, ожиріння, аторвастатин.

**Вступ.** Цукровий діабет – тяжке прогресуюче захворювання, що має високий ризик розвитку макро- та мікросудинних ускладнень. Діабетична нефропатія (ДН) є одним із найсерйозніших мікрораскулярних ускладнень цукрового діабету [4, 6]. Незважаючи на те, що за останні роки досягнуто значних успіхів у розумінні розвитку патологічних механізмів цукрового діабету, захворювання і надалі залишається значною медичною й соціальною проблемою, а ефективність лікування ДН не можна вважати задовільним [1, 3, 5, 7]. Зважаючи на те, що ранні прояви ураження нирок проходять без виражених клінічних симптомів, існує велика необхідність використання спеціальних діагностичних підходів і методів їх виявлення для проведення своєчасного та адекватного лікування з метою запобігання подальшому прогресуванню патологічних проявів діабетичної нефропатії та розвитку термінальних стадій ниркової недостатності [6, 7].

На сьогодні близько 80 % пацієнтів із ЦД 2-го типу характеризуються надлишковою масою тіла або ожирінням. Негативний вплив надлишкової маси тіла на функцію нирок ще недостатньо вивчений, але дисліпідемія, яка супроводжує ожиріння, є одним із чинників ризику розвитку ДН [1, 8].

В останні роки встановлено, що у виникненні ДН важливу роль відіграють фактори росту. Найбільш вивченим ростовим фактором є ТФР- $\beta_1$ , який належить до протизапальних цитокінів. Гіперглікемія стимулює підвищений синтез та накопичення в нирках даного фактора росту, надлишкова активність якого може призводити до гіперпроліферативних процесів.

$\beta_2$  МГ – це білок поверхневих антигенів клітинних ядер. Визнаний одним із ранніх маркерів порушення функції нирок при діабетичній нефропатії.

**Мета дослідження.** Визначити ефективність впливу аторвастатину на рівень ТФР-  $\beta_1$  та  $\beta_2$  МГ крові та сечі та показники ліпідного спектра крові у хворих на діабетичну нефропатію із супутнім ожирінням.

**Матеріал і методи.** Для дослідження було відібрано 112 хворих на ЦД 2-го типу віком від 42 до 65 років із тривалістю захворювання до 15 років, які перебували на лікуванні або обстеженні в нефрологічному відділенні обласної клінічної лікарні та ендокринологічному диспансері м. Чернівці протягом 2008-2012 років. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у всіх обстежених пацієнтів становила не менше 90 мл/хв, що, згідно з класифікацією, ухваленою на 2-му з'їзді нефрологів України (2005), відповідає 1 стадії ХХН.

Всіх пацієнтів розподілено на чотири групи: До 1-ї групи увійшли хворі на ДН III ст. з ожирінням 1 ст. (27 осіб), до 2-ї групи – хворі на ДН III ст. з ожирінням 2 ст. (25 осіб), 3-тю групу склали 32 пацієнти з ДН IV ст. з ожирінням 1 ст., а до 4-ї групи увійшло 28 пацієнтів із ДН IV ст. та ожирінням 2 ст. Групу контролю склали 23 практично здорових особи. Критеріями включення в дослідження були:  $\text{HbA}_{1c} \geq 7,0$  %,  $\text{ІМТ} > 30$   $\text{кг/м}^2$ , АТ не більше 140/90 мм рт.ст., ШКФ не менше 90 мл/хв, ліпідний статус характеризувався дисліпідемією змішаного типу. Крім загальноклінічних методів обстеження, всім пацієнтам визначали вміст ТФР-  $\beta_1$  у крові та  $\beta_2$  МГ крові й сечі. Дослід-

дження проводили в динаміці (до лікування та через три місяці відповідної терапії).

Аторвастатин призначався в дозі 40 мг/добу до досягнення цільового рівня ліпопротеїдів низької щільності  $\leq 2,5$  ммоль/л, після чого дозу аторвастатину знижували до 10 мг/добу та застосовували протягом трьох місяців.

Статистична обробка отриманих даних здійснювалась за допомогою статистичних програм „Excel 5.0” із визначенням стандартних відхилень, середньої величини, довірчого інтервалу. Для вірогідності різниці між групами застосовували коефіцієнт Стюдента (t). Вірогідними визнавалися відмінності між групами за рівня значимості при  $p < 0,05$ . Проведене дослідження виконане відповідно до етичних норм Гельсінської декларації перегляду 2008 року.

### Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз клінічно-лабораторних показників обстежених пацієнтів показав порушення ліпідного обміну сироватки крові у вигляді вірогідного збільшення рівнів ЗХС, ТГ і ХС ЛПНЦ на тлі зниження ХС ЛПВЦ порівняно з показниками в практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ), а також підвищення рівня ТФР- $\beta_1$  у крові хворих на діабетичну нефропатію порівняно з показниками в практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Найвищим цей показник був у групі хворих на діабетичну нефропатію IV стадії з ожирінням II ступеня ( $p < 0,05$ ). Необхідно відмітити, що показники цієї групи вірогідно відрізнялися від відповідних його значень у всіх інших групах пацієнтів. Виявлено підвищення рівнів  $\beta_2$  МГ крові та сечі в пацієнтів з діабетичною нефропатією, при чому біль-

Таблиця 1

### Клінічно-лабораторна характеристика хворих на діабетичну нефропатію III та IV ст. на тлі ожиріння до проведеного лікування (M $\pm$ m)

Показники	Контроль-на група n=23	Діабетична нефропатія III ст.		Діабетична нефропатія IV ст.	
		Ожиріння I ст.	Ожиріння II ст.	Ожиріння I ст.	Ожиріння II ст.
		n=27	n=25	n=32	n=28
ХС, ммоль/л	4,55 $\pm$ 0,42	6,52 $\pm$ 0,31*	7,01 $\pm$ 0,21*	7,15 $\pm$ 0,27*+	7,25 $\pm$ 0,31*+
ТГ, ммоль/л	1,23 $\pm$ 0,13	1,3 $\pm$ 0,44*	1,71 $\pm$ 0,01*	2,07 $\pm$ 0,21*+	2,9 $\pm$ 0,51*+
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	1,44 $\pm$ 0,03	1,08 $\pm$ 0,18	1,01 $\pm$ 0,11*	0,86 $\pm$ 0,22*+	0,71 $\pm$ 0,04*+
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	1,81 $\pm$ 0,11	4,91 $\pm$ 0,21*	5,30 $\pm$ 0,28*	6,24 $\pm$ 0,23*+	6,78 $\pm$ 0,12*+
ТФР- $\beta_1$ (пг/мл)	56,13 $\pm$ 7,62	92,19 $\pm$ 5,7*	95,34 $\pm$ 5,5*	111,29 $\pm$ 6,31*+	121,19 $\pm$ 8,13*+
$\beta_2$ МГ крові (мкг/мл)	1,43 $\pm$ 0,06	2,10 $\pm$ 0,13*	2,11 $\pm$ 0,22*	2,13 $\pm$ 0,19*+	2,14 $\pm$ 0,21*+
$\beta_2$ МГ сечі (мкг/мл)	0,07 $\pm$ 0,02	0,26 $\pm$ 0,02*	0,26 $\pm$ 0,07*	0,27 $\pm$ 0,04*+	0,28 $\pm$ 0,05*+

Примітка. \*  $p < 0,05$  – порівняно з показниками в групі контролю; +  $p < 0,05$  – порівняно з показниками у хворих на ДН III ст.

Таблиця 2

### Клінічно-лабораторна характеристика хворих на діабетичну нефропатію III та IV ст. на тлі ожиріння після лікування аторвастатином (M $\pm$ m)

Показники	Контроль-на група n=23	Діабетична нефропатія III ст.		Діабетична нефропатія IV ст.	
		Ожиріння I ст.	Ожиріння II ст.	Ожиріння I ст.	Ожиріння II ст.
		n=27	n=25	n=32	n=28
ХС, ммоль/л	4,55 $\pm$ 0,42	5,02 $\pm$ 0,42*	5,41 $\pm$ 0,41*	5,65 $\pm$ 0,17*+	5,95 $\pm$ 0,31*+
ТГ, ммоль/л	1,23 $\pm$ 0,13	1,12 $\pm$ 0,45*	1,31 $\pm$ 0,12*	1,37 $\pm$ 0,21*+	1,33 $\pm$ 0,42*+
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	1,44 $\pm$ 0,03	1,38 $\pm$ 0,27	1,31 $\pm$ 0,11*	1,39 $\pm$ 0,32*+	1,29 $\pm$ 0,02*+
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	1,81 $\pm$ 0,11	1,89 $\pm$ 0,11*	2,23 $\pm$ 0,18*	2,24 $\pm$ 0,21*+	2,28 $\pm$ 0,42*+
ТФР- $\beta_1$ (пг/мл)	56,13 $\pm$ 7,62	89,19 $\pm$ 5,27*	91,24 $\pm$ 2,15*	98,29 $\pm$ 5,31*+	101,19 $\pm$ 2,13*+
$\beta_2$ МГ крові (мкг/мл)	1,43 $\pm$ 0,06	1,10 $\pm$ 0,11*	1,41 $\pm$ 0,24*	1,54 $\pm$ 0,19*+	1,95 $\pm$ 0,22*+
$\beta_2$ МГ сечі (мкг/мл)	0,07 $\pm$ 0,02	0,06 $\pm$ 0,02*	0,06 $\pm$ 0,09*	0,17 $\pm$ 0,02*+	0,18 $\pm$ 0,06*+

Примітка. \*  $p < 0,05$  – порівняно з показниками в групі контролю; +  $p < 0,05$  – порівняно з показниками у хворих на ДН III ст.

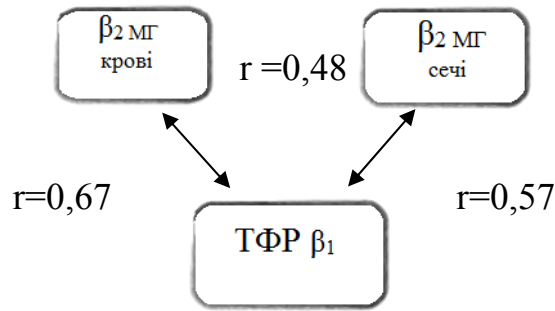


Рис. 1. Схема кореляційних взаємозв'язків між ТФР-  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  МГ крові та сечі хворих на діабетичну нефропатію

шою мірою у хворих на діабетичну нефропатію ІV стадії ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

При аналізі показників ТФР- $\beta_1$ ,  $\beta_2$ -мікроглобуліну крові та сечі в пацієнтів з ДН ІІІ та ІV ст. нами виявлені кореляційні зв'язки між ними: між показниками ТФР- $\beta_1$  та  $\beta_2$  МГ крові ( $r = 0,67$ ); між показниками ТФР- $\beta_1$  крові та  $\beta_2$  МГ сечі ( $r = 0,57$ ) і між  $\beta_2$  МГ крові та сечі ( $r = 0,48$ ) (рис. 1).

Після проведеного лікування аторвастатином у всіх пацієнтів нормалізувалися чи наближались до норми показники ліпідного спектра. Виражене зниження відбулося з боку показників ТФР-  $\beta_1$  ( $p < 0,001$ ) у всіх групах пацієнтів. Рівні  $\beta_2$ -мікроглобуліну крові та сечі нормалізувалися у хворих на ДН ІІІ ст. та вірогідно знизилися в пацієнтів із ДН ІV ст. Клінічно це проявилось зниженням рівня протеїнурії та деякою позитивною динамікою в загальному стані пацієнтів.

Отже, результати дослідження показали значний позитивний вплив на корекцію ліпідного спектра крові та просклеротичного ростового фактора ТФР- $\beta_1$ , а також на баланс  $\beta_2$ -мікроглобуліну крові та сечі у хворих на ДН.

#### Висновки

1. У хворих на діабетичну нефропатію спостерігається значне підвищення вмісту трансформуючого фактору росту- $\beta_1$  у крові та  $\beta_2$ -мікроглобуліну крові та сечі.

2. Виявлено сильні прямі кореляційні зв'язки між сироватковими рівнями трансформуючого фактору росту- $\beta_1$  та  $\beta_2$ -мікроглобуліну ( $r = 0,67$ ), трансформуючого фактору росту- $\beta_1$  крові та  $\beta_2$ -

мікроглобуліну сечі ( $r = 0,57$ ) та  $\beta_2$ -мікроглобуліну крові та сечі ( $r = 0,48$ ).

3. У результаті тримісячної терапії аторвастатином виявлено вагоме зниження вмісту ТФР- $\beta_1$  у крові та  $\beta_2$ -мікроглобуліну крові та сечі.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчатимуться віддалені результати застосування аторвастатину у хворих на діабетичну нефропатію.

#### Література

1. Власенко М.В. Цукровий діабет і ожиріння — епідемія ХХІ століття: сучасний підхід до проблеми / М.В. Власенко, І.В. Семенов, Г.Г. Слободянюк // Укр. терапевт. ж. — 2011. — № 2. — С. 50-55.
2. Дудар І.О. Механізми розвитку та прогресування діабетичної нефропатії / І.О. Дудар // Клин. иммунология. Аллергология. Инфектология. — 2010. — № 9-10. — С. 46-50.
3. Колина И.Б. Гиперлипидемии при хронической болезни почек: особенности и подходы к лечению / И.Б. Колина // Леч. врач. — 2012. — № 1. — С. 24-27.
4. Лобода О.М. Механізми розвитку та прогресування діабетичної нефропатії / О.М. Лобода, І.О. Дудар // Здоров'я України. — 2010. — № 9-10. — С. 46-50.
5. Лобода О.М. Прогресування діабетичної хвороби нирок: клінічні та імунологічні аспекти / О.М. Лобода, І.О. Дудар, В.Є. Дряньська // Укр. ж. нефрол. та діалізу. — 2009. — № 4 (24). — С. 8-17.
6. Михальчук Л.М. Діабетична нефропатія: погляд на проблему / Л.М. Михальчук, А.С. Єфімов // Междунар. эндокрин. ж. — 2009. — № 3 (21). — С. 23-25.
7. Паньків В.І. Ожиріння як медико-соціальна проблема / В.І. Паньків // Практ. ангиол. — 2007. — № 5. — С. 31-33.
8. Проблема обліку хронічних ускладнень у хворих на цукровий діабет // Н.Г. Прудіус, М.В. Власенко, Н.І. Гуріна [та ін.] // Междунар. эндокрин. ж. — 2010. — № 8. — С. 32-36.

## ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ

М.С. Акентьева

**Резюме.** Изучена эффективность влияния аторвастатина на уровень ТФР- $\beta_1$  и  $\beta_2$ -микроглобулина крови и мочи и показатели липидного спектра крови у больных диабетической нефропатией с сопутствующим ожирением. Установлено значительное повышение уровня данных показателей у пациентов с ДН и сопутствующим ожирением. Обнаружено сильно положительную корреляцию между исследуемыми показателями у пациентов с ДН. Приводятся результаты этих исследований до лечения и через три месяца лечения аторвастатином.

**Ключевые слова:** диабетическая нефропатия, трансформирующий фактор роста  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ -микроглобулин, ожирение, аторвастатин.

## OPTIMIZATION OF THE TREATMENT FOR PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY AND ACCOMPANYING OBESITY

M.S. Akentieva

**Abstract.** The efficacy of the effect of atorvastatin on the level of TGF- $\beta_1$  and  $\beta_2$ -microglobulin in the blood and urine and the blood lipid profile in patients with diabetic nephropathy (DN) associated with obesity has been studied. A significant increase in these parameters in patients with DN and accompanying obesity has been established. A strong positive correlation between parameters under study in patients with DN. The results of these studies before treatment and after 3 months of treatment with atorvastatin are presented.

**Key words:** diabetic nephropathy, transforming growth factor- $\beta_1$ ,  $\beta_2$ -microglobulin, obesity, atorvastatin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 119-122

Надійшла до редакції 25.04.2013 року

© М.С. Акентьєва, 2013

УДК 616.314.18-002.4-77-06:616.33-002

О.Б. Беліков, О.І. Рошук

## МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА ВЗАЄМОБТЯЖЕННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГАСТРИТІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАЛЕВИМИ ПРОТЕЗАМИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Вивчено основні показники стоматологічного статусу у хворих на Н. рулогі-асоційований хронічний неатрофічний гастрит при протезуванні незнімними металевими протезами. Персистенція Н. рулогі в ротовій порожнині та наявність протезів із металевими включеннями обтяжують перебіг вже наявних запаль-

них захворювань пародонта та викликають нові структурні та функціональні порушення як тканин пародонта, так слизової оболонки шлунка.

**Ключові слова:** незнімні металеві протези, хронічний гінгівіт, пародонтит, хронічний гастрит, Н. рулогі.

**Вступ.** Одним з основних завдань сучасної стоматології є вирішення проблеми втрати зубів та відновлення жувальної функції шляхом виготовлення знімних та незнімних конструкцій [8]. Однак в умовах захворювань пародонта, які трапляються при патології ШКТ у 68-90 % обстежуваних пацієнтів, якість протезування залишається низькою [5]. Гінгівіт та пародонтит при хронічному гастриті (ХГ) мають переважно генералізований характер із прогресуванням патологічного процесу в пародонті та частими загостреннями, які збігаються із загостреннями ХГ [6]. Контамінацію Н. рулогі в ротовій порожнині вважають джерелом інфікування та реінфікування слизової оболонки шлунка (СОШ), що може призвести до розвитку Н. рулогі-асоційованого ХГ [2], а також враховують як фактор, що впливає на розвиток і перебіг стоматологічних захворювань (хронічного катарального гінгівіту, хронічного пародонтиту), сприяє погіршенню карієсогенної ситуації [2, 7, 10, 11].

Втрата зубів при пародонтиті спостерігається в 4-6 разів частіше, ніж при карієсі та його ускладненнях [1], тому проблема протезування, ускладнена захворюваннями тканин пародонта, не втрачає своєї актуальності [9]. Крім того, ор-

топедичне лікування, що не тільки заміщує дефекти зубних рядів, а й відновлює їх функціональну повноцінність, стає важливою мірою профілактики виникнення та рецидивування хронічних захворювань ШКТ [3]. З іншого боку, матеріали, які застосовують для протезування, не завжди є індиферентними як для тканин пародонта, так і для органів травлення [3, 4, 8], що зумовлює актуальність даної проблеми.

**Мета дослідження.** Визначити патогенетичну роль металевих включень протезів у розвитку захворювань пародонта у хворих на хронічний неатрофічний гастрит, Н. рулогі-асоційований.

**Матеріал і методи.** Обстежено 30 хворих на Н. рулогі-асоційований ХГ у фазі загострення. Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від конструкційного матеріалу зубних протезів: I група – 15 осіб, які протезовані металевими протезами, II група – 15 осіб з металокерамічними протезами. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку з незнімними металевими зубними протезами. У всіх пацієнтів вивчали показники поширеності (у %) та інтенсивності карієсу (КПВ), поширеності (у %) та інтенсивності захворювань пародонта (КПІ), гігієнічного стану порожнини рота – індекс



Грін – Верміліона (ОHI-S), рН слини. Проводили бактеріоскопічне дослідження зубного нальоту з поверхні зубних протезів (забарвлення за методом Романовського-Гімзи, збільшення в 360 разів), гістологічну візуалізацію *H. pylori* після забарвлення біопатів із зубо-ясенних кишень гематоксилін-еозином за методом Гімзи з підрахунком кількості мікробних тіл у п.з. За даними медичних карт стаціонарних хворих, вивчали результати обстеження пацієнтів: дані опитування та фізичного обстеження, зокрема дані лабораторних, ендоскопічного, патогістологічного, імуноферментного та мікробіологічного досліджень, рН-метрії шлункового вмісту. Статистичну обробку даних дослідження проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

За даними медичних карт стаціонарних хворих виявлено, що клінічно-ендоскопічні прояви ВХ шлунка в пацієнтів I групи характеризувалися більш тяжким перебігом, частими рецидивами, високою активністю гастриту (II-III ступінь), наявністю гастро-дуоденальних ерозій (у 40,02 % випадків) та атрофією слизової оболонки шлунка на тлі гелікобактерної інфекції, порівняно з II групою – 26,67 % проти 6,67 % ( $p < 0,05$ ). Рівень рН шлункового вмісту на рівні тіла та антрального відділу шлунка нижчий від показника у ПЗО у 2,0 раза ( $p < 0,05$ ), що вказує на гіперацидний стан шлункового вмісту.

Відмінностей за поширеністю карієсу в обох групах не виявлено (у середньому 90,0 %), однак даний показник у *H. pylori*-позитивних осіб перевищив такий у ПЗО в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). Показник інтенсивності карієсу зубів за індексом КПВ у пацієнтів I групи був на 28,6 % вищим порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів I групи рН слини був на 12,8 % нижчий порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ), що, ймовірно, було наслідком наявності шлунково-стравохідного рефлюксу.

У структурі захворювань пародонта в пацієнтів II групи переважали хронічний катаральний гінгівіт (33,3 %) та хронічний генералізований пародонтит легкого ступеня тяжкості (53,4 %), рідше виявлено пародонтит середнього ступеня тяжкості (13,3 %). У I групі відзначилася більша частота хронічного генералізованого пародонтиту легкого (60,0 %) та середнього ступеня тяжкості (26,7 %).

Значення індексу ОHI-S ( $2,27 \pm 0,53$ ) у *H. pylori*-позитивних пацієнтів перевищувало показник у групі контролю в 4,6 раза ( $p < 0,05$ ) і свідчило про незадовільний стан гігієни порожнини рота в даній категорії пацієнтів.

Бактеріоскопічне дослідження зубного нальоту в пацієнтів I групи показало, що в мазках переважає кокова флора у великій кількості.

Гістологічне дослідження біопатів ясен виявило контамінацію *H. pylori* легкого ступеня інфікування ( $15,4 \pm 0,90$  м.т. у п.з., переважно ко-

кової форми бактерій) у 93,2 % пацієнтів, на відміну від групи контролю – лише в 15 % пацієнтів ( $p < 0,05$ ). Однак у чотирьох пацієнтів із діагнозом хронічний пародонтит середнього ступеня тяжкості виявлено *H. pylori* спіралеподібної форми (тут контамінація була значно вищою:  $31,2 \pm 1,40$  м.т. у п.з., що відповідало середньому ступеню інфікування).

Уреаза *H. pylori* розщеплює сечовину з утворенням аміаку, чим забезпечує олужнення мембран епітеліоцитів СОШ та слизової оболонки ротової порожнини (СОПР). У шлунку за механізмом зворотного зв'язку відбувається компенсаторна гіперсекреція гастрину, збільшення кислототвірної функції шлунка у 2-3 рази [7], що виявлено в обстежуваних пацієнтів. Таким чином, стан кислототвірної функції шлунка у хворих на ХГ, асоційований із *H. pylori*, характеризується базальною гіперацидністю та наявністю тенденції до формування гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕРХ). Закид кислого вмісту в ротову порожнину спричинив зниження рН слини до 6,4 у пацієнтів I групи. Це призводить до зміщення мінералізуючих властивостей слини у бік процесів демінералізації та розвитку карієсу з подальшою втратою зубів. Первинне пошкодження СОПР та ясен *H. pylori* проявляється симптомами гінгівіту, пародонтиту та афтозним стоматитом [2].

У патогенезі розвитку запальних захворювань пародонта, які виявлені частіше та характеризуються вищою інтенсивністю в пацієнтів із металевими зубними протезами, мають значення наявність металевих включень протезів, а також незадовільні показники гігієни ротової порожнини. Металеві протези більше акумулюють зубний наліт через шершавість поверхні, порівняно з металокерамічними конструкціями. Крім того, металеві включення є ксенобіотиком у ротовій порожнині, відтак підлягають резорбції з металоконструкції в ротову рідину через ряд електрохімічних реакцій, та провокують окисдагивний стрес, тобто виступають індукторами запального процесу для тканин пародонта. Новий виток «вадного кола», яке замикається: ГЕРХ, окиснення слини, поглиблення карієсогенної ситуації та запалення пародонта, сприяє подальшій втраті зубів, у тому числі опорних, що створює нові, несприятливі умови для протезування.

#### Висновки

1. Запальні захворювання пародонта за наявного хронічного *H. pylori*-асоційованого гастриту є взаємозумовленими захворюваннями, які взаємобтяжують перебіг одне одного.

2. Наявність протезів із металевими включеннями замикає «вадне коло» у схемі патогенезу розвитку захворювань пародонта при супутній патології шлунково-кишкового тракту, тобто обтяжує перебіг вже наявних та викликає нові структурні та функціональні порушення як тканин пародонта, так і слизової оболонки шлунка.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначити величину потенціометричних показників

(різниця потенціалів, сили струму, електричної провідності ротової рідини), які виникають у ротовій порожнині пацієнтів з металевими зубними протезами з опорою на зубах.

#### Література

1. Балахничев Д.Н. Влияние несъемных ортопедических конструкций на пародонт опорных зубов / Д.Н. Балахничев, Г.Б. Шторина, Ю.С. Соснина // Пародонтология. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 8-10.
2. Воспалительные заболевания пародонта при *Helicobacter pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии. Клинико-морфологическое обследование / А.В. Лепилин, Н.Л. Ерокина, Н.В. Булкина [и др.] // Рос. стоматол. ж. – 2008. – № 2. – С. 31-34.
3. Еремин О.В. Состояние пародонта и желудочно-кишечного тракта у пациентов с металлическими зубными протезами / О.В. Еремин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2007. – № 1-2. – С. 41.
4. Калякин А.В. Состояние пародонта в зависимости от конструкционного материала несъемных протезов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 976-983.
5. Коморбидность болезней пародонта и желудочно-кишечного тракта / О.В. Еремин, А.В. Лепилин, Д.В. Каргин [и др.] // Саратов. науч.-мед. ж. – 2009. – № 3. – С. 393-399.
6. Лепилин А.В. Патология пародонта при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (обзор литературы) / А.В. Лепилин, А.В. Еремин, Л.Ю. Островская // Пародонтология. – 2008. – № 4. – С. 10-17.
7. Маслова С.П. Роль геликобактерной инфекции в развитии заболеваний травного тракту та пародонта / С.П. Маслова, Ю.М. Ілляшенко, Д.В. Маслов // Клін. та експерим. патол. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 137-139.
8. Расулов М.М. Роль стальных зубных протезов в патогенезе заболеваний пародонта и развитии непереносимости стоматологических конструкционных материалов / М.М. Расулов, З.А. Курбанова // Современ. ортопед. стоматол. – 2008. – № 10. – С. 50-51.
9. Самтеладзе З.А. Несъемные зубные протезы и их влияние на морфофункциональные характеристики пародонта / З.А. Самтеладзе, В.В. Гемонов, М.В. Малик // Морфология. – 2007. – Т. 131, № 3. – С. 89-89.
10. Correlation between distribution of *Helicobacter pylori* in oral cavity and chronic stomach conditions / J. Gao, Y. Li, Q. Wang [et al.] // J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci. – 2011. – Vol. 31, № 3. – P. 409-412.
11. Presence of *Helicobacter pylori* in supragingival dental plaque of individuals with periodontal disease and upper gastric diseases / D.G. Silva, R.H. Stevens, J.M. Macedo [et al.] // Arch. Oral. Biol. – 2010. – Vol. 55, № 11. – P. 896-901.

### МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ВЗАИМОУСЛОЖНЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАЛЛИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ

*О.Б. Беликов, О.И. Рошук*

**Резюме.** Изучены показатели стоматологического статуса у больных на *H. pylori*-ассоциированный хронический неатрофический гастрит при протезировании несъемными металлическими протезами. Персистенция *H. pylori* в полости рта, а также наличие протезов с металлическими включениями усугубляют течение уже имеющихся воспалительных заболеваний пародонта и вызывают новые структурные и функциональные нарушения как тканей пародонта, так слизистой оболочки желудка.

**Ключевые слова:** несъемные металлические протезы, хронический гингивит, пародонтит, хронический гастрит, *H. pylori*.

### DEVELOPMENTAL MECHANISMS AND MUTUAL AGGRAVATION OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES IN CASE OF CHRONIC GASTRITIS IN PATIENTS WITH METAL DENTURES

*O.B. Belicov, O.I. Roshchuk*

**Abstract.** The basic indices of the stomatological status have been studied in patients with chronic *H. pylori*-associated nonatrophic gastritis with prostheses by fixed metal dentures. *H. pylori* persistence in the oral cavity and the presence of dentures with metal inclusions aggravate the course of existing inflammatory periodontal diseases and induce new structural and functional disorders in the periodontal tissues and the gastric mucosa.

**Key words:** fixed metal dentures, chronic gingivitis, periodontitis, chronic gastritis, *H. pylori*.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. Н.Б. Кузник

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 122-124

Надійшла до редакції 25.04.2013 року

УДК 616.12-008.331.1-009.7-06-074

*С.В. Білецький, Л.Ю. Ковальчук, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева***ПОКАЗНИКИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ  
ТА ВМІСТ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ У КРОВІ ХВОРИХ НА  
ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ  
ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Обстежено 104 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) I-III стадій, у т.ч. 60 – у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС). Вивчали показники пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ), стан ендотеліальної функції за сумарним рівнем кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену (NO) у плазмі крові. Встановлено, що у хворих на ГХ та в поєднанні з ІХС має місце вірогідне зростання вмісту в крові продуктів ПОЛ, що поглиблюється із прогресуванням ГХ та за наявності ІХС. Вказані по-

рушення супроводжуються пригніченням системи АОЗ, зменшенням рівня кінцевих метаболітів NO у крові хворих на ГХ. У разі поєднання ГХ з ІХС надмірна активація процесів ПОЛ супроводжується підвищеною активністю глутатіонпероксидази (ГП) і каталази (КТ) та підвищеним вмістом кінцевих метаболітів NO.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, метаболіти NO.

**Вступ.** Однією з найважливіших медичних та соціально-економічних проблем у кардіології є артеріальна гіпертензія (АГ). В Україні у структурі розповсюдженості хвороб системи кровообігу АГ посідає перше місце. За даними офіційної статистики, 2011 році в Україні зареєстровано більше 12 млн хворих на АГ, що становить близько 30 % дорослого населення [3]. Перебіг АГ та ризик виникнення ускладнень (ІХС, мозкових інсультів, серцевої та ниркової недостатності) тісно пов'язані з наявністю чинників ризику – абдомінальним ожирінням, дисліпідемією, мікроальбумінурією, гіперінсулінемією чи цукровим діабетом 2-го типу. АГ супроводжується різними ендокринними та метаболічними порушеннями, серед яких підвищена активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи РААС, гіперінсулінемія, дисліпідемія, абдомінальне ожиріння та ін. Зв'язок метаболічних порушень із серцево-судинними захворюваннями доведений у багатьох дослідженнях. Останнім часом увага дослідників прикута до пошуку метаболічних порушень, властивих АГ, та їх медикаментозної корекції [6].

Патогенез АГ пов'язаний з інтенсифікацією генерування активних форм кисню (АФК) та NO, з наступним розвитком ендотеліальної дисфункції та різнорівневих пошкоджень судини, адгезії активованих запальних клітин до артеріальної стінки, активації прозапальних процесів [9]. Взаємозв'язок між інтенсифікацією генерування АФК і NO та патофізіологією артеріальної гіпертензії доведено багатьма авторами. Вивчення змін, що розвиваються в стінках судин внаслідок неадекватного продукування АФК та NO, необхідні для розробки принципів діагностики та лікування АГ.

**Мета дослідження.** Вивчити стан ПОЛ й АОЗ, ендотеліальної функції (за сумарним рівнем кінцевих метаболітів NO) та їх взаємозв'язок із показниками антропометрії у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) та в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС).

**Матеріал і методи.** Обстежено 104 хворих на ГХ I-III стадій 1-3-х ступенів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному клінічному кардіологічному диспансері у 2012-2013 рр., а також зверталися амбулаторно до комунальної медичної установи «Міська поліклініка № 3» м. Чернівці. У 60 осіб ГХ поєднувалася з ІХС. Отримані результати порівнювалися з даними 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Пацієнтам проводилося клінічне та лабораторно-інструментальні обстеження. Антропометричні показники (маса тіла та ріст) визначали за допомогою медичної ваги та ростоміру. Розраховували індекс маси тіла (ІМТ) як відношення маси тіла (кг) до росту (м) у квадраті. Нормальним вважали ІМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>. Показники ІМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> розцінювали як надлишкову масу тіла, більше 30 кг/м<sup>2</sup> – як ожиріння. Також визначали співвідношення окружності талії (ОТ) до окружності стегон (ОТ/ОСт). Про наявність ожиріння за абдомінальним типом свідчило ОТ/ОСт більше 0,9 у чоловіків та 0,85 у жінок (ВНО, 1999) [49].

Вивчали вміст у крові продуктів ПОЛ – малонового альдегіду (МА) плазми та еритроцитів – за методом Ю.А.Владимирова, А.І.Арчакова [1]. Активність глутатіону відновленого (ГВ) досліджували титраційним методом за О.В.Травіною в модифікації І.Ф. Мешишена [8], ГП – за методом І.Ф. Мешишена [8], КТ – за методом М.А.Королюка та співавт. [7]. Стан ендотеліальної функції оцінювали шляхом визначення продукції NO в організмі за сумарним рівнем його кінцевих метаболітів (нітритів та нітратів) у плазмі крові [12].

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), 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 учас-

тню людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта були схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

Математична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакетів прикладних програм „Microsoft® Excel® 2000”, „STATISTICA® 6.0”, „BioStat®” на персональному комп'ютері AMD Athlon XP-1800.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та вміст кінцевих метаболітів NO у хворих на ГХ у поєднанні з ІХС наведені в таблиці 1.

За результатами дослідження у всіх обстежуваних групах виявлено вірогідне зростання порівняно з контролем рівнів МА в еритроцитах та плазмі крові, що вказує на активацію ПОЛ у хворих на ГХ та в поєднанні з ІХС й збігається з результатами інших досліджень [2, 9].

Високий рівень МА свідчить не лише про інтенсивний метаболізм первинних продуктів ПОЛ, що добре відомо в клініці багатьох хвороб, але також про сповільнене виведення токсичних речовин з організму.

Більш виражена інтенсивність вільнорадикальних процесів спостерігалася у хворих на ГХ II ст. порівняно з хворими на ГХ I ст., та у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з ІХС порівняно з хворими на ГХ II ст. без ІХС, про що свідчать вірогідно вищі показники МА в еритроцитах у хворих за наявності ІХС.

Стан оксидативного стресу (ОС) виникає як через посилення утворення вільнорадикальних субстратів, так і внаслідок зниження механізмів АОЗ. Як видно з таблиці 1, вміст ГВ у пацієнтів всіх обстежених груп був вірогідно нижчим порівняно з контрольною групою. У хворих на ГХ I-II

ст. також спостерігали пригнічення ферментативної ланки АОЗ, що виявлялося вірогідним зменшенням активності ГП та КТ порівняно з контрольною групою. У хворих на ГХ II ст. у поєднанні з ІХС активність ГП та КТ, навпаки, була вищою, ніж у контролі та у хворих на ГХ II.

Показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на ГХ II та III ст. у поєднанні з ІХС вірогідно не відрізнялися між собою.

Відомо [5], що концентрація нітрит- та нітрат-аніонів у крові відображає генерацію NO в організмі. У нашому дослідженні концентрація кінцевих метаболітів NO у хворих на ГХ I-II ст. була вірогідно нижчою ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою. Зниження вмісту кінцевих метаболітів NO у хворих на ГХ можливо зумовлено руйнуванням чи захопленням NO вільними радикалами внаслідок посилення процесів ПОЛ, що було встановлено в обстежених пацієнтах.

У хворих на ГХ II-III ст. у поєднанні з ІХС вміст кінцевих метаболітів NO практично не відрізнявся від показника контрольної групи.

З метою дослідження показників залежно від ІМТ, хворих на ГХ II ст. та ГХ II ст. у поєднанні з ІХС розподілили на дві підгрупи: з надлишковою масою тіла (ІМТ 25-29  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) та з ожирінням (ІМТ  $> 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ ) (табл. 2). Аналізуючи дані табл. 2, встановлено, що у хворих на ГХ II ст. з ІХС і надлишковою масою тіла (ІМТ = 25-29  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) спостерігалася вірогідне зростання вмісту МА в еритроцитах порівняно з пацієнтами на ГХ II ст. із надлишковою масою тіла без ІХС. Вміст МА плазми виявився вірогідно вищим у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з ІХС і ожирінням (ІМТ  $> 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ ) порівняно з пацієнтами на ГХ II ст. з ожирінням без ІХС.

Активність ГП була вищою тільки у хворих на ГХ II ст. з ожирінням (ІМТ  $> 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ ) порівняно з контролем та хворими на ГХ II ст. з ІМТ

Таблиця 1

**Показники пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та рівень кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену в крові хворих на гіпертонічну хворобу залежно від її стадії та в поєднанні з ішемічною хворобою серця ( $M \pm m$ )**

Показник	Контрольна група, n=20	Хворі на ГХ			
		ГХ I ст. n=8	ГХ II ст. n=36	ГХ II ст. +ІХС n=15	ГХ III ст. +ІХС n=45
МА еритроцитів, мкмоль/л	6,53±0,38	7,70±0,35	9,12±0,31*/**	12,3±0,65*/***	11,24±0,22*
МА плазми, мкмоль/л	2,89±0,36	4,74±0,45*	4,83±0,21*	6,26±0,43 */***	5,78±0,18*
ГВ, ммоль/л	0,76±0,02	0,70±0,07	0,67±0,02*	0,73± 0,04	0,72± 0,02
ГП, нмоль ГВ за 1 хв на 1г Нв	176,49±8,57	158,02±2,86	162,50±4,12	237,7±8,41 */***	232,4±2,87*
КТ, мкмоль за 1 хв на 1г Нв	15,50±0,78	14,88±0,40	14,25±0,56	21,38± 1,03*/***	19,3±0,50*
Кінцеві метаболіти NO, мкмоль/л	19,62±0,40	18,29±0,67	15,64±0,35*/**	22,20± 1,54***	20,41±0,96

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю ( $p < 0,05$ ); \*\* – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на ГХ I стадії ( $p < 0,05$ ). \*\*\* - різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на ГХ II стадії

Таблиця 2

**Показники пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та рівень кінцевих метаболітів монооксиду азоту в крові хворих на гіпертонічну хворобу II стадії та в поєднанні з ішемічною хворобою серця залежно від індексу маси тіла ( $M \pm m$ )**

Показник	Контрольна група, n=20	Хворі на ГХ II		Хворі на ГХ II стадії з ІХС	
		ІМТ 25-29 кг/м <sup>2</sup> , n=12	ІМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> , n=19	ІМТ 25-29 кг/м <sup>2</sup> , n=7	ІМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> , n=7
1	2	3	4	5	6
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,68 $\pm$ 0,35	27,96 $\pm$ 0,41*	34,35 $\pm$ 0,85*/°	27,71 $\pm$ 0,43*	35,61 $\pm$ 1,33*/□
МА еритроцитів, мкмоль/л	6,53 $\pm$ 0,38	7,78 $\pm$ 0,19*	8,79 $\pm$ 0,44*	13,68 $\pm$ 1,13*/**	10,23 $\pm$ 0,61*/□
МА плазми, мкмоль/л	2,89 $\pm$ 0,36	5,03 $\pm$ 0,42*	4,62 $\pm$ 0,32*	5,42 $\pm$ 0,7*	7,15 $\pm$ 0,45*/#
ГВ, ммоль/л	0,76 $\pm$ 0,02	0,66 $\pm$ 0,02*	0,66 $\pm$ 0,02*	0,71 $\pm$ 0,04	0,72 $\pm$ 0,05
ГП, нмоль ГВ за 1 хв на 1г Нв	176,49 $\pm$ 8,57	177,2 $\pm$ 6,62	208,3 $\pm$ 10,61*/°	242,2 $\pm$ 12,17*/**	223,5 $\pm$ 6,18*
КТ, мкмоль за 1 хв на 1г Нв	15,50 $\pm$ 0,78	17,15 $\pm$ 0,72	15,05 $\pm$ 0,69	22,36 $\pm$ 1,04*	18,69 $\pm$ 0,69*/□
Кінцеві метаболіти NO, мкмоль/л	19,62 $\pm$ 0,40	14,36 $\pm$ 0,86*	16,96 $\pm$ 1,26*	21,55 $\pm$ 0,55*/**	22,84 $\pm$ 3,35

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю ( $p < 0,05$ ); \*\* - різниця вірогідна порівняно з показником у групі хворих на ГХ II стадії з ІМТ 25-29; # - різниця вірогідна порівняно з показником у групі хворих на ГХ II стадії з ІМТ  $\geq$  30; ° - різниця вірогідна порівняно з показником у групі хворих на ГХ II стадії з ІМТ 25-29; □ - різниця вірогідна порівняно з показником у групі хворих на ГХ II стадії з ІХС з ІМТ 25-29

25-29 кг/м<sup>2</sup>. У хворих на ГХ II ст. з ІХС обох підгруп спостерігалось достовірне збільшення активності ГП порівняно з контрольною групою та вірогідне в першій підгрупі (ІМТ 25-29 кг/м<sup>2</sup>) порівняно з хворими на ГХ II ст. без ІХС.

Вміст кінцевих метаболітів NO виявився достовірно зниженим тільки у хворих на ГХ II ст. (обох підгруп) порівняно з контрольною групою. У хворих на ГХ II ст. з ІХС в обох підгрупах отримано вірогідне збільшення рівнів кінцевих метаболітів NO. Наведені результати можна трактувати, виходячи з позиції, що при подальшому прогресуванні ГХ та приєднанні такої супутньої патології, як ІХС в організмі формується компенсаторна реакція, яка проявляється в надлишковому синтезі нітрит-аніона. Проте підвищення рівня сумарних метаболітів оксиду азоту є свідченням того, що ендотелій судин не здатний адекватно реагувати на ефекти молекули оксиду азоту, що цілком ймовірно при ІХС, оскільки при даній патології відбувається ішемічне ураження судин, яке у свою чергу зменшує їхній функціональний потенціал.

Підвищена активність ГП і КТ та підвищений вміст кінцевих метаболітів NO у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з ІХС пов'язані з надмірною активацією ПОЛ порівняно із ГХ II ст. без ІХС. При цьому активація ферментативної ланки АОЗ частково нівелює процеси руйнування і захоплення NO вільними радикалами. Підвищений синтез оксиду азоту або нормальний його вміст за наявності гіперпродукції компонентів ПОЛ, що і спостерігається в нашому дослідженні, може проявляти цитотоксичну дію, пов'язану з утво-

ренням пероксинітритів [10], що може мати і негативні наслідки.

Як відомо, за умов активації процесів ПОЛ на фоні зниження функціонування системи АОЗ відбувається накопичення супероксид-радикала. У результаті взаємодії  $O_2^-$  з NO утворюється високоактивний сильний окисник – пероксинітрит (ONOO)<sup>-</sup> [11]. Пероксинітрит може взаємодіяти з білками, ліпідами, вуглеводами та ДНК і через механізми окиснення та нітрозилювання змінювати структуру та функції цих компонентів, що призводить до оксидативного пошкодження тканин [4].

### Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу та у поєднанні з ішемічною хворобою серця встановлено вірогідне зростання в крові продуктів пероксидного окиснення ліпідів (малонового альдегіду плазми та еритроцитів), що поглиблюється із прогресуванням гіпертонічної хвороби та за наявності ішемічної хвороби серця.

2. Вказані порушення супроводжуються пригніченням системи антиоксидантного захисту: у крові знижуються вміст глутатіону відновленого (гіпертонічна хвороба, гіпертонічна хвороба з ішемічною хворобою серця), активність глутатіонпероксидази та каталази (гіпертонічна хвороба I-II ст.), зменшенням рівня кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену (гіпертонічна хвороба I-II ст.).

У хворих на гіпертонічну хворобу II ст. у поєднанні з ішемічною хворобою серця підвищена активність глутатіонпероксидази і каталази та підвищений вміст кінцевих метаболітів моноок-

сиду нітрогену, що відображає надмірну активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів порівняно із гіпертонічною хворобою II ст. без ішемічної хвороби серця.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшій нашій роботі будуть вивчені показники прооксидантно-антиоксидантної системи та функції ендотелію у хворих на ГХ у поєднанні з ІХС у процесі лікування з використанням метаболіто-тропної та вазоактивної терапії.

#### Література

1. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
2. Гетьман О.И. Динамика показателей содержания оксида азота и продуктов перекисного окисления липидов у больных с артериальной гипертензией / О.И. Гетьман, В.В. Гирин // Укр. терапевт. ж. – 2011. – № 3. – С. 89-91.
3. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості (Аналітично-статистичний посібник) / За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К., 2012. – 211 с.
4. Кіселик І.О. Особливості визначення нітратів та нітритів в периферичній крові у хворих на вірусні гепатити та при синдромі жовтяниці іншої етіології / І.О. Кіселик, М.Д. Луцик, Л.Ю. Шевченко // Лаб. діагност. – 2001. – № 3. – С. 43-45.
5. Меньщикова Е.Б. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях / Е.Б. Меньщикова // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 4. – С. 485-503.
6. Метаболічний синдром у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічні ефекти різних антигіпертензивних препаратів / Ю.М.Сіренко, О.Л. Рековець, С.Ю. Савицький [та ін.] // Артериал. гипертензия. – 2010. – № 4 (12). – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13618> (24.01.2013).
7. Метод определения активности каталазы / М.А. Королук, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
8. Мещишен И.Ф. Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, додекония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии / И.Ф. Мещишен // Дис. докт. биол. наук. – Черновцы, 1991. – 254 с.
9. Петринич О.А. Пероксидне окиснення ліпідів й антиоксидантний захист у хворих на гіпертонічну хворобу та у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 / О.А. Петринич // Клін. та експерим. патол. – 2009. – Т. 8, № 3 (29). – С. 74-78.
10. Channon K.M. Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury / K.M. Channon, H. Qian, S.E. George // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20, № 8. – P. 1873-1881.
11. Lamarque D. Role of oxygen-derived metabolites in the rat gastric mucosal injury induced by nitric oxide donors / D. Lamarque, B.J.R. Whittle // Eur. J. of Pharmacology. – 1995. – Vol. 277. – P. 187-194.
12. Nitrite and nitrate determination in plasma: a critical evaluation / H. Moshage, B. Kok, R. Huzenga [et al.] // Clin. Chem. – 1995. – Vol. 41. – P. 892-896.

### ПОКАЗАТЕЛИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА И СОДЕРЖАНИЕ МОНООКСИДА НИТРОГЕНА В КРОВИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*С.В. Билецкий, Л.Ю. Ковальчук, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева*

**Резюме.** Обследовано 104 больных гипертонической болезнью (ГБ) I-III стадий, в т.ч. 60 – в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Изучали показатели пероксидного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), состояние эндотелиальной функции по данным суммарного уровня конечных метаболитов монооксида азота (NO) в крови. Установлено, что у больных ГБ и в сочетании с ИБС имеет место достоверное увеличение содержания в крови продуктов ПОЛ, что углубляется по мере прогрессирования ГБ и при наличии ИБС. Указанные нарушения сопровождаются угнетением системы АОЗ, уменьшением уровня конечных метаболитов NO в крови больных ГБ. В случае сочетания ГБ с ИБС чрезмерная активация процессов ПОЛ сопровождается повышенной активностью глутатионпероксидазы и каталазы, нормальным содержанием конечных метаболитов NO.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, пероксидное окисление липидов, антиоксидантная защита, метаболиты NO.

### INDICES OF PROOXIDANT – ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS AND THE CONTENT OF MONOXIDE – NITROGEN IN THE BLOOD OF PATIENTS, SAFFERING FROM ESSENTIAL HYPERTENSION COMBINED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

*S.V. Bilets'kyi, L.Ya. Koval'chuk, O.A. Petrynych, T.V. Kazanseva*

**Abstract.** The authors have examined 104 patients with essential hypertension (EH) of stage I-III, including 60-in combination with ischemic heart disease (IHD). The indices of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant defence (AOD), the state of the endothelial function based on the data of the total level of the terminal metabolites of blood plasma monoxide nitrogen have been studied. It has been established that there occurs a significant increase of the blood content of the LPO products in the EH patients and combined with IHD that is intensified as EH progresses and in the presence of IHD. The above – mentioned disturbances are accompanied with an inhibition of the AOD system, a decrease of the level of NO terminal metabolites in the blood of the EH patients. In case of the combination of EH and IHD an excessive activation of the LPO processes is accompanied with an elevated activity of glutathione peroxidase and catalase, a normal content of terminal NO metabolites.

**Key words:** essential hypertension, ischemic heart disease, lipid peroxidation, antioxidant defense, NO metabolites.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

УДК 616-08+616.366-002-91+616.34-002

Т.Й. Бойко, О.В. Сорочан, М.В. Стойкевич, Т.М. Толстикова

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ «ГЕПАДИФ» У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ НЕСПЕЦИФІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШЕЧНИКУ В ПОЄДНАННІ ІЗ ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

**Резюме.** У статті наведено результати оцінки клінічної ефективності препарату «Гепадіф» у комплексному лікуванні хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечника в поєднанні з гепатобіліарною патологією. У дослідження включено 43 пацієнти з неспецифічним виразковим колітом та хворобою

Крона. Ефективність лікування доведена позитивною динамікою клінічної симптоматики та біохімічних показників крові.

**Ключові слова:** запальні захворювання кишечника, гепатобіліарна патологія.

Патологія печінки та жовчовивідних шляхів є одним із найбільш частих проявів при неспецифічному виразковому коліті (НВК) та хворобі Крона (ХК). При цьому часто неможливо провести чіткої межі між ураженням печінки і жовчних проток як варіанта позакишкових проявів хронічних неспецифічних запальних захворювань кишечника (ХНЗЗК) та змінами гепатобіліарної системи.

Перебіг ХНЗЗК супроводжується змінами імунної відповіді, дисбалансом цитокінової регуляції, виснаженням системи антиоксидантного захисту, на тлі чого розвивається хронічна інтоксикація з метаболічними порушеннями, які негативно впливають на функціональний стан печінки. Надмірне накопичення вільних радикалів та продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є одним із провідних патогенетичних механізмів ураження гепатоцитів за рахунок ушкодження ліпідного шару їх клітинних мембран та порушення обміну речовин у печінці. Крім того, ушкодження печінки в пацієнтів з ХНЗЗК може бути наслідком побічної дії препаратів, які застосовуються при основній патології: салазопрепаратів, глюкокортикоїдів, антибіотиків та імунодепресантів [1]. Тому разом із базисною протизапальною та імунокоригувальною терапією до лікувальних комплексів пацієнтів із ХНЗЗК доцільно включати гепатопротектори [2, 3]. Особливий інтерес у цьому напрямку викликає сучасний комплексний гепатопротектор «Гепадіф». Завдяки своєму багатокомпонентному збалансованому складу препарат здатний впливати одразу на кілька патогенетичних ланок захворювань гепатобіліарної системи різної природи.

Так, карнітин, який є однією з основних складових «Гепадіфу», сприяє регенерації та проліферації гепатоцитів, запобігаючи некрозу клітин печінки, бере участь у здійсненні трансмембранного транспорту в мітохондріях високомолекулярних жирних кислот. У мітохондріях жирні кислоти піддаються β-окисненню з утворенням ацетилкоензиму А, необхідного для мобілізації жиру з депо, що сприяє зниженню накопичення жиру в гепатоцитах, зменшенню вмісту холестерину та підсиленню утворення лецитину

в крові. Крім того, карнітин здатний покращувати енергетичний баланс в організмі та збільшувати його витривалість, підвищувати засвоєння протеїнів, вітамінів, вуглеводів, зберігати запас глікогену в печінці, стимулювати кровотворення та виділення кисню еритроцитами, забезпечуючи захисну дію в умовах гіпоксії [10].

Анаболічні властивості карнітину оротату з активацією білоксинтетичних процесів сприяють регенеративним властивостям препарату та дозволяють його розглядати як засіб для оптимізації парентерального харчування [8].

Отримана з екстракту печінки антиоксидантна фракція, яка надходить до складу препарату, є набором амінокислот, необхідних для активації метаболічних процесів та перебігу в гепатоцитах хімічних реакцій зі зв'язування та знешкодження токсичних речовин, що забезпечує потужну детоксикаційну дію [9].

Наявність у складі аденозину – ендогенного нуклеозиду, який міститься в усіх клітинах організму, сприяє зниженню тонуусу гладеньком'язових клітин, що знаходяться в стінках судин. За рахунок такої вазодилатації покращується надходження кисню до гепатоцитів, що зумовлює антигіпоксичний ефект препарату.

До складу «Гепадіфу» надходить і вітамінний комплекс групи В: рибофлавін (В2), піридоксин (В6) та ціанокобаламін (В12), завдяки якому препарат бере участь у нормалізації різноманітних метаболічних процесів, сприяє активації вуглеводного та ліпідного обміну, бере участь в утворенні холіну, метіоніну, нуклеїнових кислот, процесах еритропоезу, покращує травлення [7, 11].

Таким чином, «Гепадіф» нормалізує ліпідний та вуглеводний обмін, виявляє протинабрякову та мембраностабілізуючу дію, покращує детоксикаційну функцію печінки, виявляє антиоксидантний, антигіпоксичний та репаративний ефекти. Такий широкий спектр фармакологічної дії препарату визначив можливість використання його в комплексному лікуванні хворих на ХНЗЗК.

**Мета дослідження.** Вивчити ефективність комбінованого гепатопротектора «Гепадіф» у складі комплексної терапії у хворих на ХНЗЗК.

**Матеріал і методи.** Під нашим спостереженням перебували 43 хворих на ХНЗК (26 – з НВК та 17 – з ХК) віком від 23 до 56 років. Середня тривалість захворювання становила  $3,6 \pm 1,2$  року. Всім пацієнтам проводилось ультразвукове дослідження гепатобіліарної системи за допомогою сонографічної установки лінійного сканування в реальному масштабі часу «Sonoscope-30» фірми Krancbuhler та біохімічний аналіз печінкового комплексу. Стан системи ПОЛ оцінювали за концентрацією малонового альдегіду (МА) у плазмі, який визначали за інтенсивністю забарвлення триметилового комплексу, який утворюється в кислому середовищі при реагуванні МА з 2-тіобарбітуровою кислотою [4]. Стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінювали за вмістом загальної антиоксидантної активності сироватки крові [5]. Процеси ендотоксемії оцінювали за вмістом сіркомуюкоїдів та молекул середньої маси за білком (МСМ) [6].

Критерієм включення пацієнтів до дослідження були зміни функціональних печінкових проб та/або сонографічної картини гепатобіліарної системи, які анамнестично були пов'язані з початком основного захворювання та його лікуванням, за відсутності маркерів вірусного та аутоімунного гепатитів, а також екзогенного впливу токсичних речовин.

Лікувальний комплекс усіх пацієнтів включав дієту 4в за методом Певзнера, препарати базисної групи (салазопірин або салофальк у дозі

2,0-3,0 г на добу, за тяжкого перебігу НВК та ХК – преднізолон 30-50 мг на добу з подальшим зниженням дози на 5-10 мг на тиждень), панкреоферментні препарати, пробіотики. Поряд із базисною терапією пацієнти отримували «Гепадиф» як гепатопротектор. Препарат призначався внутрішньовенно крапельно по одному флакону на 400 мл 5 % розчину глюкози протягом 10 днів, потім по дві капсули тричі на день упродовж місяця, після чого всім хворим проведено контрольне обстеження.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Крім скарг основного захворювання (біль у кишечнику, хибні позиви до дефекації, здуття живота, збільшення частоти випорожнень, патологічні домішки в калі), 24 (55,8 %) хворим був притаманний біль у правому підребер'ї, 9 (20,9 %) досліджуваних скаржилися на відчуття тяжкості та розпирання в правому підребер'ї, 13 (30,2 %) пацієнтів вказували на присмак гіркоти в роті.

При сонографічному дослідженні збільшення розмірів печінки спостерігалось у 15 (57,7 %) хворих на НВК та в 11 (64,7 %) – на ХК. У середньому, печінка була збільшена за рахунок товщини і довжини правої частки – ( $140,23 \pm 3,26$ ) і ( $114,24 \pm 3,11$ ) мм проти ( $123,12 \pm 5,64$ ) і ( $99,68 \pm 2,16$ ) мм в осіб контрольної групи, яку склали здорові донори ( $p < 0,05$ ). Розміри лівої частки печінки мали тенденцію до збільшення, проте відмінності показників були недостовірними. Ехогенність паренхіми печінки підвищена в 37

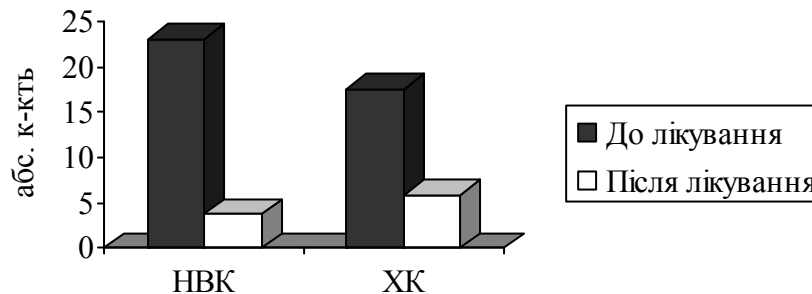


Рис. 1. Динаміка симптому тяжкості в правому підребер'ї у хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечнику під впливом лікування

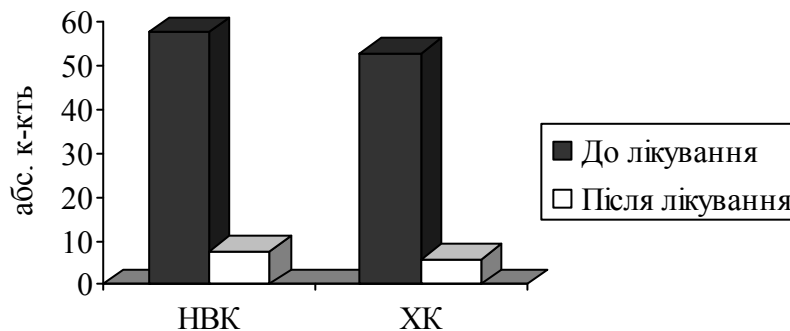


Рис. 2. Динаміка больового синдрому в правому підребер'ї у хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечнику під впливом лікування



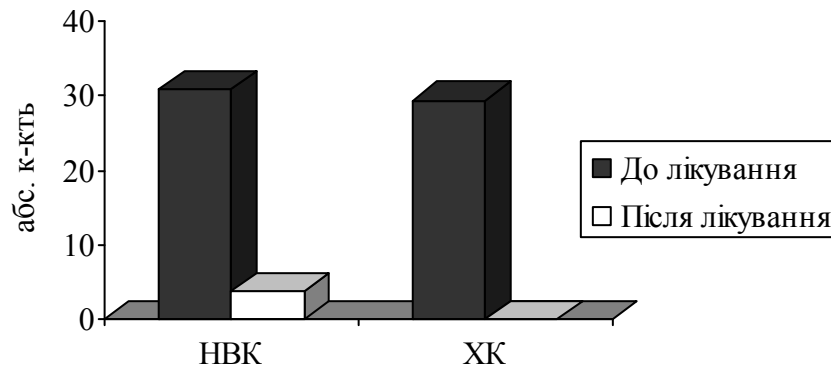


Рис. 3. Динаміка симптому присмаку гіркоти в роті у хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечника під впливом лікування

Таблиця

**Біохімічні показники функціонального стану печінки в обстежених хворих у динаміці лікування**

Показники	До лікування		Після лікування	
	НВК (n=26)	ХК (n=17)	НВК (n=26)	ХК (n=17)
Білірубін, мкмоль/л	19,7±0,8	21,2±1,1	15,8±1,2	17,2±1,5
АлАТ, мкмоль/(гхл)	1,18±0,29	1,84±0,08	0,52±0,06*	0,98±0,07*
АсАТ, мкмоль/(гхл)	0,78±0,07	1,12±0,11	0,53±0,07	0,62±0,04*
Лужна фосфатаза, мккат/л	1,31±0,13	1,52±0,14	1,02±0,06	1,2±0,09
Тимолова проба, од	3,9±0,61	4,4±0,71	3,6±0,22	4,0±0,53
Загальний білок, г/л	62,2±0,6	60,7±0,5	71,4±0,3	68,3±0,6

Примітка. \* – (p<0,01) вірогідність порівняно до та після лікування

(86,1 %) пацієнтів, у тому числі в 1 (2,3 %) спостерігалася виражена грубозерниста неоднорідність. Дослідження жовчного міхура показало, що він був збільшеним у розмірах, його об'єм становив у середньому (33,09±2,86) мм, за тяжкого перебігу об'єм жовчного міхура збільшений майже вдвічі – (38,52±4,84) проти (20,12±2,11) мм у контролі. Стінки були потовщені та ущільнені в більшості хворих – 83,7 %, вміст – негомогенний за рахунок наявності жовчі підвищеної щільності й осаду у 84,8 % пацієнтів. Функціональний стан жовчовидної системи змінений за рахунок зниження скорочувальної здатності жовчного міхура, що сприяло підвищенню літогенних властивостей жовчі і процесам каменеутворення.

Активність індикаторних печінкових ферментів (амінотрансфераз) була підвищеною у 26 (60,5 %) пацієнтів. Активність процесу переважно відповідала мінімальному (57,7 %), рідше – помірному (30,8 %) та вираженому (11,5 %) ступеням.

Супутня патологія печінки у хворих на ХНЗК сприяє розвитку синдрому метаболічної інтоксикації, який пов'язаний із накопиченням в організмі різних токсичних речовин, продуктів порушеного метаболізму, що належать переваж-

но до категорії МСМ, тобто речовин із молекулярною масою від 300-500 до 5000 дальтон, які мають високу токсичність.

До 75,0 % загального пулу МСМ складають середньомолекулярні пептиди – фрагменти білкових молекул, які вміщують від 6-7 до 20-30 амінокислот. Ці сполуки утворюються в результаті розпаду білків в умовах патологічно порушеного обміну, мають високу токсичність і роблять головний внесок у розвиток метаболічної інтоксикації [11].

Наявність ендотоксемії спостерігалась у 29 (67,4 %) пацієнтів, на що вказувало підвищення вмісту МСМ до (667,26±14,32) мг/л у пацієнтів з НВК і до (642,36±34,91) мг/л – з ХК порівняно зі здоровими донорами (450,00±18,60) мг/л, (p<0,05). Рівень сіркомукоїдів (СМ) підвищений у 2,2 раза в обох групах пацієнтів і становив (0,74±0,12) г/л (p<0,01), що також свідчило про наявність ендотоксикозу.

Вільнорадикальне окиснення ліпідів є невід'ємною ланкою метаболічних процесів в організмі і має загальнобіологічний характер. Проте різка інтенсифікація процесів ліпопероксидації та вихід їх за межі фізіологічних рамок стає універсальним механізмом ушкодження клітин на мембранному рівні, сприяє процесам запалення. Ви-

вчення стану системи ПОЛ-АОЗ у хворих на ХНЗК у поєднанні з гепатобілярною патологією виявило вірогідне підвищення вторинного продукту ПОЛ – малонового альдегіду (МА) у плазмі крові до  $(2,64 \pm 0,22)$  ммоль/мл при НВК та до  $(2,57 \pm 0,14)$  ммоль/мл – при ХК проти  $(2,03 \pm 0,13)$  ммоль/мл у контролі ( $p < 0,05$ ), та зниження активності загальної антиоксидантної активності плазми (АОА) до  $(33,28 \pm 1,85)$  % при НВК та  $(35,46 \pm 2,67)$  % – при ХК проти  $(43,7 \pm 1,75)$  % у контролі ( $p < 0,01$ ).

На тлі комплексного лікування із застосуванням препарату «Гепадиф» відмічалася позитивна динаміка клінічного перебігу основного захворювання, яка проявлялася поліпшенням самопочуття, загального стану, зменшенням болю в животі, диспепсичних явищ, тенденцією до нормалізації випорожнень, зникненням патологічних домішок у калі. У той же час у більшості пацієнтів зменшилися скарги і з боку гепатобілярної системи (рис. 1-3).

Вивчення функціональних проб печінки під впливом терапії виявило зниження активності запального процесу в печінці переважно за рахунок нормалізації показників амінотрансфераз у пацієнтів із мінімальною та помірною активністю та їх зниження в пацієнтів з вираженою активністю, а також встановлено позитивний вплив препарату «Гепадиф» на білковий метаболізм, про що свідчило підвищення загального білка сироватки крові (табл.).

Аналіз вмісту показників ПОЛ-АОЗ після лікування у хворих на ХНЗК виявив вірогідне зниження вторинного продукту ПОЛ – МА у плазмі крові до  $(1,74 \pm 0,15)$  ммоль/мл при НВК та до  $(1,57 \pm 0,13)$  ммоль/мл – за ХК та підвищення загальної антиоксидантної активності плазми крові до  $(39,28 \pm 2,23)$  % при НВК та до  $(39,63 \pm 1,51)$  % – при ХК.

Під впливом лікування зменшилась активність запалення та явища ендотоксикозу, про що свідчило зменшення рівня сіркомуюкоїдів у сироватці крові з  $(0,74 \pm 0,12)$  до  $(0,48 \pm 0,06)$  г/л в обох групах хворих та МСМ до  $(601,20 \pm 38,41)$  мг/л при НВК та до  $(592,36 \pm 40,42)$  мг/л при ХК ( $p < 0,05$ ).

У ході дослідження побічних ефектів не виявлено.

### Висновок

Таким чином, у комплексному лікуванні хронічних неспецифічних запальних захворювань кишечника обґрунтованим є використання комбінованого гепатопротектора «Гепадиф»,

який має широкий спектр фармакологічної дії, зумовленої детоксикаційним, антигіпоксичним, протизапальним, метаболічним ефектами його компонентів.

Ефективність застосування препарату «Гепадиф» у хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечника із супутньою гепатобілярною патологією доведено позитивною динамікою клінічних спостережень, покращанням показників біохімічного аналізу печінкового комплексу, та показників системи ПОЛ-АОЗ.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення впливу комплексного гепатопротектора "Гепадиф" на нутритивний статус пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями кишечника.

### Література

1. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е.А. Белоусова. – М.: Триада, 2002. – 128 с.
2. Ефективність комплексного лікування хворих на хронічні неспецифічні запальні захворювання кишечника в сполученні з гепатобілярною патологією / Т.Й. Бойко, Н.М. Мосалова, О.О. Крилова [та ін.] // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2004 – Вип. 35. – С. 500-504.
3. Златкина А.Р. Внекишечные проявления болезни Крона / А.Р. Златкина, Е.А. Белоусова // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – Т. 10, № 6. – С. 60-64.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.
5. Спектор Е.Б. Определение общей антиокислительной активности плазмы крови и ликвора / Е.Б. Спектор, А.А. Анапенко, Л.Н. Политова // Лаб. дело. – 1984. – № 1. – С. 26-28.
6. Способ определения "средних молекул" / В.В. Николайчук, В.М. Моин, В.В. Кирковский [и др.] // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 13-16.
7. Степанов Ю.М. «Гепадиф» – новый эффективный гепатопротектор для лечения диффузных хронических заболеваний печени / Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов // Сучасна гастроентерол. – 2010. – № 2 (52). – С. 75-80.
8. Харченко Н.В. Оптимизация парентерального питания больных в послеоперационный период / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, В.В. Харченко // Сучасна гастроентерол. – 2012. – № 4 (66). – С. 76-79.
9. Bode-Boger S.M. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man / S.M. Bode-Boger // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 62, supp. 13. – P. 1-99.
10. Idisu H. Protection of the brain by carnitine (Review) / H. Idisu, M. Matsuoka, Y. Iryo // Sangyo Eiseigaku Zasshi. – 1995. – 37 (2). – 75-82.
11. Modulation of glutamate and aspartate release from slices of hippocampal area CA1 by inhibitors of arachidonic acid metabolism / C.L. Peterson, M.A. Trompson, D. Martin [et al.] // J. Neurochem. – 1995. – № 64 (3). – P. 1152-1160.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ГЕПАДИФ» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

*Т.И. Бойко, Е.В. Сорочан, М.В. Стойкевич, Т.Н. Толстикова*

**Резюме.** В статье приведены результаты оценки клинической эффективности препарата «Гепадиф» в комплексном лечении больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника в сочетании с гепатобилиар-

ной патологией. В исследование были включены 43 пациента с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. Эффективность лечения доказана позитивной динамикой клинической симптоматики и биохимических показателей крови.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, гепатобилиарная патология.

## EFFICIENCY OF "HEPADIF" PREPARATION IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES WITH HEPATOBILIARY PATHOLOGY

*T.I. Boiko, O.V. Sorochan, M.V. Stoikevych, T.M. Tolstykova*

**Abstract.** The article presents the results of an evaluation of the clinical efficiency of "Hepadif" in the treatment of patients with inflammatory bowel diseases combined with hepatobiliary pathology. The investigation was performed on 43 patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. The efficacy of treatment is corroborated by positive dynamic of clinical symptomatology and biochemical blood indices.

**Key words:** inflammatory bowel diseases, hepatobiliary pathology.

SI "Institute of Gastroenterology of the AMS of Ukraine" (Dnipropetrovsk)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 129-133

Надійшла до редакції 08.05.2013 року

---

© Т.І. Бойко, О.В. Сорочан, М.В. Стойкевич, Т.М. Толстикова, 2013

УДК 616.329-002-036-055.2:618173

*М.Н. Вовченко*

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОДЕ ПЕРИМЕНОПАУЗЫ

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

---

**Резюме.** Несмотря на то, что доказано наличие гендерных особенностей в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в литературе очень мало данных о влиянии гормонального статуса женщины на особенности клинических проявлений и диагностики этого заболевания. Исследование проведено с участием 87 пациенток, которые были разделены в зависимости от уровня ФСГ на две группы: в группе I<sub>ФСГ</sub> уровень фолликулостимулирующего гормона был менее 30 МЕ/л (сохраненная эстрогенпродуцирующая функция яичников), а в группе 2<sub>ФСГ</sub> фолликулостимулирующего гормона был более 30 МЕ/л (отсутствующая эстрогенпродуцирующая функция яичников). Выявлено, что у пациенток с сохраненной эстрогенпродуцирующей

функцией яичников заболевание чаще проявлялось псевдокардиальными жалобами. Эзофагеальные и ротоглоточные проявления преобладали у пациенток, утративших эстрогенпродуцирующую функцию яичников. Сомнительный результат рабепразолового теста характерен для пациенток в группе с отсутствующей эстрогенпродуцирующей функцией яичников, что требует более детального обследования таких женщин и обязательного проведения эндоскопического исследования в этой группе.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, перименопауза, менопауза, рабепразоловый тест.

---

**Введение.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из широко распространенных заболеваний, поражающих до 20 % взрослого населения [7, 14]. Такая распространенность ГЭРБ соответствует тем случаям, когда заболевание проявляется типичной симптоматикой, если учитывать атипичные проявления заболевания, частоты встречаемости этой патологии значительно шире. Тем не менее, рядом исследований показаны гендерные различия в клинических проявлениях этого заболевания [12, 8]. Усугубление симптомов ГЭРБ уже в ранние сроки беременности позволяет предположить наличие возможной связи между данным заболеванием и

гормональным статусом женщины [4]. В пользу этой теории также свидетельствуют данные Van Thiel et al., показавшие снижение давления нижнего пищеводного сфинктера у молодых женщин, получающих оральные контрацептивы, содержащие этинилэстрадиол [13]. Palomba S. et al. демонстрируют связь между клиническими проявлениями заболевания, фазой менструального цикла, гормональными изменениями в перименопаузе [11]. Jacobson et al. в исследовании, включившем более 51 637, показали, что женщины, получающие гормональную заместительную терапию, селективные модуляторы эстрогена отмечают симптомы ГЭРБ значительно чаще, чем

© М.Н. Вовченко, 2013

пациентки, не получающие гормонально активные препараты [6]. Так, отношение шансов для развития симптоматики ГЭРБ было 1.46 (95 % CI 1.36-1.56) – для пациенток, в прошлом использовавших гормональную заместительную терапию; 1.66 (95 % CI 1.54-1.79) – для женщин, получающих на момент исследования изолированные эстрогены и 1.41 (95% CI 1.29-1.54) – у пациенток, принимающих эстроген-прогестиновые препараты.

Таким образом, отмечается взаимосвязь между уровнем эндогенного эстрадиола, приёмом его экзогенных аналогов и риском развития ГЭРБ.

В то же время есть работы, демонстрирующие рост ГЭРБ у женщин в периоде перименопаузы [6]. Так, по данным Infantino M., 42 % женщин в периоде пременопаузы и 47 % в периоде постменопаузы отмечают симптомы поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, при этом у 80 % заболевание было не диагностировано и они не получали соответствующую терапию [5].

**Цель исследования.** Изучить особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у женщин в периоде перименопаузы.

**Материал и методы.** В исследование было включено 87 пациенток, обратившихся за консультативной помощью в ИТ НАМНУ. У всех отмечалось либо отсутствие менструальных циклов, либо изменение их продолжительности. Все женщины были обследованы у гинеколога для исключения заболеваний половой сферы и подтверждения диагноза естественной менопаузы.

В исследование не включались пациентки с доказанной ИБС, острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью III-IV ф.к., тяжелой артериальной гипертензией (артериальное давление – 180/110 мм рт. ст.), декомпенсированным сахарным диабетом, нарушениями гормонпродуцирующей функции щитовидной

железы, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниями, ограничивающими продолжительность жизни до 1 года, длительностью менопаузы более 5 лет, хирургической менопаузой.

Стандартное для всех пациенток обследование включало: общее клиническое исследование крови и мочи, биохимическое исследование крови (липидный спектр, сахар крови, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин), ультразвуковое исследование сердца, ЭКГ.

Для постановки диагноза менопаузы определяли содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Содержание ФСГ в сыворотке проводили иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Гонадотропин ИФА-ФСГ производства ООО «Компания Алкор Био» (Российская Федерация). Для диагностики менопаузы использовали уровень ФСГ, превышающий 32 МЕ/л.

Для диагностики ГЭРБ использовали видеоэзофагогастродуоденоскопию и рабепразоловый тест.

Для проведения теста назначали рабепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Оценка теста проводилась на 3-и сутки [2]. Положительным результатом теста считалось исчезновение всей симптоматики, отрицательным – отсутствие изменений. Тест трактовался как сомнительный в том случае если пациентка не могла четко определить свои жалобы, они изменялись, но полностью не проходили. Пациентки с отрицательным результатом рабепразолового теста исключались из исследования.

Для скрининга ГЭРБ был использован тестовый опросник, разработанный Фадеенко Г.Д. и соавт. [3]. Данный опросник пациентки заполняли самостоятельно после предварительного проведенного инструктажа.

Тяжесть симптомов климакса оценивали с помощью менопаузального индекса, предложенного Курретман Н. и соавт. и известного в нашей стране в модификации Е.В. Уваровой. Оценка

Таблица 1

**Клиническая характеристика пациенток с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от гормонального статуса**

Показатели	ФСГ мЕд/л		P
	Группа 1 <sub>фсг</sub> n=16	Группа 2 <sub>фсг</sub> n=18	
возраст, годы	48,17±2,30	56,00±1,11	0,027
ФСГ, МЕ/л	12,07±3,37	73,71±2,74	0,000001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,33±1,76	29,82±1,39	0,33
САТ, мм рт. ст.	138,16±8,13	133,21±6,54	0,66
ДАТ, мм рт. ст.	87,00±6,05	85,0±2,92	0,73
Гипертоническая болезнь, n (%)	12 (75 %)	14 (77,7 %)	0,10
ЧСС, уд./мин	68,60±7,81	75,61±4,40	0,49
SCORE, баллы	0,5±0,34	1,77±0,23	0,008
Общий ХЛ, ммоль/л	5,32±0,26	5,86±0,17	0,11
МИ, баллы	44,57±4,96	36,56±2,39	0,11

Таблиця 2

**Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от гормонального статуса пациенток**

Группы / Тест	Группа 1 <sub>фгг</sub> n=16	Группа 2 <sub>фгг</sub> n=18	P
Эзофагеальные проявления	10 (62,5 %)	8 (44,4 %)	P=0,15
Псевдокардиальные проявления	7 (43,8 %)	15 (83,3 %)	P=0,02
Респираторные проявления	1 (6,3 %)	6 (33,3 %)	P=0,06
Ротоглоточные проявления	1 (6,3 %)	2 (11,1 %)	P=0,626

Таблиця 3

**Результаты рабепразолового теста в зависимости от гормонального статуса пациенток**

Группы / Тест	Группа 1 <sub>фгг</sub> n = 16	Группа 2 <sub>фгг</sub> n = 18
Положительный	16 (100 %)	13 (72,2 %)
Сомнительный	0 %	5 (27,7 %)

данного показателя проводилась совместно врачом и пациенткой.

Все обследования, включая анализ гормонального статуса, проводились до начала какой-либо терапии. В дальнейшем всем пациенткам давались стандартные рекомендации по модификации образа жизни. В случае необходимости проводилась коррекция артериального давления и дислипидемии.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной и параметрической статистики медико-биологического профиля с помощью пакета статистических программ Excel for Windows и STATISTICA. Достоверности различий оценивали с помощью критерия Стьюдента (t) для 95% доверительного интервала.

**Результаты исследования и их обсуждение.**

*Клиническая характеристика обследованной популяции пациенток*

Средний возраст во всей группе обследованных женщин составил 53,8±2,8 лет, гипертоническая болезнь была выявлена у 56 (78,8 %), курили 4 (5,6%), общий холестерин – 5,2±1,1 ммоль/л, холестерин ЛПНП – 2,7±0,9 ммоль/л, холестерин ЛПВП – 0,9±1,1 ммоль/л, уровень триглицеридов был 1,4±0,6 ммоль/л, ИМТ – 29,1±3,1 кг/м<sup>2</sup>. Средняя продолжительность постменопаузы составила 2,9±1,1 лет.

Жалобы обследованных пациенток характеризовались выраженным полиморфизмом. Так, наиболее частой жалобой была изжога, ее отмечали 63,9 % женщин; 50 % женщин имели ноющие боли за грудиной, не имеющие четкой связи с физической нагрузкой; 80,6 % при этом также могли испытывать ноющие боли в области сердца без четкой их связи с физической нагрузкой; у 5,5 % отмечались боли в спине, не имеющие связи с физической нагрузкой; 19,4 % испытывали боли в эпигастрии; 16,7 % отмечали учащенное сердцебиение и 11,1 % испытывали тошноту.

У всех пациенток диагноз ГЭРБ был подтвержден эндоскопическим исследованием. Так, у 88,5 % была выявлена неэрозивная форма ГЭРБ, тогда как у 11,5 % были диагностированы эрозивные изменения слизистой пищевода.

Все обследованные были разделены на две группы: группа 1<sub>фгг</sub> и группа 2<sub>фгг</sub>. У пациенток из группы 1<sub>фгг</sub> уровень фолликулостимулирующего гормона был менее 30 МЕ/л, т.е. они находились еще в периоде пременопаузы. В группе 2<sub>фгг</sub> уровень фолликулостимулирующего гормона был более 30 МЕ/л, т.е. пациентки находились в периоде постменопаузы. Клиническая характеристика обследованных женщин в группах представлена в таблице 1.

Таким образом, пациентки достоверно не отличались по таким показателям, как встречаемость гипертонической болезни, уровень САД и ДАД, частота сердечных сокращений, ИМТ, уровень холестерина. При этом пациентки из группы 1 были достоверно моложе и имели более тяжелую степень выраженности симптомов менопаузы. Интересным является тот факт, что сердечно-сосудистый риск, оцененный по системе SCORE, был достоверно большим у пациенток из группы 2<sub>фгг</sub>. Пациентки обеих групп имели избыточную массу тела, но ИМТ в группах достоверно не отличался. Тяжесть течения менопаузы была несколько выше в группе 1<sub>фгг</sub>, но достоверно группы по этому показателю не отличались. Были проанализированы данные опросника по диагностике внепищеводных проявлений ГЭРБ во всей группе обследованных. Во всей группе обследованных пациенток преобладали псевдокардиальные проявления ГЭРБ, так, они были выявлены у 87,2 % пациенток. Ротоглоточные симптомы зарегистрированы у 67,2 % женщин; респираторные – у 22,2 %. Отдельно был проведен анализ симптомов по группам в зависимости от гормонального статуса (табл. 2).

Следует отметить, что у большого количества пациенток отмечался полиморфизм проявле-

ний ГЭРБ. В группе 1<sub>фсг</sub> девять пациенток (56,2 %) имели два типа проявлений ГЭРБ. У больных в группе 2<sub>фсг</sub> два и более признаков имели пять пациенток (27,7 %). Данные, представленные в таблице 1, демонстрируют, что у пациенток в группе 2<sub>фсг</sub> значительно чаще встречались псевдокардиальные и респираторные проявления ГЭРБ.

*Данные рабепразолового теста у пациенток с различным гормональным статусом.*

Всем пациенткам был проведен рабепразоловый тест. Ни у одной из обследованных не было получено отрицательного результата рабепразолового теста. Результаты рабепразолового теста в зависимости от гормонального статуса пациенток представлены в таблице 3.

Таким образом, выявлена связь между результатами рабепразолового теста и гормональным состоянием пациенток. У женщин с отсутствующей эстрогенпродуцирующей функцией (группа 2<sub>фсг</sub>) чаще результаты теста были сомнительными.

Ограничением исследования является то, что преобладание пациенток с внепищеводными проявлениями ГЭРБ по данным тестового опросника «Алгоритм раннего выявления ГЭРБ» по всей видимости, обусловлено тем, что изначально пациентки обращались для исключения кардиальной патологии, поэтому большая часть пациенток с пищеводными проявлениями заболевания, по видимому, не попало в данную группу обследованных. Безусловно, необходимы дополнительные исследования, в которых бы сравнивались особенности проявления ГЭРБ у женщин, изначально обратившихся к гастроэнтерологу.

Имеющиеся в литературе данные показывают возможную взаимосвязь между гормональным статусом женщины и риском развития ГЭРБ. Тем не менее, очень ограниченное количество работ посвящено проблеме особенностей клинических проявлений ГЭРБ у женщин в зависимости от уровня половых гормонов. Так, большая часть исследований, посвященных проблеме ГЭРБ, были проведены с участием мужской популяции. В то же время, в сравнении с мужчинами, ГЭРБ у женщин манифестирует, как правило, атипичными проявлениями. По данным Infantino M., пациентки женского пола чаще отмечали кашель, свистящее дыхание, охриплость голоса, отрыжку, удушье [5].

Особые сложности возникают при интерпретации такого синдрома, как боль в грудной клетке у женщин. Так, у 10 % пациенток единственным клиническим проявлением ГЭРБ является некардиальная боль в груди [10]. Этот факт имеет особое значение для женской популяции, т.к. именно у женщин атипичными болями в груди проявляется и такое грозное, угрожающее жизни заболевание как стенокардия. Сложность интерпретации болевого синдрома у этой группы пациенток ведет к более поздней постановке как диагноза ИБС, так и ГЭРБ и способствует более не-

благоприятному течению заболевания. Наши данные демонстрируют, что псевдокардиальные проявления ГЭРБ чаще отмечались у пациенток в перименопаузе с сохраненной эстрогенпродуцирующей функцией яичников. Ранее было показано, именно у этой группы пациенток особенно затруднена диагностика стенокардии [1].

Оценка рабепразолового теста показала, что чаще сомнительный результат отмечался у пациенток в постменопаузе. Известно, что эстрогены могут изменять болевую чувствительность и модифицировать восприятие болевых и любых других ощущений [15]. Возможно, именно эта способность эстрогенов видоизменять болевую чувствительность и лежит в основе более частых результатов сомнительного рабепразолового теста у пациенток в постменопаузе.

Известно, что ИМТ как фактор развития ГЭРБ имеет более важное значение именно для женщин [9]. При этом авторы, не выявив связи между ИМТ и риском ГЭРБ у мужчин, делают вывод о более значимой роли эстрогенов и гиперэстрогении часто сопутствующей ожирению у женщин [9, 10]. В нашем исследовании пациентки как с сохраненной, так и с отсутствующей эстрогенпродуцирующей функцией яичников имели повышенную массу тела, но достоверно по этому показателю не отличались.

Таким образом, в представленной работе выявлена связь между гормональным статусом женщины и особенностями клинических проявлений ГЭРБ.

### Выводы

1. Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни зависят от гормонального статуса женщины. У пациенток с сохраненной эстрогенпродуцирующей функцией яичников заболевание чаще проявлялось псевдокардиальными жалобами. Эзофагеальные и ротоглоточные проявления преобладали у пациенток утративших эстрогенпродуцирующую функцию яичников.

2. Сомнительный результат рабепразолового теста характерен для пациенток в группе с отсутствующей эстрогенпродуцирующей функцией яичников, что требует более детального обследования таких женщин и обязательного проведения эндоскопического исследования в этой группе.

### Перспективы дальнейших исследований.

Необходимы дальнейшие исследования особенностей клинических проявлений ГЭРБ в зависимости от гормонального статуса, что позволит разработать специфичные алгоритмы диагностики этой патологии для женщин в периоде перименопаузы.

### Литература

1. Исаева А.С. Особенности контроля болевых ощущений у женщин со стабильной стенокардией / А.С. Исаева, В.И. Волков, Д.Н. Калашник // Сім. мед. – 2011. – № 2. – С. 49-54.
2. Фадеенко Г.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: как их распознать? /

- Г.Д. Фадєєнко // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 3. – С. 12-17.
3. Пат. 26 148 Україна, МПК: А 61В 8/00; А 61В 10/00. Алгоритм раннього виявлення ГЕРХ / Фадєєнко Г.Д., Кушнір І.Е., Чернова В.М., Соломенцева Т.А., Фролова-Романюк Е.Ю., Бабак М.О.; заявник и патентовласник ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України». – № u2006 12323; заявл. 23.04.2008; опубл. 17.10.2008. – 5 с.
  4. Altered lower esophageal sphincter function during early pregnancy / R. Fisher, G. Roberts, C. Grabowski [et al.] // *Gastroenterology*. – 1978. – Vol. 74. – P.1233-37.
  5. Infantino M. The prevalence and pattern of gastroesophageal reflux symptoms in perimenopausal and menopausal women / M. Infantino // *Am. J. Acad Nurse Pract.* – 2008. – Vol. 20, № 5. – P. 266-272.
  6. Postmenopausal hormone use and symptoms of gastroesophageal reflux / B. Jacobson, B. May, G. Colditz [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 1798-1804.
  7. Katz P.O. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease / P.O. Katz, L.B. Gerson, M.F. Vela // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108, № 3. – P. 308-328.
  8. Features of gastroesophageal reflux disease in women / M. Lin, L.B. Gerson, R. Lascar [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99. – P. 1442-1447.
  9. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms / M. Nilsson, R. Johnsen, W. Ye [et al.] // *JAMA*. – 2003. – P. 290-296.
  10. Body mass and reflux oesophagitis: an oestrogen-dependent association? / M. Nilsson, G. Lundegårdh, L. Carling [et al.] // *Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 37, № 6. – P. 626-630.
  11. Ovarian function and gastrointestinal motor activity / S. Palomba, A. Di Cello, E. Riccio [et al.] // *Minerva Endocrinol.* – 2011. – Vol. 36, № 4. – P. 295-310.
  12. Ter R. Gender differences in gastroesophageal reflux disease / Ter R. // *J. Gender-Specific.* – 2000. – № 3. – P. 42-44.
  13. Van Thiel D.H. Lower esophageal sphincter pressure in women using sequential oral contraceptives / D.H. Van Thiel, J.S. Gavalier, J. Stremple // *Gastroenterology*. – 1976. – Vol. 7, № 2. – P. 232-234.
  14. Woodard P.K. Appropriateness Criteria Chronic Chest Pain-Low to Intermediate Probability of Coronary Artery Disease / P.K. Woodard, R.D. White, S. Abbara // *Am. J. Coll Radiol.* – 2013. – [Epub ahead of print].
  15. Involvement of estrogen in rapid pain modulation in the rat spinal cord / Y. Zhang, N. Lü, Z.Q. Zhao [et al.] // *Neurochem Res.* – 2012. – Vol. 37, № 12. – P. 2697-2705.

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ЖІНОК У ПЕРІОДІ ПЕРИМЕНОПАУЗИ

*М.Н. Вовченко*

**Резюме.** Незважаючи на те, що доведено наявність гендерних особливостей у розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, у літературі дуже мало даних про вплив гормонального статусу жінки на особливості клінічних проявів та діагностику цього захворювання. Дослідження проведене за участю 87 пацієнок, які були розподілені залежно від рівня ФСГ на дві групи: у групі 1фсг рівень фолікулостимулювального гормону був менш 30 МО/л (збережена естрогенпродукуюча функція яєчників), а в групі 2фсг фолікулостимулювальний гормон був більшим за 30 МО/л (відсутня естрогенпродукуюча функція яєчників). Виявлено, що в пацієнок із збереженою естрогенпродукуючою функцією яєчників захворювання частіше проявлялося псевдокардіальними скаргами. Езофагеальні і ротоглоткові прояви переважали в пацієнок із утраченою естрогенпродукуючою функцією яєчників. Сумнівний результат рабепразолового тесту характерний для пацієнок у групі з відсутньою естрогенпродукуючою функцією яєчників, що вимагає більш детального обстеження таких жінок і обов'язкового проведення ендоскопічного дослідження в цій групі.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, перименопауза, менопауза, рабепразоловий тест.

## CLINICAL MANIFESTATIONS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN WOMEN DURING PERIMENOPAUSE

*M.N. Vovchenko*

**Abstract.** Despite the fact that the existence of the gender-specific characteristics in the development of gastroesophageal reflux disease is proved, there is very little data on the impact of the hormonal status of women in the peculiarities of the clinical manifestations and diagnosis of this disease in modern literature. The study was carried out on 87 patients who were divided according to the level of the follicle – stimulating hormone (FSH) into two groups: a group 1fsg the FSH level was less than 30 international units per litre (IU/l) (the estrogen – secreting ovarian function is preserved), and in group 2fsg the follicle – stimulating hormone was more than 30 IU/l (the estrogen – secreting ovarian function is absent). It has been found that in the patients with the preserved ovarian function the disease often declared itself with cardiac complaints. Oropharyngeal and esophageal manifestations prevailed in patients who lost the estrogen – secreting ovarian function. The doubtful result of rabeprazole test is typical for the patients in the group with a missing estrogen secreting ovarian function, which requires a more detailed examination of such women and an obligatory endoscopic examination in this group.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, perimenopause, menopause, rabeprazole test.

SI “The Institute of Therapy Named after L.T. Malaia of Ukraine's NANS (Kharkiv)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 133-137

Надійшла до редакції 08.05.2013 року

УДК 616.61-085.454-092.9

А.І. Гоженко<sup>1</sup>, Н.Д. Філіпець<sup>2</sup>**ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ДІЯЛЬНОСТІ НИРОК ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО  
ЗАСТОСУВАННЯ ФЛОКАЛІНУ ТА ЕНАЛАПРИЛУ**<sup>1</sup>ДУ "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту", м. Одеса<sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У досліджах на лабораторних нелінійних білих щурах вивчено зміни діяльності нирок після багаторазового (сім днів) уведення флокаліну (5 мг/кг, внутрішньошлунково) разом з еналаприлом (1 мг/кг, внутрішньоочеревинно). Встановлено, що після поєднаного застосування фторвмісного активатора аденозинтрифосфатзалежних калієвих каналів та інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту підвищувалася шви-

дкість клубочкової фільтрації, зростала екскреція білка без змін стандартизованого за клубочковим фільтратом показника протеїнурії, знижувався дистальний транс-булярний транспорт іонів натрію, збільшувався натрійурез, зберігався калієвий баланс організму.

**Ключові слова:** флокалін, еналаприл, поєднане застосування, діяльність нирок.

**Вступ.** Фізіологічна здатність нирок забезпечувати гомеостаз зумовлює інтерес до дослідження ренальних ефектів лікарських засобів, які впливають на функціональний стан основного ефекторного органа системи водно-сольового обміну. Сучасний підхід до превентивної медикаментозної терапії ґрунтується на встановлених механізмах розвитку та прогресування нефропатій. Враховуючи захисну чи пошкоджувальну роль ренін-ангіотензинової системи (РАС) у патогенезі хронічної хвороби нирок (ХХН), використання препаратів, які впливають на активність РАС, є пріоритетним напрямком сучасної нефропротекції [13]. Разом із тим, монотерапія інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), антагоністами АТ<sub>1</sub>-рецепторів ангіотензину II (як і сумісне застосування представників обох груп) не завжди ефективна чи обмежується низкою протипоказів [11]. Тому питання раціональної комбінованої терапії хворих на ХХН залишається актуальним. У зв'язку з цим, інтерес становить вивчення змін діяльності нирок після застосування комбінації представників різних класів препаратів із підтвердженими ренальними ефектами – ІАПФ еналаприлу [2, 3, 8] та нового активатора калієвих каналів (АКК) флокаліну. Попередніми дослідженнями доведено, що, за умов функціонального водного навантаження, флокалін – вітчизняний фторвмісний відкривач аденозинтрифосфатзалежних калієвих (K<sub>ATP</sub>) каналів з кардіопротективною ефективністю [12], збільшував діурез, підвищував швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) [4]. Застосування флокаліну умов сольового навантаження призводило до активації сечо-, іоновидільної, кислотнорегулювальної функції нирок у щурів [5]. Також встановлено, що через 2 год моделювання токсичної нефропатії після разового уведення флокаліну збільшувався діурез, натрійурез, ШКФ, відновлювалася проксимальна реабсорбція іонів натрію, зменшувалася концентрація креатиніну плазми крові та протеїнурія [6]. Отже, враховуючи те, що останнім часом домінує тенденція поєднувати більш успішні із метаболічної точки зору засоби з вираженими органопротективними влас-

твостями, становить інтерес питання оцінки функціонального стану нирок при застосуванні кардіопротектора флокаліну за умов пригнічення еналаприлом ланки РАС.

**Мета дослідження.** Вивчити зміни показників діяльності нирок після поєднаного застосування флокаліну з еналаприлом та дослідити стан основних ниркових процесів, які забезпечують гомеостатичні функції нирок під впливом нового вітчизняного фторвмісного активатора K<sub>ATP</sub>-каналів за умов зниженої активності РАС.

**Матеріал і методи.** Досліди проведено на нелінійних статевозрілих лабораторних білих щурах масою 0,15-0,16 кг. Тварин утримували на гіпонатрієвому режимі харчування з вільним доступом до відстоюваної водогінної води. Флокалін (субстанція, 5 мг/кг, внутрішньошлунково, на 1% слизу крохмалю) та еналаприл ("Здоровье", Харків, 1 мг/кг, внутрішньоочеревинно, водний розчин) вводили в один і той самий час упродовж семи діб в об'ємі 5,0 мл/кг маси тіла. Контрольній групі (інтактні щури) аналогічним шляхом вводили розчинники. Функціональний стан нирок оцінювали за умов водного діурезу: через 30 хв після останнього уведення всім щурам здійснювали 5 % водне навантаження та поміщали на 2 год у індивідуальні обмінні клітки для збору сечі. Евтаназію дослідних тварин проводили під нембуталовим наркозом (1 % розчин етаміналу натрію, 20 мг/кг), дотримуючись положення "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях" (Страсбург, 1986). У сечі та в плазмі крові визначали концентрацію іонів натрію і калію методом полум'яної фотометрії на ФПЛ-1, креатинін у сечі визначали за методом Фоліна на КФК-2, у плазмі крові – за методом Поппера в модифікації Мерзона А.К. [7] за реакцією з пікриновою кислотою із подальшим колориметруванням на спектрофотометрі СФ-46. Концентрацію білка в сечі визначали сульфосаліциловим методом [9]. Показники, які характеризують функціональний стан нирок, розраховували за загальноновизнаними формулами [1]. Статистична обробка отриманих даних проведена



за допомогою комп'ютерної програми "Statgrafics".

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Отримані експериментальні дані свідчать (табл. 1), що після багаторазового (сім днів) поєданого уведення флокаліну та еналаприлу діурез у щурів зменшувався на 21,7 %. Концентрація креатиніну в плазмі крові не змінювалась, у сечі – зростала на 119,7 %, відповідно зростає на 125 % концентраційний індекс ендogenous креатиніну. Екскреція креатиніну з сечею збільшувалась на 47 %. ШКФ зростала на 53,8 %. Відносна канальцева реабсорбція води підвищувалась на 4 %. Збільшувалось на 37,5 % виділення білка із сечею за відсутності вірогідних змін екскреції білка при перерахунку показника на 100 мкл клубочкового фільтрату.

Результати дослідження впливу багаторазового сумісного уведення флокаліну та еналаприлу на іонovidільну функцію нирок демонструють (табл. 2) збільшення на 462,5 % концентрації іонів натрію в сечі і підвищення двогодинного натрійурезу на 311,2 %. Практично незмінний вміст іонів натрію в плазмі крові зумовлював п'ятиразове зростання співвідношення між концентрацією іонів натрію в сечі та плазмі крові. Концентрація іонів калію в плазмі крові вірогідно не відрізнялася від контрольного рівня. Концентрація іонів калію в сечі зростала на 97,4 %. Виразніша позитивна динаміка концентрації іонів натрію в сечі відобразилася підвищенням у три рази співвідношення концентрацій  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  у сечі.

Аналіз транспорту іонів натрію в нефроні показав (див. табл. 2), що після застосування флокаліну разом з еналаприлом на 53,1 % підвищувалось фільтраційне завантаження катіона та його кліренс. При цьому частка іонів натрію, яка ре абсорбувалася, збільшувалась на 53,1 %. Однак відносна натрієва реабсорбція вірогідно зменшувалась та фракція іонів натрію, яка екскретувалась, зростала в п'ять разів. На 32,3 % знижувалась кліренс безнатрієвої води.

Зміни транстубулярного транспорту іонів натрію на сьомий день уведення флокаліну з еналаприлом характеризувалися підвищеною на 59,5 % проксимальною та зменшеною на 33,4 % дистальною реабсорбцією цього електроліту. Стандартизовані за ШКФ показники демонструють зростання на 165 % екскреції іонів натрію на тлі зниженої на 55 % натрієвої реабсорбції у дистальному сегменті нефрону (див. табл. 2).

Отже, зниження вазомоторного тону та відповідні зрушення гемодинаміки на тлі комбінованого застосування АКК та ІАПФ спричинюють зміни ренальних гомеостатичних функцій і є причиною для змін діурезу. Зменшення сечовиділення та повернення в плазму осмотично вільної води можна розцінювати як ниркову протидію, відповідь, протилежну "пресорному діурезу", яка спрямована на: підвищення канальцевої реабсорбції води, підтримку об'єму позаклітинної рідини і стабілізацію артеріального тиску (АТ).

Зниження діурезу супроводжувалось активацією клубочкового сектору нефрону. Ефект підвищення ШКФ зумовлений збільшенням загального ниркового кровотоку внаслідок судинорозширювального ефекту АКК, пригніченням вазоконстрикторних реакцій за рахунок зниження синтезу ангіотензину II і брадикінінового механізму впливу еналаприлу. Разом із тим, кардіопротективна дія флокаліну [12] забезпечує адекватність серцевого викиду умовам циркуляції внутрішньосудинної рідини, кровообігу та функціональним потребам нирок. Крім того, при депресорних зрушеннях АТ у приносних судинах нирок включаються барорецепторні механізми підтримки фільтраційного тиску, що разом зі збільшеним об'ємом клубочкового фільтрату позитивно відображаються на гломерулярних процесах і динаміці ШКФ.

Порівняно з контрольними даними стандартизований за ШКФ показник екскреції білка не змінювався, що свідчить про збереження функціонального стану ниркового фільтра. Однак незважаючи на відсутність протеїнурії під впливом флокаліну після гіпергідратації у щурів [4, 5] та визнаний багатьма дослідниками антипротеїнуричний ефект ІАПФ [10], ми спостерігали (див. табл. 2) збільшення виділення білка із сечею у мг/2 год. Також факт посилення протеїнурії констатували при застосуванні ІАПФ каптоприлу та малих доз нітрити натрію [8]. Можливо, що в нашому дослідженні внаслідок потужної вазодилатації приносної артеріоли збільшується площа фільтраційної поверхні, підвищується проникність капілярів для низькомолекулярних речовин і за рахунок переважного виділення альбуміну збільшується двогодинна екскреція білка.

Підвищення ШКФ на тлі застосування флокаліну та еналаприлу призводить до збільшення фільтраційного заряду та концентрації іонів натрію в сечі. Зберігається клубочково-канальцевий баланс, збільшується проксимальна реабсорбція іонів натрію, що забезпечує пасивну реабсорбцію води й у дистальний відділ надходить осмотично концентрована сеча. Однак зменшення концентрації ангіотензину II у плазмі крові відображається збільшеним натрійурезом за рахунок пригнічення альдостеронозалежних антинатрійуретичних ефектів у дистальних канальцях.

Заслугує на увагу стабільність рівня каліємії та збереження калієвого балансу в цілому при сумісному застосуванні досліджуваних представників, хоча за аналогічних умов уведення лише еналаприлу [3] спостерігався підвищений калійурез. Збільшення коефіцієнта  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  у сечі вказує на зменшення мінералокортикоїдного впливу на іонovidільну функцію нирок. У результаті - співвідношення між транспортом іонів калію в просвіт канальця зрушувалось у бік збільшення зворотної проникності апікальної мембрани і позитивна динаміка калійурезу не набула статистичної достовірності.

Таблиця 1

**Вплив багаторазового (сім днів) уведення флокаліну (5 мг/кг) та еналаприлу (1 мг/кг) на функціональний стан нирок у щурів після 5 % водного навантаження ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показники	Контроль, n=6	Флокалін + Еналаприл, n=12
Діурез, мл/2год	3,32±0,153	2,27±0,207 p<0,01
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,76±0,034	1,67±0,137 p<0,001
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	53,80±2,680	54,50±6,750
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	14,49±1,299	32,61±3,963 p<0,01
Екскреція креатиніну, мкмоль/2год	2,55±0,163	3,75±0,400 p<0,05
Клубочкова фільтрація, мкл/хв	405,93±40,201	624,2±94,00 p<0,05
Відносна реабсорбція води, %	92,78±0,713	96,64±0,434 p<0,001
Екскреція білка, мг/2год	0,08±0,005	0,11±0,007 p<0,01
Екскреція білка/100мкл КФ	0,02±0,003	0,02±0,003

Примітка. У таблицях 1 і 2: n – число щурів у групі; p – достовірність порівняно з контрольними показниками; КФ – клубочковий фільтрат

Таблиця 2

**Вплив багаторазового (сім днів) уведення флокаліну (5 мг/кг) та еналаприлу (1 мг/кг) на нирковий транспорт електролітів у щурів після 5 % водного навантаження ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показники	Контроль, n=6	Флокалін + Еналаприл, n=12
Концентрація Na <sup>+</sup> в сечі, ммоль/л	0,24±0,024	1,35±0,191 p<0,001
Екскреція Na <sup>+</sup> , мкмоль/2год	0,80±0,092	3,29±0,840 p<0,05
Концентрація K <sup>+</sup> у сечі, ммоль/л	12,20±1,180	24,08±4,139 p<0,05
Екскреція K <sup>+</sup> , мкмоль/2год	41,46±4,906	53,44±8,549
Концентрація Na <sup>+</sup> в плазмі крові, ммоль/л	140,0±3,00	138,33±10,139
Концентрація K <sup>+</sup> у плазмі крові, ммоль/л	11,80±0,270	12,71±0,562
Концентрація Na <sup>+</sup> в сечі/Na <sup>+</sup> в плазмі крові, од.	0,002±0,0002	0,010±0,0019 p<0,01
Концентрація Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> у сечі, од.	0,02±0,002	0,06±0,014 p<0,01
Екскреція Na <sup>+</sup> , мкмоль/100мкл КФ	0,20±0,015	0,53±0,100 p<0,01
Фільтраційна фракція Na <sup>+</sup> , мкмоль/хв	56,13±4,850	85,94±12, p<0,045
Фракція Na <sup>+</sup> , яка екскретується, мкмоль/хв	0,006±0,0007	0,03±0,007 p<0,05
Фракція Na <sup>+</sup> , яка реабсорбується, мкмоль/хв	56,11±4,849	85,91±12,622 p<0,05
Відносна реабсорбція Na <sup>+</sup> , %	99,98±0,001	99,96±0,007 p<0,05
Кліренс Na <sup>+</sup> , мл/2год	0,006±0,0007	0,025±0,0074 p<0,05
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год	3,32±0,153	2,25±0,203 p<0,01
Проксимальний транспорт Na <sup>+</sup> , мкмоль/2год	6,27±0,583	10,00±1,723 p<0,05
Проксимальний транспорт Na <sup>+</sup> , мкмоль/100 мкл КФ	12,97±0,194	13,36±0,986
Дистальний транспорт Na <sup>+</sup> , ммоль/2год	462,83±15,547	308,16±31,347 p<0,01
Дистальний транспорт Na <sup>+</sup> , мкмоль/100 мкл КФ	1,02±0,121	0,46±0,072 p<0,01

**Висновки**

1. Після уведення (сім днів) флокаліну (5 мг/кг) разом з еналаприлом (1 мг/кг) активуються фільтраційні процеси нирок, збільшується двогодинна протеїнурія за відсутності змін стандартизованого за швидкістю клубочкової фільтрації показника екскреції білка.

2. Збільшення фільтраційного заряду іонів натрію внаслідок підвищення швидкості клубочкової фільтрації та зниження дистальної натрієвої реабсорбції призводять до посилення натрійурезу під впливом комбінованого застосування досліджуваних сполук.

3. Збереження вихідного рівня іонів калію в плазмі крові та відсутність достовірних змін калійурезу демонструє збереження калієвого балансу після багаторазового сумісного уведення флокаліну з еналаприлом.

**Перспективи подальших досліджень.**

Отримані експериментальні дані про зміни функціонального стану нирок після багаторазового уведення активатора  $K_{ATP}$ -каналів флокаліну разом з ІАПФ еналаприлом є підґрунтям до подальшого дослідження їх сумісного впливу на нирки за умов експериментальної нефропатії для визначення нефропротекторних можливостей при їх комбінованому застосуванні.

**Література**

1. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень: [метод. рекомендації] / А.І. Гоженко, С.Ю. Штриголь, В.М. Лісовий [та ін.]. – К., 2009. – 47 с.
2. Пішак В.П. Вплив дилтіазему та комбінованого застосування дилтіазему з еналаприлом на функціональний стан нирок у щурів / В.П. Пішак, Н.Д. Філіпець, Ю.С. Роговий // Одес. мед. ж. – 2003. – № 2. – С. 12-14.
3. Філіпець Н.Д. Особливості змін функціонального стану нирок під впливом еналаприлу за умов збіль-

шення об'єму позаклітинної рідини в організмі / Н.Д. Філіпець, А.Є. Петрюк // Ліки. – 2000. – № 6. – С. 18-21.

4. Філіпець Н.Д. Вплив різних доз активатора калієвих каналів флокаліну на функціональний стан нирок за умов збільшення об'єму позаклітинної рідини / Н.Д. Філіпець // Клін. та експерим. патол. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 154-157.
5. Філіпець Н.Д. Стан гомеостатичних функцій нирок після багаторазової активації калієвих каналів флокаліном за умов сольового навантаження / Н.Д. Філіпець // Ліки України. – 2012. – № 1-2. – С. 66-69.
6. Філіпець Н.Д. Модуляція активності іонних каналів дилтіаземом та флокаліном за умов експериментальної нефропатії / Н.Д. Філіпець // Клін. та експерим. патол. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 169-171.
7. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов. – Барнаул: Алтайское книжн. изд-во, 1972. – 199 с.
8. Гоженко А.И. Реакция почек крыс на введение малых доз нитрита натрия / А.И. Гоженко, С.И. Долوماتов, Е.А. Долوماتова // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 86-89.
9. Михеева А.И. Сульфосалициловый метод определения белка в моче / А.И. Михеева, И.А. Богодарова // Лаб. дело. – 1969. – № 7. – С. 441-442.
10. Bakris G.L. Slowing nephropathy progression: focus on proteinuria reduction / G.L. Bakris // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – № 3. – P. 3-10.
11. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease / R. Kunz, C. Friedrich, M. Wolbers, J.F. Mann // Ann. Intern. Med. – 2008. – № 148 (1). – P. 30-48.
12. Sarcolemmal cardiac  $K_{ATP}$  channels as a target for the cardioprotective effects of the fluorine-containing pinacidil analogue flocalin / O.I. Voitychuk, R.B. Strutynskiy, L.M. Yagupolskii [et al.] // Brit. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 162, № 3. – P. 701-711.
13. Siragy H.M. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease / H.M. Siragy, R.M. Carey // Am. J. Nephrol. – 2010. – № 31 (6). – P. 541-550.

**ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФЛОКАЛИНА И ЭНАЛАПРИЛА**

*А.И. Гоженко<sup>1</sup>, Н.Д. Филипец<sup>2</sup>*

**Резюме.** В экспериментах на лабораторных нелинейных белых крысах изучено изменения деятельности почек после многократного (семь дней) введения флокалина (5 мг/кг, внутривенно) вместе с эналаприлом (1 мг/кг, внутривенно). Установлено, что после сочетанного применения фторсодержащего активатора аденозинтрифосфатчувствительных калиевых каналов и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента повышалась скорость клубочковой фильтрации, увеличивалась экскреция белка без изменений стандартизованного по клубочковому фильтрату показателя протеинурии, понижался дистальный трансбубулярный транспорт ионов натрия, повышался натрийурез, сохранялся калиевый баланс организма.

**Ключевые слова:** флокалин, эналаприл, сочетанное применение, деятельность почек.

**MODIFICATIONS OF RENAL FUNCTION INDICES UNDER CONDITIONS OF A COMBINED ADMINISTRATION OF FLOCALIN**

*A.I. Gozhenko, N.D. Filipets*

**Abstract.** In the experiments in non-linear laboratory albino rats we have studied changes of the renal function indices after a multiple (7 days) intraventricular administration of Flocalin (5 mg/kg) together with Enalapril (1 mg/kg intraperitoneally). It has been established that a combined use of fluorine-containing the ATP-sensitive potassium channel activator

and the angiotensin-converting enzyme inhibitor has lead to an increase of the glomerular filtration rate, an elevation of the protein excretion without any changes of the proteinuria index, standardized according the glomerular filtrate, the distal transtubular transport of sodium ions decreased, natriuresis elevated, the potassium balance in the organism preserved.

**Key words:** Flocalin, Enalapril, combined administration, renal function.

State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine" (Odesa)  
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 138-142

Надійшла до редакції 07.05.2013 року

© А.І. Гоженко, Н.Д. Філіпеч, 2013

УДК 616.127-005.8-085.224-06:616.152:546.17-31

*М.В. Гребеник, В.Р. Микуляк, Л.В. Зоря*

## ДИНАМІКА РІВНЯ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА НА ФОНІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ L-АРГІНІНУ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

**Резюме.** Проведено аналіз динаміки рівня оксиду азоту у хворих на гострий інфаркт міокарда (ІМ). Встановлено, що в перші доби гострого ІМ спостерігається зниження рівнів стабільних метаболітів оксиду азоту – нітритів, нітратів, загального нітрату в плазмі крові. Додаткове включення L-аргініну до стандартної схеми

лікування ІМ призводить до більш швидкої нормалізації показників ендотеліальної функції на госпітальному етапі.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, ендотеліальна дисфункція, оксид азоту.

**Вступ.** Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають перше місце за поширеністю і є провідною причиною смертності в більшості розвинутих країн світу. Щороку в Європі від ССЗ помирає понад 4,3 млн. осіб; з усіх випадків смерті, що відбуваються у віці до 75 років, на ССЗ приходить 42 % смертей серед жінок і 38 % – серед чоловіків [2, 4].

Гострий інфаркт міокарда (ІМ) посідає провідне місце в загальній структурі серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні. Тому питання вдосконалення стандартів лікування гострого ІМ є одним з найбільш актуальних для сучасної кардіології.

Протягом останніх десятиліть суттєво змінилися погляди значно розширилися уявлення про патогенез ІМ [6]. Доведено, що одним з основних патофізіологічних механізмів розвитку і ранньою стадією атеросклерозу, що лежить в основі ішемічної хвороби серця, у тому числі гострого ІМ, є дисфункція судинного ендотелію [1, 5]. Порушення функції ендотелію проявляється зниженням здатності судин до дилатації і посиленням вазоконстрикції, активацією системи цитокінів, порушенням антитромбогенних властивостей стінки судини. Основну роль у виникненні ендотеліальної дисфункції відіграє порушення синтезу оксиду азоту [7, 8].

**Мета дослідження.** Встановлення вираженості порушень функції ендотелію в пацієнтів з

гострим інфарктом міокарда, аналіз динаміки показників оксиду азоту на фоні прийому L-аргініну.

**Матеріал і методи.** Обстежено 54 хворих на гострий ІМ, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Тернопільської міської лікарні № 2. Діагноз встановлювали згідно з рекомендаціями ESC, 2008. Обстежувані пацієнти розподілені методом випадкового відбору на дві групи: контрольну, у якій застосовувалася лише стандартна терапія, згідно з чинними протоколами, і основну, в якій пацієнтам додатково до стандартної терапії призначався донатор оксиду азоту L-аргінін (Тивортин, «Юрія-Фарм»), також обстежено 20 здорових осіб.

Згідно із запланованим дизайном дослідження, проводилося комбіноване застосування інфузійної та пероральної форми L-аргініну. Протягом 14-16 днів (час перебування хворих у стаціонарі) проводилося внутрішньовенне введення 100 мл 4,2 % розчину L-аргініну гідрохлориду (доза 4,2 г) один раз на день протягом п'яти днів, з подальшим переходом на пероральний прийом L-аргініну аспартату в дозі 6 г на добу.

Крім загального клінічного обстеження для оцінки функції ендотелію у пацієнтів із гострим ІМ вивчали рівень оксиду азоту в плазмі крові за вмістом його метаболітів: нітритів, нітратів, загального нітриту набором реактивів «Total NO/Nitrite/Nitrate/Assay» виробництва «Біохім-Мак» (Росія). Принцип методу полягає в перетво-

Таблиця

## Вміст метаболітів оксиду азоту у плазмі крові хворих на гострий інфаркт міокарда (M+m)

Показник	Доба	I група (n=27) (стандартна терапія + L- аргінін)	II група (n=27) (стандартна терапія)	p
Нітриди, мкмоль/л	2	22,37±0,18	21,83±0,24	нд.
	7	24,72±0,15*	22,17±0,46	p<0,05
	14	28,38±1,21*	25,53±0,33*	p<0,05
Нітрати, мкмоль/л	2	40,11±0,14	39,75±0,44	нд.
	7	44,13±0,14*	42,74±0,51	p<0,05
	14	48,53±0,21*	44,62±0,36*	p<0,05
Загальний нітрит, мкмоль/л	2	62,48±0,32	61,58±0,68	нд.
	7	68,85±0,29*	64,91±0,97*	p<0,05
	14	76,91±1,42 *	70,15±0,69 *	p<0,05

Примітка. \* - p<0,05 у межах однієї групи порівняно з вихідним значенням

ренні нітрату на нітрит за участі нітрат-редуктази із колориметричним визначенням нітриту за допомогою реакції Грісса [3].

Статистичну обробку результатів проводили після створення бази даних у системі Microsoft Excel за допомогою програм, інтегрованих у дану систему, та програми SPSS 13.0. Для опису вибіркового нормального розподілення кількісних ознак використовували середнє значення ознаки (M) та похибку середнього (m). Перевірка гіпотез про розходження в групах кількісних показників з нормальним розподіленням значень проводилася за допомогою t-критерію Стьюдента. Критичний рівень значимості приймали рівним 0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Середній вік пацієнтів становив (58,7±0,9) р. За статевою ознакою хворі розподілилися наступним чином: чоловіків було 34, що становило 62,9 %, жінок – 20 (37,1 %). У всіх пацієнтів діагностований Q-ІМ, у 68 % пацієнтів спостерігався ІМ передньої стінки, а в 32 % – задньої стінки лівого шлуночка.

В обстежених пацієнтів у перші доби гострого ІМ спостерігалася зниження рівнів стабільних метаболітів оксиду азоту – нітритів, нітратів, загального нітрату в обох групах (табл.). Середній рівень загального нітриту в основній групі становив (62,48±0,32) мкмоль/л, а в контрольній – (61,58±0,68) мкмоль/л, різниця між групами не була статистично достовірною (p>0,05).

Встановлено, сумарний рівень метаболітів оксиду азоту на 9,5 % нижчий у пацієнтів з ІМ передньої стінки лівого шлуночка (p<0,05), що свідчить про більш виражені порушення функції ендотелію в даних пацієнтів і, ймовірно, пов'язано із більшою масою некрозу міокарда.

Проаналізовано рівень метаболітів оксиду азоту в пацієнтів із гострим ІМ залежно від гендерної ознаки. В обстежених чоловіків виявлено тяжчі порушення ендотеліальної функції, порівняно з жінками. Так, якщо в жінок середній рівень загального нітриту становить (61,32±1,46)

мкмоль/л, то в групі хворих чоловіків – (57,09±0,63) мкмоль/л, (p<0,05).

На фоні прийому стандартної терапії, згідно з протоколом лікування ІМ, у пацієнтів обох груп спостерігалася поступове зростання рівнів метаболітів оксиду азоту. Однак у групі пацієнтів, які приймали L-аргінін, спостерігалася більш швидка динаміка – зростання на 5-ту добу від виникнення ІМ. У групі стандартної терапії вірогідне зростання концентрації метаболітів оксиду азоту спостерігалось лише на 8-му добу. Хворі з гострим ІМ, яким додатково до стандартної терапії призначали L-аргінін, мали статистично достовірно вищу концентрацію загального нітриту – (76,91±1,42) мкмоль/л, аніж хворі контрольної групи (70,15±0,69) мкмоль/л на момент виписки зі стаціонару, що може вказувати на покращення функції ендотелію на фоні застосування даного препарату.

### Висновки

1. В обстежених пацієнтів із гострим інфарктом міокарда спостерігалися значні порушення функції ендотелію в перші дні захворювання, які були більш вираженими в чоловіків та при передній локалізації інфаркту (p<0,05).

2. Включення L-аргініну до стандартної схеми лікування гострого інфаркту міокарда призводило до більш швидкого відновлення функції ендотелію на госпітальному етапі.

**Перспективи подальших досліджень.** Значний інтерес становить комплексне дослідження ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда за допомогою нових сучасних методик, та пошук шляхів її корекції за рахунок використання донатора оксиду азоту L-аргініну.

### Література

1. Аболмасов О.М. Дисфункція ендотелію та неспецифічні маркери запалення при гострому коронарному синдромі: автореф. дис. канд. мед. наук. – Харків: Харківський держ. мед. університет, 2001. – 21 с.

2. Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2007. – № 2. – С. 62-63.
3. Горбунов Н.В. Определение стабильных метаболитов оксида азота по Гриссу в биологическом материале / Н.В. Горбунов // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1995. – № 7. – С. 40-48.
4. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості: Аналітично-статистичний посібник / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький [та ін.] – К., 2012. – 211 с.
5. Рябцев О.В. Функція ендотелію у літніх хворих на гострий інфаркт міокарда з зубцем Q і її зміни в процесі лікування з уведенням різних доз інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту / О.В. Рябцев // Серце і судини. – 2004. – № 4. – С. 56-62.
6. Kawashima S. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. / S. Kawashima, M. Yokoyama // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24 (6). – P. 998-1005.
7. Kinley S. Endothelial function and coronary artery disease / S. Kinley, P. Libby, P. Ganz // Cur. Opin. Lipidol. – 2011. – Vol. 12. – P. 383-389.
8. Michael T. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential / T. Michael, M. Gewaltig, G. Kojda // Cardiovascular research. – 2002. – Vol. 55. – P. 205-260.

### ДИНАМИКА УРОВНЯ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ L-АРГИНИНА

*М.В. Гребеник, В.Р. Микуляк, Л.В. Зоря*

**Резюме.** Проведен анализ динамики уровня оксида азота больных с острым инфарктом миокарда (ИМ). Установлено, что в первые сутки острого ИМ наблюдается снижение уровней стабильных метаболитов оксида азота – нитритов, нитратов, общего нитрата в плазме крови. Дополнительное включение L-аргинина к стандартной схеме лечения приводит к более быстрой нормализации показателей эндотелиальной функции на госпитальном этапе.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, эндотелиальная дисфункция, оксид азота.

### DYNAMICS OF LEVEL OF NITRIC OXIDE PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ON BACKGROUND OF COMPLEX TREATMENT WITH APPLICATION OF L - ARGININE

*M.V. Grebenuk, V.R. Mykulyak, L.V. Zorja*

**Abstract.** An analysis of the dynamics of the level of nitric oxide of patients with acute myocardial infarction (MI) has been made. It has been established that there is a decline of the plasma levels of stable metabolites of nitric oxide (nitrite, nitrates, total nitrates) in the first twenty-four hours of acute MI. An additional application of L- arginine to the standard regimen of MI treatment results in a more rapid normalization of the indices of the endothelial function at the hospital stage.

**Key words:** acute myocardial infarction, endothelial dysfunction, nitric oxide.

State Medical University (Ternopil)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 142-144

Надійшла до редакції 08.05.2013 року

© М.В. Гребеник, В.Р. Микуляк, Л.В. Зоря, 2013

УДК 616. 248:616.366-002]-085:615. 23

*Т.В. Дудка, О.С. Хухліна, І.В. Дудка, В.С. Гайдичук, О.В. Андрусак*

### ЗАСТОСУВАННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ ТА НУКЛЕЇНАТУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ІЗ СУПРОВІДНИМ ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У статті викладено дані дослідження, які свідчать про наявність типових ознак хронічного некалькульозного холециститу в пацієнтів із супровідною бронхіальною астмою. Проаналізовано результати застосування комплексу лікарських засобів, що включає: урсодезоксихолеву кислоту та нуклеїнат; їх вплив на основні патогенетичні ланки розвитку даних захворювань – гальмування системного запалення, усунення

обструкції бронхів та гіпоксії, підсилення протиоксидантного захисту зі зниженням літогенності жовчі.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, хронічний некалькульозний холецистит, оксидативний та нітрозитивний стрес, протиоксидантний захист, урсодезоксихолева кислота, нуклеїнат.

© Т.В. Дудка, О.С. Хухліна, І.В. Дудка, В.С. Гайдичук, О.В. Андрусак, 2013

**Вступ.** Останнім часом істотно зросла частка коморбідного перебігу бронхіальної астми (БА) та хронічного некалькульозного холециститу (ХХ) [5, 7], оскільки ці захворювання мають ряд спільних, взаємообтяжуючих ланок патогенезу: фонові ваготонія, що сприяє схильності до бронхоспазму та дисфункції сфінктера Одді, розвитку біліарного сладжу та схильності до утворення жовчних конкрементів; запальний процес у бронхах та жовчному міхурі (ЖМ), який супроводжується активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) мембран, нітрозитивного стресу (НС), ендогенної інтоксикації, секрецією прозапальних цитокинів (у т.ч. фактора росту фібробластів (ФПФ)), активацією системного протеолізу [1, 3, 7, 8, 10]. Низькою досліджень встановлено, що особливостями впливу коморбідної БА на перебіг ХХ є також зниження скоротливої здатності ЖМ під впливом тривалого призначення метилксантинів з бронходилатуючою метою, а також підвищення насичення жовчі білірубіном та сприяння формуванню переважно пігментних або змішаних конкрементів у ЖМ внаслідок зниження пероксидної резистентності еритроцитів (ПРЕ), інтенсифікації ПОЛ та НС [4, 8]. Отже, комплексна терапія, за даних умов, повинна включати препарати, які б впливали на зазначені ланки патогенезу з метою усунення загострень обох коморбідних захворювань та запобігали їх прогресуванню.

З метою гальмування інтенсивності ПОЛ та НС, стабілізації мембран епітелію бронхів, ЖМ та еритроцитів, які найістотніше страждають від ПОЛ [2, 4], за умови дефіциту природних факторів системи антиоксидантного захисту (АОЗ), та підлягають дочасному „постарінню” та пероксидному гемолізу із створенням додаткових умов до пігментного конкрементоутворення в ЖМ внаслідок підвищення плейохромії жовчі [4, 8], доцільним, на нашу думку, було включення до комплексної терапії БА та ХХ проіоксидантного препарату нуклеїнату (Н), який має здатність до стабілізації мембран еритроцитів, лейкоцитів, є стимулятором мієлопоєзу та імуномодулятором [9].

Урсодезоксихолева кислота (УДХК) є традиційним компонентом програмного лікування пацієнтів з ХХ, що супроводжується біліарним сладжем та схильністю до конкрементоутворення [11]. За умов коморбідної БА перебіг ХХ супроводжується зниженням скоротливої здатності ЖМ, тому включення УДХК до комплексної терапії ХХ та БА за їх коморбідного перебігу є доцільним і патогенетично обґрунтованим.

Таким чином, робочою гіпотезою нашого дослідження є ймовірне гальмування системного запалення при загостренні БА та ХХ, усунення обструкції бронхів та гіпоксії, підсилення системи ПОЗ із зниженням літогенності жовчі шляхом застосування комплексу лікарських засобів, що включає симбікорт [6], УДХК та Н.

**Мета дослідження.** Вивчити ефективність застосування нуклеїнату та урсодезоксихолевої кислоти у хворих на бронхіальну астму із супро-

відним хронічним холециститом щодо впливу на клінічний перебіг захворювань, інтенсивність оксидативного та нітрозитивного стресу, стан чинників протиоксидантного захисту (ПОЗ), пероксидну резистентність, катехоламін-депонувальну функцію еритроцитів та показники пігментного обміну.

**Матеріал і методи.** Обстежено 50 хворих на БА із персистувальним перебігом середньої тяжкості, у період загострення із супровідним ХХ та 20 практично здорових осіб (ПЗО). Пацієнти контрольної групи (К, 25 осіб) отримували симбікорт турбухалер 160/4,5 мкг (1 доза містить: будесонід 160 мкг та формотеролу фумарату дигідрат 4,5 мкг) дві інгаляції на добу: по одній інгаляції вранці та увечері, УДХК по 500 мг 2 рази на день 30 днів, за умов інфекційного загострення БА та ХХ – антибактеріальну терапію цефалоспоринами упродовж семи днів. Основна група (О, 25 осіб) додатково отримувала нуклеїнат по 500 мг 3 рази на день упродовж 30 днів.

Вентиляційну функцію легень вивчали за допомогою комп'ютерного спірографа „Pneumoscope” фірми „Jaeger” (Німеччина) та „Spirosift 3000” фірми „Fukuda Denshi” (Японія). За даними спірограми з комп'ютерним аналізом кривої „потік-об'єм” форсованого видиху визначали показники функції зовнішнього дихання (ФЗД): життєву ємність легень (ЖСЛ, л), форсовану ЖСЛ (л), об'єм, що видихається за 1с форсованого видиху (ОФВ1, л/с), пікову об'ємну швидкість видиху (ПОШ<sub>вид</sub>) (л/с), а також проводились інгаляційні проби з β-адреноміметиками на зворотність бронхоспазму. Ультрасонографічне дослідження (УСД) печінки, ЖМ виконане у 100% пацієнтів на ультразвуковому сканері „AU-4 Idea” (Biomedica, Italy). Для оцінки скоротливої здатності ЖМ виконували динамічне УСД з визначенням розмірів ЖМ, об'єму ЖМ до та упродовж 180 хв після уведення стимулятора (50 мл 25% розчину магнію сульфату), обчислювали коефіцієнт скорочення (КС) ЖМ.

Жовч отримували за допомогою багатомоментного (шестифазового) дуоденального зондування (ДЗ) за методикою В.А. Максимова. Визначали фізичні властивості жовчі (колір, прозорість, консистенцію), мікроскопічне дослідження осаду, бактеріологічне та біохімічне дослідження.

Вміст у крові глутатіону відновленого (ГВ) визначали за методом О.В. Травіної (1955) у модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової (1983), малонового альдегіду (МА) у плазмі крові визначали за методами Ю.А. Владимірова, А.И. Арчакова (1972). Інтенсивність нітрозитивного стресу вивчали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) (нітритів, нітратів) за методом L.C. Green. Вміст у крові фактора росту фібробластів (ФРФ) досліджували за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA).

Пероксидну резистентність еритроцитів (ПРЕ) вивчали за методом Н.А. Григорович,

А.С. Мавричева (1989). Визначення стану катехоламіндепонування функції еритроцитів (КДЕ) проводили за допомогою цитохімічного методу Г.І. Мардар, Д.П. Кладієнко (1986).

Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження проводився за допомогою методу варіаційної статистики з визначенням середньої величини ( $M$ ), середньої похибки ( $m$ ), з наступною оцінкою вірогідності відмінностей за допомогою критерію Стьюдента.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Отримані результати дослідження в динаміці лікування та їх аналіз свідчать про те, що під впливом комплексної терапії покращання самопочуття, зменшення ознак загострення БА та ХХ, істотне підвищення якості життя в пацієнтів О групи відмічалось в більш ранній термін, зокрема, припинення нападів ядухи, експіраторної задишки та кашлю зареєстровано на 5-й день від початку лікування – вірогідно швидше, ніж у пацієнтів К групи (з 10-12-го дня) ( $p < 0,05$ ). Клініка БА (сухі свистячі хрипи над поверхнею легень) хоча і значно меншої інтенсивності, ніж до лікування, у пацієнтів О групи на 15-й день лікування була наявна лише у двох осіб (8,0 %,  $p < 0,05$ ), у той час, як у К групі – у восьми осіб (32,0% ( $p < 0,05$ )).

Показники ФЗД у динаміці лікування у хворих на БА із ХХ також вказують на вищу ефективність запропонованої терапії. Зокрема, показник ОФВ<sub>1</sub> після лікування у пацієнтів О групи зріс на 23,6 % ( $p < 0,05$ ), у той час, як у пацієнтів К групи – на 7,2 % ( $p > 0,05$ ) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ( $p < 0,05$ ) (табл.). Аналогічні результати ФЗД отримали при аналізі ПОШ вид.: у пацієнтів О групи після лікування він зріс на 35,2 % ( $p < 0,05$ ), а у К – на 13,0 % ( $p > 0,05$ ) (табл.). Вірогідну позитивну динаміку змін показника ОФВ<sub>1</sub> у відношенні добового розмаху ПОШвид. отримали лише в осіб О групи, де показник зменшився на 39,9 % ( $p < 0,05$ ), зміни у групі К були невірогідні ( $p > 0,05$ ) (табл.). Можливість досягнення меншого розмаху показників ПОШвид. у пацієнтів з БА О групи, ніж у К групі стала реальною внаслідок потенціювання дії симбікорт з нуклеїнатом – оскільки дані препарати усувають прояви сенсibiliзації та запалення, відновлюють активність  $\beta$ -адренорецепторів гладеньких м'язів бронхів, таким чином усуваючи бронхоспазм.

Слід також зауважити, що суб'єктивні (більш у правій підреберній ділянці, нудота, гіркога в роті) та об'єктивні симптоми загострення ХХ також у пацієнтів О групи зникли значно швидше, ніж у пацієнтів К групи. УСД показники ЖМ у динаміці лікування мали відмінності в міжгруповому аспекті. Зокрема, на 30-й день лікування в осіб О групи розміри ЖМ не відрізнялися від нормативних із нормалізацією товщини стінки та її щільності ( $p < 0,05$ ), у той час, як у 36,0 % осіб К групи зберігалися набряк, потовщення стінки і збільшені розміри ЖМ. Показник КС ЖМ у О групі зріс на 33,2 % ( $p < 0,05$ ), а у К групі – зрос-

тав невірогідно в межах 13,8 % ( $p > 0,05$ ) (табл.). Таким чином, лише за рядом суб'єктивних, об'єктивних показників, ФЗД та УСД ЖМ комплексна терапія є дійсно патогенетично обґрунтованою та ефективною.

Враховуючи той факт, що до терапії осіб О групи було включено препарат протіоксидантної дії Н [9] – динамічні показники інтенсивності ПОЛ вірогідно відрізнялися від вихідних у всі терміни спостереження (табл. 1). Так, вміст МА у плазмі крові після лікування у О групі зменшився на 37,8 % ( $p < 0,05$ ), у той час, як у К групі – зміни були невірогідні ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). Протіоксидантні властивості Н зумовлені його здатністю нормалізувати активність факторів ПОЗ [9]. Динамічні показники вмісту в плазмі ГВ у пацієнтів О групи вірогідно зросли – на 34,8 % ( $p < 0,05$ ), у той час як у пацієнтів К групи зміни були невірогідні і лише мали тенденцію до зростання ( $p > 0,05$ ). Таким чином, запропонована комплексна терапія, що включала базисну компоненту (симбікорт, УДХК) [9,11] та Н, виявила вищий ступінь ефективності в досягненні потужного протіоксидантного ефекту, що дало змогу стабільно знизити інтенсивність процесів ПОЛ, які є ключовою ланкою патогенезу БА та прогресування ХХ.

Протіоксидантний вплив комплексу засобів УДХК та Н у О групі хворих реалізувався досягненням мембраностабілізуючого ефекту, що ми оцінили за зростанням зниженої до лікування ПРЕ у О групі в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) проти невірогідних змін у К групі ( $p > 0,05$ ). Підсилення потенціалу ПОЗ сприяло відновленню КДЕ, яка зросла після лікування в 1,9 раза, на відміну від групи К, де зростання склало 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) (табл.). Наслідком даних процесів стало істотне вірогідне зниження секреції індуцибельною NO-синтазою надлишку NO та прозапальних, профіброгенних цитокінів. Зокрема, вміст у крові NO у О групі знизився на 24,9 % ( $p < 0,05$ ), а в осіб К групи зниження становило 7,9 % ( $p < 0,05$ ). Вміст у крові ФРФ у О групі зменшився в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), а у К групі зміни були невірогідні ( $p > 0,05$ ) (табл.). Здатність гальмувати активність ФРФ притаманна препаратам УДХК [11] та, ймовірно, Н, що вказує на можливість запобігти прогресуванню фіброзу легень внаслідок запалення та гіпоксії при БА і стабілізувати перебіг захворювання. Водночас з літератури відомо, що ФРФ є потужним чинником гальмування скоротливої здатності ЖМ [10]. Дійсно, у хворих із коморбідним перебігом БА та ХХ до лікування визначався підвищений вміст даного цитокіну, який в осіб, що отримували комплексне протизапальне, імуномодулююче лікування, істотно знизився, що супроводжувалося нормалізацією скоротливої здатності ЖМ ( $p < 0,05$ ).

Аналіз біохімічного дослідження крові та жовчі на вміст білірубину після лікування вказує на його істотне зниження в пацієнтів О групи – відповідно на 31,6 % у крові ( $p < 0,05$ ) та на 27,5 % ( $p < 0,05$ ) у жовчі. У пацієнтів К групи завдяки



Таблиця

Показники функції зовнішнього дихання, скоротливої здатності жовчного міхура, вмісту у крові та жовчі білірубину, малонового альдегіду, глутатіону відновленого, середньомолекулярних пептидів, фактора росту фібробластів, пероксидної резистентності еритроцитів у хворих на бронхіальну астму із супровідним хронічним холециститом у динаміці лікування, (M±m)

Показники, од. вимірювання	ПЗО, n=30	Група 1, n=25		Група 2, n=25	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ОФВ1, %	92,4±1,65	67,3±3,52*	83,2±2,15*/**	66,9±3,38*	71,7±2,81 */***
ПОШ вид, %	93,1±1,34	65,4±2,12*	88,4±2,62**	64,18±2,79*	72,55±2,27 */***
Доб. розмах ПОШ вид, %	14,3±1,03	35,04±2,29*	21,04±1,35*/**	33,97±2,51*	29,37±2,62 */***
КС ЖМ, %	57,3±3,21	32,5±2,71*	43,3±1,38 */**	32,7±2,33*	37,2±1,92 */***
Білірубін заг. у крові, мкмоль/л	16,2±1,15	25,3±1,08*	17,3±1,11**	24,5±1,20*	22,0±1,24 */***
Білірубін у жовчі, мкмоль/л	653,8±6,23	938,3±10,62*	680,5±5,59**	941,2±9,91*	832,8±7,19 */**/*
МА, мкмоль/л	2,22±0,09	3,78±0,13*	2,35±0,15**	3,79±0,17*	3,46±0,28 */***
ГВ, мкмоль/л	0,93±0,03	0,66±0,04*	0,89±0,03**	0,67±0,03*	0,69±0,03 */***
КДЕ, у.о.	11,53±0,17	4,75±0,14*	8,96±0,08 */**	4,72±0,17*	5,38±0,12 */**/*
НО, мкмоль/л	16,57±0,47	23,57±0,54*	17,73±0,41**	23,57±0,53*	21,73±0,62 */**/*
Фактор росту фібробластів, нмоль/л	17,92±1,07	42,50±2,37*	25,73±3,28 **	42,48±2,21*	40,03±3,25 */***
ПРЕ, у.о.	11,03±0,17	20,89±1,54*	12,31±0,73 **	20,98±1,52*	18,35±1,42 */***

Примітка. \* - різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО (P<0,05); \*\* - різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (P<0,05); \*\*\* - різниця вірогідна порівняно з показником після лікування хворих 1-ї (основної) групи (P<0,05). 1-ша група (основна): симбікорт, урсофальк, нуклеїнат; 2-га група (контрольна) – симбікорт, урсофальк

впливу УДХК білірубін у жовчі знизився на 11,5 % (p<0,05), а вміст білірубину в крові знизився на 10,2 % (p>0,05) (табл.). Отримані дані вказують на те, що УДХК із Н сприяють зниженню літогенності жовчі та усувають імовірність утворення пігментних конкрементів у ЖМ. Саме протизапальному впливу УДХК та Н ми завдячуємо і у відношенні зниження у жовчі вмісту сіалових кислот у хворих О групи – на 19,2 % (p<0,05), у той час, як у К групі зміни були невірогідні (p>0,05).

### Висновки

1. Застосування симбікорту в комплексі з урсодезоксихолевою кислотою та нуклеїнатом у хворих на бронхіальну астму із персистувальним перебігом середньої тяжкості та хронічним некалькульозним холециститом у фазі загострення сприяло швидшому, ніж за традиційної терапії (на 6-7 днів), усуненню симптомів загострення обох коморбідних захворювань, вищому зростанню швидкісних показників функції зовнішнього

дихання з більш ефективним відновленням бронхіальної прохідності, усуненням клінічних та сонографічних симптомів запалення жовчного міхура та вірогідним підвищенням його скоротливої здатності.

2. Комплексна терапія хворих на бронхіальну астму із персистувальним перебігом середньої тяжкості та хронічним некалькульозним холециститом у фазі загострення, що включала інгаляційну терапію симбікортом, урсодезоксихолеву кислоту та нуклеїнат, сприяла зниженню інтенсивності оксидативного та нітрозитивного стресу, відновленню активності компонентів протиоксидантного захисту та природної системи детоксикації (глутатіону відновленого) із гальмуванням активності фактора росту фібробластів, що сприяло стабілізації процесів запального ремоделювання бронхів, запобігало прогресуванню легеневої недостатності.

3. Відновлення оксидантно-протиоксидантного балансу під впливом протизапальної, стимулюючої мієлопоез та антиоксидантної терапії

сприяло відновленню катехоламіндепонуальної функції еритроцитів, підвищенню їх резистентності до пероксидних впливів, зменшенню утворення білірубину та зниженню загрози пігментного конкрементоутворення в жовчному міхурі.

**Перспектива подальших досліджень** полягає у подальшому дослідженні впливу симбікору із УДХК та нуклеїнатом на інші патогенетичні ланки та механізми взаємообтяження БА та ХХ.

### Література

1. Аршба С.К. Современные аспекты сочетанной патологии: бронхиальная астма и заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей / С.К. Аршба // Педиатр. фармакол. – 2008. – Т. 5, № 4. – С. 70-75.
2. Бессонова Л.О. Роль системы глутатиона в антиоксидантной защите при сочетанной патологии гипоксического генеза / Л.О. Бессонова, Н.В. Верлан, Л.С. Колесниченко // Сибир. мед. ж. (г. Иркутск). – 2008. – Т. 81, № 6. – С. 19-21.
3. Болевич С. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы. Патогенетические, клинические и терапевтические аспекты / С. Болевич. – М.: Медицина, 2006. – 253 с.
4. Борисов Ю.А. Резистентность эритроцитарных мембран: механизмы, тесты, оценка (обзор литературы) / Ю.А. Борисов, В.Н. Спиридонов, Е.Д. Суглобова // Клин. лаб. диагност. – 2007. – № 12. – С. 36-40.
5. Галимова Е.С. К вопросу о некоторых наиболее распространенных сочетаниях бронхиальной астмы с забо-

леваниями органов пищеварительного тракта (обзор литературы) / Е.С. Галимова // Сибир. мед. ж. (г. Томск). – 2010. – Т. 25, № 4-1. – С. 22-26.

6. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы [ред. А.Г. Чучалин]. – М.: Атмосфера, 2007. – 104 с.
7. Зінченко Т.М. Особливості перебігу та лікування персистуючої бронхіальної астми у поєднанні з хронічним холециститом у осіб жіночої статі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук.: спец. 14.01.02 „Внутрішні хвороби” / Тамара Миколаївна Зінченко; Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, м. Полтави. – Харків, 2005. – 24 с.
8. Кириллов С.М. Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: сравнительный анализ / С.М. Кириллов, М.М. Кириллов // Пульмонология. – 2010.- №5.- С.85-89.
9. Опыт применения Нуклеината в лечении часто и длительно болеющих пациентов / Ж.Д. Семидоцкая, И.А. Чернякова, Т.В. Бездетко [и др.] // Нов. мед. и фармации. – 2007. – № 16 (222). – С. 10-11.
10. Association between fibroblast growth factor 7 and the risk of chronic obstructive pulmonary disease / Si-cheng Xu, Jiang-ying Kuang, J.Liu [et al.] // Acta Pharmacol. Sinica. – 2012. – Vol. 33. – P. 998-1003.
11. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis / S. Tomida, M. Abei, T. Yamaguchi [et al.] // Hepatology. – 1999. – Vol. 30, № 1. – P. 6-13.

## ПРИМЕНЕНИЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И НУКЛЕИНАТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

*Т.В. Дудка, О.С. Хухлина, И.В. Дудка, В.С. Гайдичук, А.В. Андрусак*

**Резюме.** В статье изложены данные исследования, которые указывают на наличие типичных признаков хронического некалькулезного холецистита у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой. Проанализированы результаты применения комплекса лекарственных средств, который включает: урсодезоксихолевую кислоту и нуклеинат; их воздействие на основные патогенетические звенья развития данных заболеваний – торможение системного воспаления, устранение обструкции бронхов и гипоксии, усиление противоксидантной защиты со снижением литогенности желчи.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хронический некалькулезный холецистит, оксидативный и нитрозитивный стресс, противоксидантная защита, урсодезоксихолевая кислота, нуклеинат.

## APPLICATION OF URSODEOXYCHOLIC ACID AND NUCLEINATE FOR PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH ACCOMPANYING CHRONIC NON-STONE CHOLECYSTITIS

*T.V. Dudka, O.S. Khukhlina, I.V. Dudka, V.S. Haidychuk, O.V. Andrusiak*

**Abstract.** The paper deals with the results of the research which show the presence of the typical signs of chronic noncalculous cholecystitis in patients, suffering from bronchial asthma. The results of using a complex medicines, including: ursodeoxycholic acid and nucleinate and their impact on the key pathogenetic links of the development of these diseases have been analyzed as well as an inhibition of a systemic inflammation, an elimination of bronchial obstruction and hypoxia, an enhancement of antioxidant protection with reduced lithogenicity of bile.

**Key words:** bronchial asthma, chronic noncalculous cholecystitis, oxidative and nitrose stress, antioxidant protection, ursodeoxycholic acid, nucleinate.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 144-148

Надійшла до редакції 05.04.2013 року

УДК 616.72-002-036-06:616.61-002.2]:575.117

*О.В. Залаявська, О.С. Хухліна, О.С. Воевідка, О.В. Каушанська***ВПЛИВ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНА ГІСТОСУМІСНОСТІ HLA-B27 НА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ РЕАКТИВНОГО АРТРИТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІСЛОНЕФРИТ У ФАЗІ ЗАГОСТРЕННЯ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У роботі описано особливості клінічного перебігу реактивного артриту, зміни показників біохімічних, лабораторних, мікробіологічних, імуноферментних, рентгенологічних та ультразвукових методів дослідження у хворих із коморбідним перебігом реактивного артриту та хронічної хвороби нирок (ХХН): хроні-

чного піелонефриту (ХП), фаза загострення, залежно від наявності експресії гена гістосумісності HLA-B27.

**Ключові слова:** реактивний артрит, хронічний піелонефрит, антиген HLA-B27, уrogenітальна інфекція.

**Вступ.** У патогенезі реактивного артриту (ReA) значну роль відіграють генетичні фактори, про що свідчить тісна асоціація цього захворювання з антигеном головного комплексу гістосумісності класу I – HLA-B27, який виявляється в 80-90 % випадків ReA за наявності уrogenітальних інфекцій і в 70 % – за умов контамінації патогенної мікрофлори в кишці [2, 7, 3].

HLA (Human Leucocyte Antigens) – це система лейкоцитарних антигенів, яка знаходиться у лейкоцитах (лімфоцитах) крові. HLA бере участь у розпізнаванні антигенів і визначає схильність до низки захворювань [6]. HLA-антигени I класу знаходяться в усіх ядерних клітинах: лімфоцитах, у меншій кількості – у клітинах печінки, легень, нирок, дуже рідко – у клітинах мозку і скелетних м'язів [5]. Антиген HLA-B27 є антигенпрезентуючою молекулою, здатною представляти артритогенні пептиди цитотоксичним Т-лімфоцитам CD8<sup>+</sup>. Об'єктом лізису при цьому, вірогідно, є хондроцити і синовіоцити [1, 4, 8, 9].

**Мета дослідження.** Встановити особливості клінічного перебігу ReA, показників біохімічних, лабораторних, мікробіологічних, імуноферментних, рентгенологічних та ультразвукових методів дослідження у хворих із коморбідним перебігом ReA та хронічної хвороби нирок (ХХН): хронічного піелонефриту (ХП), фаза загострення, залежно від наявності експресії гена гістосумісності HLA-B27.

**Матеріал і методи.** Обстежено 58 хворих, яких розподілено на дві основні групи: 1-ша група – хворі на ReA без патології нирок (n=38); 2-га група – хворі на ReA та ХП у фазі загострення, ХНН 0-I ст. (n=20). Всі пацієнти були розподілені на групи відповідно до виявленого інфекційного чинника (urogenітальні, постентероколітичні), характеру перебігу, ступеня активності (I, II, III) та наявності експресії HLA-B27. Залежно від характеру перебігу всі хворі на ReA були розподілені на три групи: із затяжним перебігом (тривалість захворювання від двох місяців до одного року), хронічним (тривалість захворювання більше одного року) і рецидивним перебігом (розвиток суглобової атаки після ремісії захворювання тривалістю не менше шести місяців).

Групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю та активністю коморбідних захворювань. Контрольну групу склали 11 практично здорових осіб (ПЗО). Дослідження виконували у відповідності з етичними принципами проведення біомедичних досліджень за участю людей, викладеними в Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації. Пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Діагноз захворювання встановлювали відповідно до критеріїв ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group) з використанням Міжнародних критеріїв (4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, 1999). Діагноз ХП базувався на клінічних ознаках (больовий, дизуричний, інтоксикаційний, гіпертензивний синдроми), лабораторних (аналізи сечі, проби за Нечипоренком і Зимницьким), рентгенологічних (екскреторна урографія), ультразвукових (сонографія нирок). У всіх хворих проводилося дослідження крові на наявність антигену HLA-B27 методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Обов'язковий обсяг лабораторних досліджень визначався за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України.

Для статистичної обробки матеріалу були використані сучасні параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Середня тривалість захворювання обстежених хворих складала 24,4±4,7 місяця. Середній вік пацієнтів складав 32,5±1,2 року (табл. 1). Серед обстежених пацієнтів 1-ї групи діагностували ReA переважно urogenітальної етіології на тлі циститу, уретриту – 34 (89,47 %) пацієнти, у 4 (10,53 %) пацієнтів був верифікований постентероколітичний ReA. Із патогенних мікроорганізмів у хворих на ReA на тлі ХХН (2-га група) найбільш часто виявлялася мікст Chlamydia trachomatis із найпростішими (табл. 2).

У 1-й групі обстежених пацієнтів переважали особи (n=33, 86,84 %), яким діагноз ReA був встановлений вперше, а також ті, у кого спостерігався затяжний перебіг захворювання (n=5;

Таблиця 1

## Характеристика груп обстежених хворих на реактивний артрит

Показники	Хворі на РеА без ураження нирок (n=38)	Хворі на РеА з ХХН (n=20)
Вік, роки	31,8±1,3	35,1±3,4
Стать (чол./жіні)	19/19	10/10
Тривалість захворювання, місяці	2,5±1,2	27,9±5,6*

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно із групою хворих на РеА (p<0,05)

Таблиця 2

## Етіологічна характеристика обстежених хворих на реактивний артрит з урахуванням виділеного інфекційного агента

Етіологія	Хворі на РеА без ураження нирок (n=38)	Хворі на РеА з ХХН (n=20)
Урогенітальні		
Chlamydia trachomatis	18 (47,37 %)	4 (20 %)
Chlamydia trachomatis + Ureaplasma urealiticum	11 (28,95 %)	5 (25 %)
Chlamydia trachomatis + Ureaplasma urealiticum + Mycoplasma hominis	2 (5,26 %)	11 (55 %)
Chlamydia trachomatis + Mycoplasma hominis	2 (5,26 %)	
Mycoplasma hominis	1 (2,63 %)	
Постентероколітичні		
Yersinia enterocolitica	2 (5,26 %)	
Salmonella	2 (5,26 %)	

Таблиця 3

## Показники клінічного та біохімічного аналізу крові у хворих на реактивний артрит залежно від наявності супровідного хронічного пієлонефриту та ступеня активності

Показники	Хворі на РеА без патології нирок (1-ша група)		Хворі на РеА та ХХН (2-га група)	
	I ступінь активності (n=20)	II-III ступінь активності (n=18)	I ступінь активності (n=10)	II-III ступінь активності (n=10)
Гемоглобін, г/л	142,4±2,2	130,4±2,1*	115,8±2,0*	105,4±1,8*/**
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,6±0,2	3,8±0,1*	4,0±0,2*	3,2±0,1*/**
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	10,3±0,5	13,2±0,6*	13,0±0,3*	15,6±0,2*/**
ШОЕ, мм/год	12,9±0,5	18,7±0,7*	16,5±0,9*	39,8±0,8*/**
СРБ, мг/л	4,6±2,5	25,6±3,1*	18,1±3,7*	64,6±2,7**
Сіалові кислоти, ммоль/л	3,6±0,1	4,3±0,2*	4,2±0,1*	5,4±0,2*/**
Фібриноген, г/л	4,1±0,1	5,0±0,2*	4,6±0,1*	5,9±0,2*/**
Загальний білок, г/л	73,7±1,1	78,7±1,0*	70,3±1,2	63,7±1,0*/**
Альбуміни, %	56,2±0,6	48,4±1,1*	45,0±1,1*	39,5±1,0*/**
Глобуліни, %	43,8±0,6	51,6±0,6*	55,0±0,8*	60,5±0,6*/**
Коефіцієнт А/Г	1,28±0,03	0,94±0,04*	0,82±0,02*	0,65±0,02*/**

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно з групою хворих на РеА I ст. активності 1-ї групи (p<0,05); \*\* – різниця вірогідна порівняно з групою хворих на РеА II-III ст. активності 1-ї групи (p<0,05)

Таблиця 4

## Характеристика обстежених хворих на реактивний артрит залежно від наявності HLA-B27

Показники	Хворі на РеА без патології нирок		Хворі на РеА та ХХН	
	HLA-B27(+) (n=28)	HLA-B27(-) (n=10)	HLA-B27(+) (n=16)	HLA-B27(-) (n=4)
Стать (ж/ч)	17/11	2/8	7/9	3/1
Вік, роки	31,4±1,6	31,9±1,1	33,3±2,0	33,6±0,85
Тривалість захворювання, місяці	2,5±1,2	1,1±0,2	24,4±6,6	12,3±1,1

Таблиця 5

## Клінічні прояви у хворих на реактивний артрит залежно від наявності HLA-B27

Показники	Хворі на РеА без патології нирок		Хворі на РеА та ХХН	
	HLA-B27(+) (n=28)	HLA-B27(-) (n=10)	HLA-B27(+) (n=16)	HLA-B27(-) (n=4)
Лихоманка, %	42,9	30,0	100	100
Схуднення, %	29,5	10,0	100	50,0
Лімфаденопатія, %	25,0	20,0	68,8	25,0
Іридоцикліт, %	14,3	10,0	31,3	25,0
Тендовагініт, %	32,1	10,0	50,0	25,0
Ентезит, %	17,9	-	93,8	25,0
Суглобовий індекс, бали	5,4±0,4	4,1±0,5	18,9±1,11	10,1±1,59
Сакроілеїт (рентгенологічні ознаки), %	53,8	40,0	87,5	50,0

13,16 %). У групі хворих на РеА із супутнім ХП спостерігався у 90 % (n=18) хронічний перебіг захворювання, а в 10 % (n=2) – рецидивний.

Провідним у клінічній картині у хворих обох груп був асиметричний суглобовий синдром з ураженням переважно суглобів верхніх і нижніх кінцівок. У більшості випадків спостерігався моно- і олігоартрит. Поліартрит був зареєстрований у пацієнтів з хронічним перебігом РеА на фоні ХХН.

У пацієнтів 1-ї групи функціональна недостатність суглобів (ФНС) I ступеня визначалася у 92,1 % осіб (n=35), II – у 7,9 % (n=3). Функціональна недостатність суглобів у пацієнтів 2-ї групи переважала II ступеня (n=13, 65 %), тоді як I ступінь діагностувався у 20 % (n=4) і III – у 15 % (n=3).

Серед патології опорно-рухового апарату в пацієнтів обох груп виявляли ахіллобурсити, підп'яткові бурсити, підошовний фасциїт, п'яtkові шпори, епікондилит і навколосуглобові аміотрофії. Із системних проявів найбільш часто траплялися лихоманка (переважно субфібрильна), анемія, зниження маси тіла, лімфаденопатія, кон'юнктивіт, рідко – іридоцикліт, кератодермія. Виявлена анемія в 59 % випадків була легкого ступеня, у жінок частота анемії була достовірно вища, ніж у чоловіків (p<0,01) і діагностувалася в

пацієнтів 2-ї групи в 60 %. Тендовагініти спостерігалися у 21,3 % осіб 1-ї групи, а в пацієнтів 2-ї групи – у 28 %. У 17,9 % осіб 1-ї групи і у 79,4 % осіб 2-ї групи траплялися ентезопатії. При рентгенологічному дослідженні уражених суглобів ознаки сакроілеїту визначалися у 70 % пацієнтів, у 45 % осіб 2-ї групи спостерігалися ознаки остеопорозу.

При УЗД колінних суглобів були виявлені ознаки синовіту або його поєднання з тендинітом у 100 % випадків, коли при рентгенологічному обстеженні у 15,3 % пацієнтів виявлялася кистоподібна перебудова епіфізів кісток, а у 84,7 % змін не було. Для виявлення ураження синовіальної оболонки при різних формах перебігу РеА метод УЗД є більш інформативним порівняно з рентгенологічним дослідженням (p<0,01).

У пацієнтів 1-ї групи з першим ступенем активності РеА показники клінічного та біохімічного аналізу крові статистично відрізнялися від показників у осіб 2-ї групи (табл. 3). Так, вміст гемоглобіну в крові у пацієнтів 2-ї групи був нижчим від показника у 1-ї групі на 11,7 % (p<0,05), кількість лейкоцитів та ШОЕ вищими – на 30,0 % (p<0,05), вміст у крові СРБ – вищим у 2,9 раза (p<0,05), сіалових кислот – на 16,7 % (p<0,05), фібриногену – на 11,2 % (p<0,05), глобулінів – на 25,5 % (p<0,05), зареєстровано також

зниження вмісту у крові альбумінів та альбумін/глобулінового коефіцієнта – відповідно на 19,6 % та 36,9 % ( $p < 0,05$ ). Отримані дані вказують на роль активної фази ХП у формуванні ступеня активності РеА. Цей факт підтверджує аналіз зазначених показників у групах порівняння із II та III ступенем активності РеА (табл. 3). Зокрема, вміст гемоглобіну в крові у хворих 2-ї групи був нижчим від показника у 1-й групі на 14,3 % ( $p < 0,05$ ), кількість лейкоцитів та ШОЕ вищими – на 18,2 % та 50,0 % відповідно ( $p < 0,05$ ), вміст у крові СРБ – у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), сіалових кислот – на 25,6 % ( $p < 0,05$ ), фібриногену – на 18,0 % ( $p < 0,05$ ), глобулінів – на 17,2 % ( $p < 0,05$ ), зниження вмісту у крові альбумінів та альбумін/глобулінового коефіцієнта – відповідно на 18,3 % та 30,9 % ( $p < 0,05$ ). Наявність супровідного ХП вірогідно впливає на підвищення ступеня активності РеА порівняно з ізольованим перебігом РеА і сприяє його прогресуванню за показниками запалення та реакції сполучної тканини.

У хворих на РеА 2-ї групи у 34,5 % виявлено протеїнурію (у 30,3 % чоловіків і у 45,1 % жінок): рівень білка в сечі чоловіків склав  $0,38 \pm 0,132$  г/добу, у жінок –  $0,18 \pm 0,032$  г/добу. Лейкоцитурія виявлялася в 100 % осіб даної групи.

В обстежених нами хворих на РеА HLA-B27 у 1-й групі був виявлений у 73,68 % ( $n=28$ ) і в 2-й групі – у 80 % ( $n=16$ ). При порівнянні пацієнтів залежно від наявності HLA-B27 за статтю і віком значних відмінностей виявлено не було, проте тривалість захворювання РеА у носіїв HLA-B27 дещо переважала (табл. 4). У хворих на РеА, носіїв HLA-B27-антигену, спостерігалися більш виражений суглобовий синдром ( $p < 0,05$ ) та вірогідно частіше і виразніше проявлялися тендовагініти, ентезит ( $p < 0,05$ ), а також діагностувалися системні ураження: лихоманка, зниження маси тіла, лімфаденопатія (табл. 5).

Експресія антигену HLA-B27 визначає активність суглобового синдрому та впливає на системні прояви захворювання та на розвиток і ступінь тендовагініту. У групі HLA-B27(+) хворих спостерігалася також більш висока лабораторна активність захворювання, яка проявлялася вірогідно збільшенням кількості лейкоцитів ( $p < 0,01$ ), ШОЕ ( $p < 0,05$ ), вмісту в крові СРБ ( $p < 0,05$ ) та сіалових кислот ( $p < 0,01$ ). Водночас встановлено також вірогідний вплив коморбідності ХХН на перебіг РеА: наявність системних проявів у HLA-B27(+) пацієнтів 2-ї групи спостерігалася із значно вищою частотою (у межах 43,8-70,5 %), ніж у хворих 1-ї групи, а інтенсивність суглобових проявів – у межах 34-50 %. Показник суглобового індексу в пацієнтів 2-ї групи HLA-B27(+) перевищував такий у 1-й групі у 3,5 раза ( $p < 0,05$ ), що також свідчить про роль ХХН у патогенезі взаємобтяження РеА.

### Висновки

1. Реактивний артрит найчастіше розвивається на фоні контамінації міксту урогенітальної інфекції: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma ureal-*

*iticum*, *Mycoplasma hominis* (55,0 %) на тлі хронічної хвороби нирок: пієлонефриту, циститу, уретриту і характеризується, за цих умов, у 90 % випадків – хронічним, а в 10 % – рецидивним перебігом захворювання.

2. Реактивний артрит у хворих на хронічний пієлонефрит у більшості випадків (85,0 %) представлений асиметричним моно- або олігоартритом суглобів верхніх і нижніх кінцівок з переважанням II-III ступеня активності та функціональної недостатності суглобів II ступеня (у 65,0 % пацієнтів).

3. Серед патології опорно-рухового апарату в пацієнтів із коморбідним перебігом реактивного артрити та хронічного пієлонефриту найчастіше виявляли ахіллобурсити, підп'яткові бурсити, підшовний фасциїт, тендовагініти, ентезопатії, п'яткові шпори, епіконділіт і навколосуглобові аміотрофії, сакроілеїт, остеопороз, а також системні прояви: лихоманку, анемію, зниження маси тіла, лімфаденопатії, кон'юнктивіт, які спостерігалися із вищою частотою, ніж у хворих без хронічного пієлонефриту ( $p < 0,05$ ).

4. Наявність супровідного хронічного пієлонефриту вірогідно впливає на підвищення ступеня активності реактивного артрити порівняно з ізольованим перебігом РеА і сприяє його прогресуванню за показниками запалення та реакції сполучної тканини: лейкоцитозу, підвищення швидкості осідання еритроцитів ( $p < 0,05$ ), вмісту в крові С-реактивного протеїну – у 2,5 раза ( $p < 0,05$ ), сіалових кислот ( $p < 0,05$ ), фібриногену ( $p < 0,05$ ), глобулінів ( $p < 0,05$ ), зниження вмісту у крові альбумінів та альбумін/глобулінового коефіцієнта ( $p < 0,05$ ).

5. Експресія антигену HLA-B27 визначає схильність до розвитку, підвищення активності реактивного артрити та прогресування функціональної недостатності суглобів у хворих на хронічний пієлонефрит у порівнянні з HLA-B27-негативними пацієнтами, розвитку системних проявів, тендовагініту, сакроілеїту.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення ефективності медикаментозних засобів протизапальної дії щодо корекції та усунення встановлених механізмів взаємобтяження реактивного артрити та ХХН: хронічного пієлонефриту за їх коморбідного перебігу.

### Література

1. Bas S. Lower level of synovial fluid interferon in HLA-B27-positive than in HLA-B27-negative patients with *Chlamydia trachomatis* reactive arthritis / S. Bas, T.K. Kvetn, N. Buchs // *Rheumatology*. – 2003. – Vol. 42, № 3. – P. 61-67.
2. Colmegna I. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenic and clinical considerations / I. Colmegna, R. Cuchacovich, L. R. Espinoza // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2004. – Vol. 17, № 2. – P. 348-369.
3. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis / J. Sieper, M. Rudwaleit, M. Khan [et al.] // *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 20, № 3. – P. 401-417.
4. Goodall J.S. Does HLA-B27 influence the monocyte inflammatory response to lipopolysaccharide? /

- J.S. Goodall, E. Ellis, G.S.H. Gaston // *Rheumatology*. – 2007. – Vol. 46, № 2. – P. 232-237.
5. HLA-B27 modulates nuclear factor  $\kappa$ B Activation in human monocytic cells exposed to lipopolysaccharide / M.A. Penttinen, C.I. Holmberg, L. Sistonen [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2002. – Vol. 46, № 8. – P. 2172-2180.
  6. Khan M. A. Remarkable polymorphism of HLA-B27: an ongoing saga / M.A. Khan // *Curr. Rheumatol. Report*. – 2010. – Vol. 12. – P. 337-341.
  7. Kohnke S.J. Reactive Arthritis. A Clinical Approach / S.J. Kohnke // *Orthopaedic Nursing*. – 2004. – Vol. 23, № 4. – P. 274-280.
  8. McMichael A. HLA-B27: natural function and pathogenic role in spondylarthritis / A. McMichael, P. Bowness // *Arthritis Research & Therapy*. – 2002. – Vol. 4, № 3. – P. 153-158.
  9. Vähämiko S. Aetiology and pathogenesis of reactive arthritis: role of non-antigen-presenting effects of HLA-B27 / S. Vähämiko, M. A. Penttinen, K. Granfors // *Arthritis Research & Therapy*. – 2005. – Vol. 7, № 4. – P. 136-141.

## ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ HLA-B27 НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В ФАЗЕ ОБОСТРЕНИЯ

*О.В. Залявская, О.С. Хухлина, О.С. Воевидка, О.В. Каушанская*

**Резюме.** В работе описаны особенности клинического течения реактивного артрита, изменения показателей биохимических, лабораторных, микробиологических, иммуноферментных, рентгенологических и ультразвуковых методов исследования у больных с коморбидным течением реактивного артрита и хронической болезни почек (ХБП): хронического пиелонефрита (ХП), фаза обострения, в зависимости от наличия экспрессии гена гистосовместимости HLA-B27.

**Ключевые слова:** реактивный артрит, хронический пиелонефрит, антиген HLA-B27, урогенитальная инфекция.

## THE EFFECT OF HISTOCOMPATIBILITY ANTIGEN HLA-B27 EXPRESSION ON THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF REACTIVE ARTHRITIS IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS AT THE ACUTE PHASE

*O.V. Zaliavska, O.S. Khuhlina, O.S. Voievidka, O.V. Kaushanska*

**Abstract.** The study has described the peculiarities of the clinical course of reactive arthritis, changes of the biochemical, laboratory, microbiological, immunoassay, radiological and ultrasonic methods of investigation in patients with a comorbid course of reactive arthritis and chronic kidney disease (CKD): chronic pyelonephritis (CP) the exacerbation phase depending on the presence of the gene expression of histocompatibility HLA-B27.

**Key words:** reactive arthritis, chronic pyelonephritis, antigen HLA-B27, urogenital infection.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 149-153

Надійшла до редакції 15.04.2013 року

---

© О.В. Залявська, О.С. Хухліна, О.С. Воевідка, О.В. Каушанська, 2013

УДК 616.12-005.4+616.12-008.331.1]-085.22

*Т.О. Ілащук*

## ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОЇ РИТМІКИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМИ ФОРМАМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** З метою вивчення добових коливань артеріального тиску в пацієнтів із гострими формами ішемічної хвороби серця та артеріальною гіпертензією залежно від форми ішемічної хвороби, обстежено 110 пацієнтів із використанням добового моніторингу артеріального тиску. Встановлено особливості добових

змін артеріального тиску в осіб із гострими формами ішемічної хвороби серця та артеріальною гіпертензією.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, добове моніторування артеріального тиску.

**Вступ.** На сьогодні встановлено, що початок інфаркту міокарда (ІМ) та інсультів має певну

циклічність упродовж доби з піком у години пробудження та підйому [4, 8]. За даними [1, 6], у

© Т.О. Ілащук, 2013

пацієнтів із нестабільною стенокардією (НС) 39 % епізодів больової та безбольової транзиторної ішемії міокарда тривалістю 46 % всього часу ішемії на добу припадає на період з 6 до 12 години. Поряд з цим, аналіз добових кривих артеріального тиску (АТ) свідчить про його виражене зростання в ранішні години [5, 9]. Все це вказує на наявність тісного взаємозв'язку між рівнем та динамікою АТ та розвитком і прогресуванням гострих коронарних катастроф [4, 7]. Метод добового моніторингу АТ (ДМАТ) широко застосовується при артеріальній гіпертензії (АГ) [3], він дозволяє вивчати середні показники АТ у денний та нічний час, добовий профіль АТ, варіабельність АТ [6], а також оцінювати ефективність антигіпертензивної терапії [4, 10]. Однак, незважаючи на досить широке використання ДМАТ у клінічній практиці, залишаються недостатньо вивченими особливості добових змін АТ у пацієнтів із гострими формами ішемічної хвороби серця (ІХС) та АГ, залежно від форми ІХС, що вказує на необхідність проведення подальших досліджень.

**Мета дослідження.** Дослідити особливості добових змін АТ в умовах поєданого перебігу ІХС та АГ, залежно від форми ІХС з використанням ДМАТ.

**Матеріал і методи.** Обстежено 110 хворих на гострі форми ІХС із супутньою АГ, серед яких було 71 (64,5 %) чоловік та 39 (35,5 %) жінок середнього віку  $53,5 \pm 1,2$  (від 37 до 73 років). У результаті комплексного клінічно-інструментального обстеження за розподілом діагнозів у 38 (34,6 %) пацієнтів встановлено діагноз НС, у 36 (32,7 %) – не-Q ІМ та у 36 (32,7 %) – Q ІМ. Всім пацієнтам проведено ДМАТ упродовж 24 годин за допомогою моніторного комплексу АВРМ-02/М ("Meditech", Венгрія). Математичний аналіз отриманих результатів проводився з оцінкою середнього значення, стандартної похибки середнього, вірогідність кількісних параметрів визначена в межах перевірки «нульової гіпотези» з використанням t-критерію Стьюдента з оцінкою за рівня значущості для  $p < 0,05$  (при використанні парного t-критерію Стьюдента для аналізу в двох залежних вибірках при нормальному розподілі масивів та t-критерію Вілкоксона – при ненормальному розподілі масивів; у двох незалежних вибірках при нормальному розподілі двовибіркового t-критерію Стьюдента, двох незалежних вибірках при ненормальному розподілі – U-критерію Вілкоксона).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз результатів ДМАТ у пацієнтів із гострими формами ІХС із супутньою АГ свідчить, що показник середньодобового систолічного АТ (САТ) був достовірно меншим у хворих на Q ІМ ( $145,04 \pm 2,31$  мм рт. ст.) порівняно з пацієнтами з НС ( $152,69 \pm 2,37$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ) та не-Q ІМ ( $152,49 \pm 2,48$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ). Аналогічна закономірність була характерною для показника середньодобового діастолічного АТ (ДАТ):  $82,1 \pm 1,47$

мм рт. ст.,  $86,91 \pm 1,55$  ( $p < 0,05$ ) та  $90,06 \pm 2,08$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ) у хворих на ІМ, СС та НС, відповідно.

Величина стандартного відхилення (СВ) САТ, яке характеризує добову варіабельність АТ, за даними ДМАТ була достовірно більшою в пацієнтів із НС ( $18,28 \pm 0,68$  мм рт. ст.) порівняно з пацієнтами із не-Q ІМ ( $16,01 \pm 0,56$  мм рт. ст.,  $p < 0,02$ ) та Q ІМ ( $15,46 \pm 0,65$  мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ). Показник СВ САТ суттєво не розрізнявся в пацієнтів із не-Q ІМ та Q ІМ ( $p > 0,5$ ). Подібна тенденція спостерігалась і для значення СВ ДАТ. У пацієнтів із НС цей показник складав  $14,69 \pm 0,43$  мм рт. ст.; з не-Q ІМ –  $13,1 \pm 0,49$  мм рт. ст.,  $p < 0,02$ ; з Q ІМ –  $12,5 \pm 0,38$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ .

Оцінка результатів ДМАТ у пацієнтів із гострими формами ІХС у поєднанні з АГ свідчить про найбільшу частоту виявлення двофазної добової кривої з добовим індексом (ДІ) у межах 10-20 % ("dipper") у хворих на НС ( $47,4 \pm 8,1$  % пацієнтів). Дещо рідше такий тип добового профілю АТ траплявся при не-Q ІМ ( $27,8 \pm 7,5$  % хворих,  $p > 0,1$ ) та достовірно рідше – в умовах Q ІМ ( $16,7 \pm 6,2$  % пацієнтів,  $p < 0,01$ ). Монофазна добова крива з ДІ менше 10 % ("non-dipper") була домінуючим типом добового ритму у хворих на Q ІМ і реєструвалась у  $63,9 \pm 8,0$  % пацієнтів цієї групи. Частота виявлення такого добового профілю АТ була суттєво меншою при НС та не-Q ІМ ( $31,5 \pm 7,5$  %,  $p < 0,01$  та  $36,1 \pm 8,0$  % хворих,  $p < 0,02$ , відповідно). Надмірне зниження АТ у нічні години, що характерно для добового профілю "over-dipper" (ДІ більше 20%) найбільш часто відмічалось при не-Q ІМ ( $22,2 \pm 6,9$  % хворих), дещо рідше при НС ( $7,9 \pm 4,4$  % пацієнтів,  $p > 0,1$ ) та достовірно рідше при Q ІМ ( $2,7 \pm 2,7$  % пацієнтів,  $p < 0,001$ ). Частота виявлення нічної гіпертензії (добовий профіль "night-peaker") суттєво не розрізнялась залежно від форми ІХС: такий тип кривої АТ реєструвався в  $13,2 \pm 5,5$  %,  $13,9 \pm 5,8$  % та  $16,7 \pm 6,2$  % хворих на НС, не-Q ІМ та Q ІМ, відповідно ( $p > 0,5$  у всіх випадках).

Аналіз даних ДМАТ дозволив виявити певні закономірності в перерозподілі добових профілів АТ серед пацієнтів із гострими формами ІХС у поєднанні з АГ залежно від стадії АГ. Двофазну добову криву з ДІ у межах 10-20 % ("dipper") найбільш часто виявляли в пацієнтів з ІХС і АГ I стадії ( $51,6 \pm 8,9$  % випадків) порівняно з хворими на ІХС і АГ II стадії ( $22,2 \pm 6,9$  % випадків,  $p < 0,01$ ) та з хворими на ІХС та АГ III стадії ( $23,3 \pm 6,4$  % випадків,  $p < 0,02$ ). Добовий профіль "non-dipper" був домінуючим типом кривої АТ серед хворих на ІХС з АГ II стадії ( $58,3 \pm 8,2$  % пацієнтів). Цей профіль АТ траплявся з дещо меншою частотою при ІХС з АГ III стадії ( $46,5 \pm 7,6$  % випадків,  $p > 0,2$ ) та з мінімальною – при ІХС з АГ I стадії ( $22,6 \pm 7,5$  % хворих,  $p < 0,01$ ). Спостерігалась тенденція до збільшення частоти виявлення надмірного зниження АТ у нічні години ("over-dipper") зі зростанням стадії АГ: такий тип добової кривої АТ реєструвався у  $6,5 \pm 4,4$  %;



8,3±4,6 %, (p>0,5); та 13,9±5,3 %, (p>0,2) хворих на ІХС із супутньою АГ I, II та III стадії, відповідно. Частота реєстрації нічної гіпертензії достовірно не розрізнялась у всіх трьох групах: 19,4±7,1 % випадків – при ІХС з АГ I стадії; 11,1±5,2 % (p>0,2) – при ІХС з АГ II стадії та 16,3±5,6 % (p>0,5) – при ІХС з АГ III стадії.

У проведеному дослідженні встановлено, що у хворих на Q ІМ із супутньою АГ спостерігалось зменшення середньодобового значення САТ та ДАТ, незважаючи на наявність високих цифр АТ в анамнезі в переважній кількості хворих (78,5 % випадків). За даними дослідників [1, 5, 10], АТ може дещо підвищуватися в перші години ІМ, а потім стає звичайним або знижується, головним чином за рахунок САТ. Ця помірна артеріальна гіпотонія нормалізується в міру активації пацієнта, але при достатньо широкому ІМ у хворого на АГ показники САТ та ДАТ можуть знижуватися досить істотно (до нормальних значень) та залишатися на цьому рівні роками, що отримало назву феномену “обезголовленої гіпертонії” при ІМ.

Оцінка середньодобового показника СВ САТ та ДАТ, що характеризує варіабельність АТ, за даними ДМАТ вказує на перевищення його нормативних значень при НС, не-Q ІМ та Q ІМ поєднаних з АГ, що, за даними [4, 10], несприятливо впливає на частоту серцево-судинних ускладнень та смертність (ефект антагоністів кальцію короткої дії). Відмічено, що серед людей з мало вираженими денними коливаннями АТ часто трапляються серцево-судинні захворювання [1]. Це спостереження, скоріш за все, можна пояснити наявністю захворювання, яке змушує пацієнта обмежувати денну фізичну активність, що збігається з отриманими нами даними. Окрім повсякденної активності у формуванні варіабельності АТ важливу роль відіграють також барорецепторні рефлекси [10]. У багатьох дослідженнях [5, 9] відмічено зворотний кореляційний зв'язок між вираженістю варіабельності АТ та чутливістю барорецепторів.

На наступному етапі проаналізовано, яким чином змінювався добовий профіль АТ залежно від форми ІХС. Нами виявлено, що в процесі дестабілізації ІХС зменшується кількість пацієнтів із прогностично сприятливим профілем АТ – “dipper” та збільшується кількість осіб із прогностично несприятливими профілями АТ. Отримані нами результати збігаються з даними авторів [10], які звертають увагу на суттєво більшу частоту порушень циркадного ритму АТ у підгрупах, що досліджуються в порівнянні як із загальною популяцією, так і з популяцією пацієнтів із неускладненою есенційною гіпертонією, у яких порушення циркадного ритму реєструються з частотою 15-30 %.

Для оцінки впливу ступеня гіпертонічного навантаження на добовий профіль АТ проаналізовані результати ДМАТ у пацієнтів з ІХС, поєднаною з АГ I, II та III стадії. Встановлено, що зі зростанням стадії АГ зменшується частота реєст-

рації добового профілю “dipper” та зростає частота виявлення профілів “non-dipper” та “over-dipper”. Результати досліджень [1, 4] довели, що при підвищеному АТ протягом ночі спостерігають більш виражене ураження органів-мішеней (гіпертрофія міокарда, серцева недостатність, гломерулосклероз та ниркова недостатність, ретинопатія та ін.).

### Висновки

1. Мінімальні середньодобові значення систолічного та діастолічного артеріального тиску серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією виявлені у хворих на Q-інфаркт міокарда.

2. У процесі дестабілізації ішемічної хвороби серця та в міру зростання стадії супутньої артеріальної гіпертензії зменшується частота виявлення прогностично сприятливого профілю артеріального тиску та збільшується частота реєстрації прогностично несприятливих типів добової кривої артеріального тиску.

3. Подальше проведення аналогічних досліджень є актуальним, оскільки це дозволить індивідуалізувати призначення адекватної терапії.

**Перспективи подальших досліджень.** Не викликає сумнівів необхідність продовження пошуку нових підходів до діагностики та лікування ГІМ та АГ, що сприятиме зменшенню смертності та покращанню прогнозу у хворих на ГІМ.

### Література

1. Дзяк Г.В. Суточное мониторирование артериального давления / Г.В.Дзяк, Т.В.Колесник, Ю.Н. Погорелкий // Днепропетровск, 2005. – 200 с.
2. Пульсовое артериальное давление (по данным суточного мониторирования) и структурные изменения миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Е.В. Ощепкова, П.А. Зелвян, М.С. Буниатян [и др.] // Терапевт. арх. – 2002. – № 12. – С. 21-24.
3. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2004. – 83 с.
4. Свищенко Е.П. Артериальная гипертензия: Практическое руководство/ Е.П.Свищенко, В.Н.Коваленко. – К., 2001. – 528 с.
5. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія / Ю.М. Сіренко. – К.: Моріон, 2001. – 176 с.
6. Сміла Н.В. Чи можливо вплинути на прихильність пацієнтів до лікування? / Н.В. Сміла // Ліки України. – 2007, серпень. – С. 24-26.
7. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E.Sorensen, V.M.Gooch [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340 (8828). – P. 1111-1115.
8. Clement D.L. Prognostic value of ambulatory female hypertensive blood pressure: the OVA-study. ESC Congress 2002 in Berlin / D.L.Clement. – Germany, 31 August – 4 September, 2002. – P. 1134-1136.
9. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.
10. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1101-1187.

## ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОЙ РИТМИКИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Т.А. Илашук*

**Резюме.** С целью изучения суточных колебаний артериального давления у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией в зависимости от формы ишемической болезни, обследовано 110 пациентов с использованием суточного мониторирования артериального давления. Установлены особенности суточных изменений артериального давления у больных с острыми формами ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления.

## THE PECULIARITIES OF THE DIURNAL RHYTHMICS OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH ACUTE FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

*Т.О. Илашчук*

**Abstract.** With the purpose of investigating the 24-hour blood pressure fluctuations in patients with acute forms of ischemic heart disease and arterial hypertension dependent on the form of ischemic heart disease, 110 patients have been examined by using of diurnal blood pressure monitoring. The specific characteristics of 24-hour blood pressure changes in patients with acute forms of ischemic heart disease and arterial hypertension have been established.

**Key words:** myocardial infarction, ischemic heart disease, arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.К. Ташук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 153-156

Надійшла до редакції 14.06.2013 року

© Т.О. Илашчук, 2013

УДК 616-005.4-084:616.379-008.64

*А.С. Исаева*

## ПРОГЕСТЕРОН И УРОВЕНЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины»

**Резюме.** В статье исследованы кардиоваскулярные эффекты прогестерона и, прежде всего, его влияние на метаболизм оксида азота у 91 женщины в периоде перименопаузы. Выявлено, что прогестерон оказывает статистически значимое влияние на уровень  $\text{NO}_2$ ,

при этом между уровнем гормона и  $\text{NO}_2+\text{NO}_3$  подобной связи не обнаружено. Также на  $\text{NO}_2$  оказывал влияние уровень общего холестерина и аполипопротеина В.

**Ключевые слова:** прогестерон, женщины, перименопауза, нитраты, нитриты.

**Введение.** В литературе хорошо описаны кардиоваскулярные эффекты эстрогенов. Проблема их влияния на состояние сердечно-сосудистой системы посвящено много работ. При этом значительно менее изучены эффекты прогестерона. Известно, что рецепторы к прогестерону обнаружены как в миокарде, так и в гладких мышцах сосудов [1]. Добавление прогестерона к культуре кардиомиоцитов замедляет их апоптоз [2]. В небольшом количестве исследований показана антиминералкортикоидная активность естественного прогестерона и его синтетического аналога дросперина [3]. Известно, что прогестерон может влиять на метаболизм оксида азота. Так, на-

пример, *in vitro* прогестерон способен изменять процессы реполяризации в миокарде путем модуляции синтеза оксида азота [4]. Тем не менее, в настоящий момент данных о роли естественного прогестерона в метаболизме оксида азота в литературе недостаточно.

**Цель исследования.** Изучить связь между уровнем естественного эндогенного прогестерона, содержанием нитратов/нитритов крови и степенью повреждения миокарда у пациенток в перименопаузе.

**Материал и методы.** Проведено одномоментное исследование с участием 91 пациентки. Основным критерием включения пациенток в

© А.С. Исаева, 2013

исследование было доказательство того, что женщина находится в периоде ранней постменопаузы (уровень ФСГ более 30 МЕ/л; либо имелось отсутствие менструальных циклов или изменение их продолжительности). Все включенные в исследование женщины обратились за консультативной помощью в ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины» накануне назначения гормональной заместительной терапии. Все женщины были обследованы у гинеколога для исключения заболеваний половой сферы и подтверждения диагноза естественной менопаузы.

В исследование не включались пациентки с доказанной ишемической болезнью сердца (ИБС), эндокринными, либо гинекологическими причинами нарушения периодичности и длительности менструаций, острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью III-IV функционального класса, тяжелой артериальной гипертензией, сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, заболеваниями, ограничивающими продолжительность жизни до одного года, длительностью менопаузы более пяти лет, хирургической менопаузой. Стандартное для всех пациенток обследование включало: общее клиническое исследование крови и мочи, биохимическое исследование крови (липидный спектр, сахар крови, креатинин), ультразвуковое исследование сердца, электрокардиографию (ЭКГ).

Содержание ФСГ в сыворотке проводили иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Гонадотропин ИФА-ФСГ производства ООО «Компания Алкор Био» (Российская Федерация). Для диагностики менопаузы использовали уровень ФСГ, превышающий 32 МЕ/л.

Определение метаболита NO – NO<sub>2</sub> в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом при помощи реакции Грисса с 1% раствором сульфамида и 0,1% раствором N-1- нафтилэтилендиаминахлорида. Депротеинизацию образцов плазмы проводили 55мМ ZnSO<sub>4</sub> и 75 мМ NaOH в объемном соотношении 2/5.

Для оценки состояния миокарда использовали ЭКГ индекс миокардиального повреждения (ИМП). Расчет проводили по стандартной ЭКГ, снятой в 12 отведениях после 15 минут отдыха. После измерения длины и высоты показателей QRS комплекса рассчитывалась общая сумма баллов [5].

Тяжесть симптомов климакса оценивали с помощью менопаузального индекса, предложенного Kupperman Н. и соавт. и известного в нашей стране в модификации Уваровой Е.В. Оценка данного показателя проводилась совместно врачом и пациенткой.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной и параметрической статистики медико-биологического профиля с помощью пакета статистических программ Excel for Windows и STATISTICA. Достоверности различий оценивали с помощью критерия Стьюдента (t) для 95 % и 90 % доверительного интервала. При описании результатов регрессионного анализа использованы следующие параметры: b – стандартизованный коэффициент регрессии; B – не стандартизованный регрессионный коэффициент; d – стандартная ошибка; p – уровень достоверности; T – критерий Стьюдента.

Проведение исследования было одобрено Локальной этической комиссией и все обследованные пациентки были проинформированы о цели, задачах и методах исследования и подписали информированное согласие для участия в исследовании.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Средний возраст во всей группе обследованных женщин был 53,8±2,8 лет, гипертоническая болезнь была выявлена у 56 (78,8 %), курили 4 (5,6 %), общий холестерин (ОХС) 5,2±1,1 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) 2,7±0,9 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) 0,9±1,1 ммоль/л, уровень триглицеридов (ТГ) был 1,4±0,6 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) – 29,1±3,1 кг/м<sup>2</sup>. Средняя продолжительность постменопаузы составила 2,9±1,1 лет.

Таблица 1

## Сравнительная характеристика пациенток в группах с различным уровнем прогестерона

Показатели	Группа 1, n=59 (Прогестерон менее 2,3)	Группа 2, n=11 (Прогестерон более 2,3)
Возраст, годы (M±m)	57,28±2,6	52,0±0,74*
САД, мм рт.ст. (M±m)	131,2±1,7	139,3±2,3
ДАД, мм рт.ст. (M±m)	85,7±2,7	89,3±4,5
ЧСС, уд. в мин. (M±m)	70,1±2,1	72,1
ФВ, % (M±m)	54,2±2,9	59,8±0,75
ИМП, баллы (M±m)	8,5±2,7	14,3±1,6*
МИ, баллы (M±m)	34,8±2,7	38,0±1,7

Примітка. \*p<0,05; M±m – среднее значение ± стандартная ошибка среднего значения

Таблиця 2

Показатели, оказывающие влияние на уровень нитритов (NO<sub>2</sub>) у обследованных женщин (результаты пошагового регрессионного анализа)

Показатели	b±d	B±d	T	P
ОХС	-0,29±0,12	-0,21±0,09	-2,3	0,01
Прогестерон	0,25±0,11	0,23±0,12	1,8	0,06
АпоВ	-0,21±0,12	-0,01±0,01	-1,7	0,08
МИ	-0,13±0,12	-0,008±0,007	-1,0	0,2

Таблиця 3

Показатели, оказывающие влияние на уровень нитратов/нитритов (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) у обследованных женщин (результаты пошагового регрессионного анализа)

Показатели	b±d	B±d	T	P
САД	0,36±0,14	0,33±0,13	2,4	0,01
ИМТ	-0,18±0,11	-1,0±0,7	-1,3	0,18
ЧСС	-0,20±0,12	-0,4±0,2	-1,6	0,10
МИ	0,19±0,13	0,3±0,2	1,5	0,13
ИМП	0,22±0,12	0,7±0,4	1,8	0,07
ФСГ	0,19±0,12	0,1±0,1	1,5	0,1
АпоВ	0,12±0,12	0,3±0,3	1,0	0,3

В зависимости от уровня прогестерона пациентки были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациентки, у которых уровень прогестерона был менее 2,3 нг/мл, во 2-ой группе прогестерон был более 2,3 нг/мл.

Группы достоверно не различались по уровню ФСГ. Так, данный показатель в группах 1 и 2 был 33,8±1,2 и 38,3±4,7 мМЕ/л, соответственно,  $p_{1-2} = 0,69$ . При этом средний возраст пациенток в группах достоверно отличался. Так, пациентки в группе 2 были моложе пациенток в группе 1 ( $p=0,01$ ) (табл. 1). При этом показатели систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и электрокардиографического индекса миокардиального повреждения, а также тяжести симптомов менопаузы (менопаузальный индекс (МИ)) в группах 1 и 2 достоверно не отличались.

Выявлено, что у пациенток с более высокими значениями прогестерона ИМП был выше ( $p=0,012$ ).

Сравнение уровней нитритов и суммы нитратов/нитритов в группах показало, что в группе 2 уровень нитритов был достоверно выше, чем в группе 1. Так, NO<sub>2</sub> в группе 1 составил 1,96±0,15 мкмоль/л, тогда как в группе 2 – 1,39±0,13 мкмоль/л ( $p=0,02$ ). При сравнении уровней NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> достоверных различий между группами выявлено не было, но в группе 2 этот показатель был несколько выше. Так, уровень NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> в группах 1 и 2 составил 27,7±3,5 и 21,7±5,1 мкмоль/л ( $p=0,67$ ), соответственно.

Нами проведен регрессионный анализ для выявления тех факторов, которые влияют на уровень нитритов и нитратов/нитритов у обследованных пациенток.

Выявлено, что уровень нитритов зависел от уровня общего холестерина крови. Представленные в таблице 2 данные демонстрируют, что влияние прогестерона и АпоВ на этот показатель достаточно велико и не достигает достоверного значения для 95 % доверительного интервала, но при использовании 90 % доверительного интервала можно говорить о достоверном влиянии прогестерона на уровень нитритов крови.

Выявлено, что уровень нитратов/нитритов крови не был связан с уровнем прогестерона и на этот показатель достоверно оказывали влияние уровень систолического артериального давления. Также была выявлена высокая степень связи этого показателя с ИМП (табл. 3).

Уровень нитратов/нитритов крови является маркером эндотелиальной дисфункции, нарастающей по мере развития репродуктивного старения женщины. В ряде экспериментальных работ показано, что прогестерон может влиять на различные функции клеток сосудистого эндотелия. Так, существование рецепторов к прогестерону показано как в гладкомышечных клетках сосудов, так и в эндотелиальных сосудистых клетках. При этом выявлена способность прогестерона ингибировать рост эндотелиальных клеток *in vitro* [1]. Выявлено, что прогестерон может регулировать калиевые и кальциевые каналы в миокарде.

рде, при этом данный эффект не связан с воздействием на геном и опосредуется через оксид азота [4]. В экспериментальных работах продемонстрирована способность прогестерона вызывать эндотелиальную дисфункцию путем снижения уровня eNOS, а также за счет увеличения потребления оксида азота супероксид анионом [5].

В это же время показано, что эндогенный прогестерон у женщин с сохраненным менструальным циклом повышает уровень eNOS, а эстрадиол снижает его. При этом пероральные контрацептивы значительно уменьшают эффект эндогенного прогестерона [6].

Следует отметить, что данные литературы о влиянии прогестерона на метаболизм оксида азота и уровень его конечных метаболитов очень ограничены и достаточно противоречивы. Как правило, авторы исследуют влияние синтетических прогестинов, входящих в состав гормональной заместительной терапии. В то же время хорошо доказано, что биологические эффекты синтетических прогестинов и естественного прогестерона могут очень сильно отличаться [7]. Целью нашей работы было изучение влияния на нитраты/нитриты крови именно эндогенного природного прогестерона у женщин в перименопаузе. Нами выявлено, что только уровень NO<sub>2</sub>, а не NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> опосредуется уровнем прогестерона. Также на этот показатель (NO<sub>2</sub>) влияют уровень общего холестерина, и близким эффектом к статистической значимости обладает АпоВ. При этом уровень NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> у обследованных пациенток был достоверно связан только с уровнем систолического артериального давления. Таким образом, наши данные подтверждают участие прогестерона в регуляции оксида азота, но, безусловно, необходимы дополнительные исследования в этой области для более глубокого понимания связи между прогестероном и состоянием эндотелия.

#### Выводы

1. У здоровых женщин в периоде перименопаузы прогестерон обладает рядом кардиоваску-

лярных эффектов, включающих его влияние на метаболизм оксида азота. Эффекты прогестерона связаны с NO<sub>2</sub>, тогда как между уровнем гормона и NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> подобной взаимосвязи не было установлено.

2. Достоверное отрицательное влияние на уровень NO<sub>2</sub> было выявлено для уровня общего холестерина и АпоВ, тогда как NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> был достоверно связан только с уровнем систолического артериального давления.

**Перспективы дальнейших исследований:** необходимы дополнительные исследования о связи полученных данных с течением менопаузы и риском развития сердечно-сосудистой патологии. Полученные данные позволяют повысить эффективность оценки кардиоваскулярного риска в женской популяции.

#### Литература

1. Progesterone Regulates Proliferation of Endothelial cells / Cells / F.V. zquez, J.C. Rodremquez-Manzaneque, J.P. Lydon [et al.] // The J. of Biol. Chemistry January. – 1999. – Vol. 22, № 274. – P. 2185-2192.
2. Inhibition of apoptosis by progesterone in cardiomyocytes / S. Morissy, B. Xu, D. Aguilar [et al.] // Aging Cell. – 2010. – Oct. – Vol. 9 (5). – P. 799-809.
3. Progestogens with antimineralocorticoid activity / W. Losert, J. Casals-Stenzel, M. Buse // Arzneimittel-forschung. – 1985. – Vol. 35(2). – P. 459-471.
4. Progesterone regulates cardiac repolarization through a nongenomic pathway: an in vitro patch-clamp and computational modeling study / H. Nakamura, J. Kurokawa, C.X. Bai [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 18, № 116 (25). – P. 2913-2922
5. Effects of progesterone and estrogen on endothelial dysfunction in porcine coronary arteries / M.W. Cox, W. Fu [et al.] // J. Surg. Res. – 2005. – Mar. – Vol. 124 (1). – P. 104-111.
6. Changes in exhaled nitric oxide related to estrogen and progesterone during the menstrual cycle / P.J. Mandhane, S.E. Hanna, M.D. Inman [et al.] // Chest. – 2009. – Nov. – Vol. 136 (5). – P. 1301-1307.
7. Oelkers W. Drospirenone – a new progestogen with antimineralocorticoid activity, resembling natural progesterone / W. Oelkers // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. – 2000. – Dec. – Vol. 5, Suppl 3. – P. 17-24.

### ПРОГЕСТЕРОН ТА РІВЕНЬ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ У ЖІНОК У ПЕРИМЕНОПАУЗИ

*Г.С. Ісаєва*

**Резюме.** У статті досліджуються кардіоваскулярні ефекти прогестерону і, в першу чергу, його вплив на метаболізм оксиду азоту в здорових жінок у періоді перименопаузи. Дослідження проведене за участю 91 пацієнтки, які проходили обстеження перед призначенням ГЗТ. Виявлено, що достовірно ефекти прогестерону пов'язані з NO<sub>2</sub>, тоді як між рівнем гормону і NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub> такого взаємозв'язку не встановлено. Також рівень NO<sub>2</sub> залежав від рівня загального холестерину і АпоВ.

**Ключові слова:** прогестерон, жінки, перименопауза, нітрати, нітриди.

### PROGESTERONE AND THE LEVEL OF NITRIC OXIDE METHABOLITES IN PERIMENOPAUSAL WOMEN

*G.S. Isayeva*

**Abstract.** The cardiovascular effects of progesterone and place in the first its influence on the nitric oxide metabolism in healthy perimenopausal women have been studied in the paper. Ninety one women were enrolled in the study. All of

them underwent an examination before being prescribed hormonal replacement therapy (HRT). It has been demonstrated reliably that the effects of progesterone are associated with NO<sub>2</sub>, whereas, such a correlation between the level of the hormone and NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub> hasn't been established. The level of NO<sub>2</sub> was also dependent upon the level of total cholesterol and ApoB.

**Key words:** progesterone, women, perimenopause, nitrates, nitrites.

SI "The Institute of Therapy Named after L.T. Malaia of Ukraine's NAMS (Kharkiv)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 156-160

Надійшла до редакції 08.05.2013 року

© А.С. Исаева, 2013

УДК 616.12-005.4:616.379-008.64

*І.П. Катеренчук, О.О. Погребняк*

## ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ВАЗОРЕГУЛЮЮЧОЮ ФУНКЦІЄЮ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІЮ ТА ГЕМОДИНАМІЧНИМИ І МЕТАБОЛІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, ПОЄДНАНУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

ВДНЗ „Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

**Резюме.** Визначено особливості вазорегулюючої функції судинного ендотелію та встановлені кореляційні взаємозв'язки між гемодинамічними та метаболічними показниками у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом типу 2. У хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом типу 2 порівняно з хворими без цукрового діабету виявлені достовірно вищі показники вмісту в крові фібрино-

гену, діаметра плечової артерії після декомпресії, а також встановлені прямі кореляційні взаємозв'язки між глікемією натще і МАУ та зворотні кореляційні взаємозв'язки між ЕЗВД, глікемією натще, вмістом у крові глікозильованого гемоглобіну і ліпопротеїнів дуже низької щільності.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, ендотеліальна дисфункція.

**Вступ.** Зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД) зумовлює зростання кількості пацієнтів із ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та зростання захворюваності і смертності від їх ускладнень, однак часто ці ускладнення передують встановленню діагнозу ЦД [9-12]. Серед патогенетичних механізмів розвитку ССЗ розглядається вплив гіперглікемії, дисфункції ендотелію (ДЕ) [2], порушень реологічних властивостей крові, ліпідного обміну, інсулінорезистентності та артеріальної гіпертензії (АГ) [1, 4, 7]. Тому досить важливим є вивчення особливостей ДЕ та виявлення кореляційних взаємозв'язків між ДЕ та показниками ліпідного, вуглеводного обміну, гемодинамічними показниками у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), поєднану з ЦД типу 2.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості вазорегулюючої функції судинного ендотелію та встановити ймовірні кореляційні взаємозв'язки між гемодинамічними та метаболічними показниками у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом типу 2.

**Матеріал і методи.** Обстежено 175 хворих на ІХС: стабільна стенокардія напруги, II-III функціональний клас (ФК), віком від 34 до 87 років, середній вік 61,0±8,0 року, які проходили

стаціонарне лікування в умовах кардіологічних відділень Полтавського обласного клінічного кардіологічного диспансеру та ендокринологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського.

У дослідження не включали хворих на ІХС: нестабільною стенокардією, тяжкими порушеннями серцевого ритму, гемодинамічно значущими вадами серця, гіпертрофічною кардіоміопатією, ЦД типу 1, захворюваннями шлунково-кишкового тракту, гепатобіліарної системи та сечовивідної системи в стадії загострення, печінковою або нирковою недостатністю, онкологічні та інфекційні хворі, а також ті, які були неспроможні підписати інформовану згоду або виконувати протокол дослідження.

Верифікацію діагнозу ІХС здійснювали згідно з Рекомендаціями експертної групи ВООЗ (1999) і Українського товариства кардіологів (2006). ФК стенокардії напруги верифікували згідно з класифікацією Канадської асоціації кардіологів. Діагноз АГ встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2003). Діагноз ЦД типу 2 встановлювали згідно з критеріями ВООЗ (1999), а також критеріями Американської діабетичної асоціації (ADA, 1997 і 2003).

Статистичний аналіз проведено з використанням пакета прикладних програм (ППП) STATISTICA 6.0 for Windows компанії StatSoft Inc. (США) [3, 5, 6, 8,]. Отримані дані розподіляли на дві основні групи: кількісні (числові) та якісні (категоріальні) [3,8]. Достовірність різниці при порівнянні двох груп кількісних даних визначали за параметричним методом – *t*-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок. З метою дослідження взаємозв'язків (наявності, напрямку і сили зв'язків) між двома ознаками проводили кореляційний аналіз: між кількісними (числовими) даними використовували параметричний кореляційний аналіз за Пірсоном, між якісними даними – непараметричний кореляційний аналіз за Спірменом.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Для з'ясування наявності і проведення оцінки кореляційних взаємозв'язків між показниками системної гемодинаміки, метаболічними параметрами та функціональним станом ендотелію при ІХС у хворих на ЦД типу 2 та без нього, обстежені були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли хворі на ІХС, а до другої групи – хворі на ІХС, поєднану з ЦД типу 2.

Серед обстежених було 96 (54,9 %) чоловіків, віком 34-79 років, середній вік 58,8±7,8 року

і 79 (45,1 %) жінок, віком 46-87 років, середній вік 63,7±7,4 року (табл. 1). Дані свідчать, що групи хворих на ІХС та хворих на ІХС, поєднану з ЦД типу 2 були статистично однорідними за статевими і віковими показниками ( $p > 0,05$  в усіх випадках).

Оцінювали показники згортання крові (фібриноген, протромбіновий індекс, толерантність плазми до гепарину, час рекальцифікації), що відображають стан судинної мікроциркуляції, і основні показники ДЕ (мікроальбумінурія (МАУ), діаметр плечової артерії (ДПА), швидкість кровотоку в ПА), які наведені в табл. 2. Так, у групі хворих на ІХС із ЦД рівень фібриногену склав 3,7±0,71 г/л проти 3,2±0,65 г/л у групі хворих на ІХС без ЦД ( $p < 0,05$ ). ДПА через 60 с після декомпресії в групі хворих на ІХС становив 4,33±0,17 мм, а в групі хворих на ІХС із ЦД – 4,14±0,18 мм ( $p < 0,05$ ), відповідно і приріст ДПА – ендотеліозалежна вазодилатація (ЕЗВД) у хворих на ІХС становила 6,4±0,8 %, а у хворих на ІХС із ЦД – 4,0±0,5 % ( $p < 0,05$ ).

Зменшення ЕЗВД у групі хворих на ІХС, поєднану із ЦД, зумовлена наявністю у них не лише загальнопопуляційних чинників атерогенезу (АГ, ожиріння, гіперліпідемія, куріння, малорухомий спосіб життя, спадкова схильність до

Таблиця 1

**Вікова і статева характеристики хворих на ішемічну хворобу серця та хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом типу 2**

Характеристики віку та статі	Групи обстежених осіб		P
	Хворі на ІХС	Хворі на ІХС та ЦД 2 типу	
Всього обстежених	82 (46,9 %)	93 (53,1 %)	
з них чоловіків	48 (59 %)	48 (52 %)	0,354
з них жінок	34 (41 %)	45 (48 %)	0,354
Вік обстежених:			
min – max	46-77	34-87	
M ± s	60,9±7,1	61,2±8,3	0,802

Примітка. M – середнє значення (середнє арифметичне), s – середнє квадратичне (стандартне) відхилення (СКО, SD), p – рівень статистичної значимості

Таблиця 2

**Показники судинної мікроциркуляції і дисфункції ендотелію у хворих на ішемічну хворобу серця та хворих на ішемічну хворобу, поєднану з цукровим діабетом типу 2**

Показники згортання крові та ендотеліальної дисфункції	Хворі на ІХС (n=82)	Хворі на ІХС та ЦД типу 2 (n=93)	P
Фібриноген (г/л)	3,2±0,65	3,7±0,71	0,0048
Протромбіновий індекс (%)	82,7±10,8	84,0±6,4	0,3737
Толерантність плазми до гепарину (хв)	3,6±0,7	3,6±0,5	0,9939
Час рекальцифікації (с)	124,0±21,2	120,8±22,6	0,3701
Мікроальбумінурія (мг/добу)	52,9±14,0	58,6±14,1	0,8662
Вихідний діаметр плечової артерії (мм)	4,07±0,19	3,98±0,21	0,5951
Вихідна швидкість кровотоку в ПА (см/с)	60,9±9,1	57,0±11,9	0,5614
ДПА через 60 с після декомпресії (мм)	4,33±0,17	4,14±0,18	0,0286
ЕЗВД (%)	6,4±0,8	4,0±0,5	0,0122

Таблиця 3

**Матриця кореляційних зв'язків (r) між функціональним станом ендотелію та показниками системної гемодинаміки, обміну речовин і маси тіла при ішемічній хворобі серця у хворих на цукровий діабет типу 2**

Показники системної гемодинаміки, обміну речовин і маси тіла	Показники функціонального стану ендотелію			
	МАУ	ВДПА	ВШКПА	ЕЗВД
Частота діагностування (розповсюдженість) АГ	r=0,09 p=0,6533	r=0,01 p=0,9968	r=0,03 p=0,8893	r=-0,36 p=0,0812
Частота недостатнього зниження АТ вночі (Non-dipper)	r=0,11 p=0,7656	r=0,05 p=0,8124	r=0,10 p=0,7856	r=0,18 p=0,5788
Частота діагностування повторного гострого інфаркту міокарда	r=-0,06 p=0,7794	r=0,13 p=0,5482	r=0,21 p=0,6678	r=-0,21 p=0,5682
Глікемія натще	r=0,50 p=0,0130	r=0,21 p=0,4328	r=0,13 p=0,6788	r=-0,48 p=0,0358
Глікозильований гемоглобін	r=0,62 p=0,1017	r=0,18 p=0,7688	r=0,22 p=0,5438	r=-0,42 p=0,0256
Триацилгліцероли	r=-0,43 p=0,0944	r=0,34 p=0,3456	r=0,19 p=0,4438	r=-0,22 p=0,3126
Ліпопротеїни дуже низької щільності	r=-0,43 p=0,0944	r=0,24 p=0,3858	r=0,21 p=0,4832	r=-0,46 p=0,0126
Індекс атерогенності	r=-0,35 p=0,2059	r=0,32 p=0,3868	r=0,18 p=0,7688	r=0,12 p=0,5516
Індекс маси тіла	r=0,23 p=0,2480	r=0,09 p=0,9654	r=0,11 p=0,7658	r=0,22 p=0,3954

Примітка. МАУ – мікроальбумінурія, ВДПА – вихідний діаметр плечової артерії, ВШКПА – вихідна швидкість кровообігу в плечовій артерії

ІХС), а й специфічних діабетогенних (гіперглікемія, гіперінсулінемія, прискорене тромботворення, МАУ) [2, 4, 7]. Слід також відмітити, що ЕЗВД була нижчою за норму в обох групах хворих.

За іншими показниками, згортання крові та ДЕ групи статистично не відрізнялись. Але при цьому простежується чітка тенденція до збільшення МАУ і зменшення вихідного ДПА та вихідної швидкості кровообігу при ІХС у хворих на ЦД. Проте ці зміни були статистично не вірогідні ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, у хворих на ІХС та хворих на ІХС із ЦД 2-го типу ЕЗВД була нижчою за норму. При цьому у хворих на ІХС, поєднану із ЦД, порівняно з хворими на ІХС без ЦД, спостерігається статистично достовірне підвищення рівня фібриногену ( $p < 0,05$ ), що є передумовою підвищеного тромботворення і порушення судинної мікроциркуляції. У той же час статистично достовірне зменшення ЕЗВД ( $p < 0,05$ ) є незалежним фактором атерогенезу, який сприяє прогресуванню ІХС та розвитку ускладнень. Інші показники мікроциркуляції та ДЕ у них статистично не відрізняються від аналогічних показників у хворих на ІХС без ЦД 2-го типу.

Для з'ясування наявності й оцінки кореляційних взаємозв'язків між показниками функціонального стану ендотелію та гемодинаміки і метаболічними параметрами при ІХС у хворих на ЦД типу 2 досліджені рівні і напрямки кореляції між МАУ, вихідним ДПА, вихідною швидкістю кровообігу та ЕЗВД, з одного боку, і основними

показниками центральної гемодинаміки (частота діагностування (розповсюдженість) АГ, частота недостатнього зниження АТ вночі (Non-dipper), частота діагностування (розповсюдженість) повторного гострого інфаркту міокарда), ліпідного (триацилгліцероли, ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЦ), індекс атерогенності) і вуглеводного (глікемія натще, глікозильований гемоглобін) обмінів, індекс маси тіла, з іншого. Результати оцінювання наведені в табл. 3. Статистично достовірною кореляцією була відмічена між глікемією натще і рівнем МАУ ( $r=0,50$ ,  $p < 0,05$ ), ЕЗВД і глікемією натще ( $r=-0,48$ ,  $p < 0,05$ ), ЕЗВД і глікозильованим гемоглобіном ( $r=-0,42$ ,  $p < 0,05$ ) та ЕЗВД і ЛПДНЦ ( $r=-0,46$ ,  $p < 0,05$ ).

#### Висновки

1. У хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з цукровим діабетом типу 2, виявлені достовірно вищі показники вмісту в крові фібриногену, діаметра плечової артерії після декомпресії та ендотеліозалежна вазодилатація ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих без супутнього цукрового діабету типу 2.

2. Виявлені кореляційні взаємозв'язки помірної сили між глікемією натще і мікроальбумінурією у хворих на ЦД типу 2 свідчать про негативний вплив порушень вуглеводного обміну, спричинених цукровим діабетом 2-го типу, на дисфункцію ендотелію.

3. Виявлені негативні кореляційні взаємозв'язки помірної сили між ендотеліозалежною вазодилатацією та глікемією натще, глікозильованим гемоглобіном і ліпопротеїнами дуже низь-



кої щільності, дають підстави припустити думку про участь гіперглікемії та гіперліпідемії в розвитку ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця, поєднаній з цукровим діабетом 2-го типу.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є вивчення коморбідних станів, асоційованих з ІХС (гіперурикемія, подагра, хронічна хвороба нирок та ін.), їх вплив на порушення функцій ендотелію та кардіоваскулярний ризик і, на цій підставі, розробка і впровадження профілактичних заходів та лікування за допомогою медикаментозних засобів, які зменшують ступінь кардіоваскулярного ризику.

#### Література

1. Александров А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения / А.А. Александров, И.З. Бондаренко, С.С. Кухаренко // Сахарный диабет. – 2005. – № 3. – С. 34-38.
2. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С.В. Билецкий, С.С. Билецкий // Внутр. мед. – 2008. – № 2 (8). – С. 36-41.
3. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. 2-е изд. / В. Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.
4. Кравчун Н.А. Сахарный диабет 2-го типа: скрининг и факторы риска [Монография] / Н.А. Кравчун,

- А.В. Казаков, Ю.И. Караченцев. – Харьков: Новое слово, 2010. – 256 с.
5. Лопач С.Н. Статистика в науке и бизнесе / С.Н. Лопач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2002. – 640 с.
  6. Лопач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лопач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2001. – 408 с.
  7. Майоров А.Ю. Сахарный диабет 2-го типа [Монография] / А.Ю. Майоров, Е.В. Суркова. – М., 2008. – 76 с.
  8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
  9. Шестакова М.В. Метаболический синдром как предвестник развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний / М.В. Шестакова, С.А. Бутрова, О.Ю. Сухарева // Терапевт. арх. – 2007. – Т. 79, № 10. – С. 5-8.
  10. Ярек-Мартьянова И.Р. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом / М.В. Шестакова, И.Р. Ярек-Мартьянова // Кардиосоматика. – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 46-50.
  11. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes / F.B. Hu, M.J. Stampfer, S.M. Haffner [et al.] // Diabet Care. – 2002. – Vol. 25, № 7. – P. 1129-1134.
  12. Harris M.I. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues / M.I. Harris // Diabet Care. – 1993. – Vol. 16, № 4. – P. 642-652.

## ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИЕЙ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИМИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

*И.П. Катеренчук, Е.А. Погребняк*

**Резюме.** Изучены особенности вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия и установлены корреляционные взаимосвязи между гемодинамическими и метаболическими показателями у больных ишемической болезнью сердца, сочетающейся с сахарным диабетом типа 2. У больных ишемической болезнью сердца, сочетающейся с сахарным диабетом типа 2 в сравнении с больными без сахарного диабета выявлены достоверно выше показатели фибриногена, диаметра плечевой артерии после декомпрессии, а также установлены прямые корреляционные взаимосвязи между гликемией натощак и микроальбуминурией та обратные взаимосвязи между эндотелийзависимой вазодилатацией, гликемией натощак, гликозилированным гемоглобином и липопротеидами очень низкой плотности.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция.

## THE FEATURES OF INTERACTIONS BETWEEN THE VASOREGULATING FUNCTION OF THE VASCULAR ENDOTHELIUM AND HAEMODYNAMIC AND METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE ASSOCIATED WITH TYPE II DIABETES MELLITUS

*I.P. Katerenchuk, E.A. Pogrebniak*

**Abstract.** The features of the vasoregulating function of the vascular endothelium have been determined and correlations between haemodynamic and metabolic indices have been established in patients with coronary heart disease associated with type II diabetes mellitus. In patients with coronary heart disease associated with type II diabetes mellitus in comparison with patients without an association with diabetes mellitus significantly higher indices of the content of the blood fibrinogen the diameter of the brachial artery (after decompression) were observed. Direct correlations between fasting glycemia and microalbuminuria and reverse correlations with the endothelial dependent vasodilatation (EDVA), fasting glucemia, the blood content of glycosylated hemoglobin and very low density lipoproteins have been found.

**Key words:** coronary heart disease, diabetes mellitus, endothelial dysfunction

HSEI "Ukrainian Medical Dental Academy" (Poltava)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 160-163

Надійшла до редакції 10.06.2013 року

УДК 616-085:616.12-008.318

Л.О. М'якінькова

## ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИАРИТМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

ВДНЗ „Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

**Резюме.** Антиаритмічні препарати застосовують для лікування та запобігання розвитку аритмій. У клінічній практиці вони можуть стати джерелом розвитку

нової аритмії. Статтю присвячено аналізу ефективності та безпечності основних антиаритмічних препаратів.

**Ключові слова:** антиаритмічні препарати, аритмогенна дія.

**Вступ.** Застосування антиаритмічних препаратів (ААП) у клінічній практиці зумовлене необхідністю зниження наявних та запобігання виникненню нових, прогностично несприятливих аритмій і аритмій, що погано переносяться хворими [1, 3]. Між тим, препарати, котрі покликані запобігати аритмії, на практиці, можуть стати причиною нових аритмій, або збільшення кількості тих, що спостерігалися раніше [4, 7]. Подібний вплив ААП відомий як «проаритмогенна дія». Механізми розвитку проаритмогенної дії ААП потребують уточнення, адже відомо, що частіше вона має місце у хворих з тяжкими аритміями та вираженим структурним ураженням міокарда [10, 13, 17]. На нашу думку, аритмогенна дія ААП може бути визначена як прямий результат непередбачуваного електрофізіологічного ефекту лікарського препарату на клітини провідної системи серця і міокарда [10].

Аритмогенний ефект ААП проявляється посиленням або виникненням брадикардії, порушенням провідності, надшлуночкових та шлуночкових порушень ритму, у тому числі шлуночкової тахікардії з подовженням інтервалу QT, фібриляції шлуночків, асистолії [5, 8, 11, 12].

Відповідно до класифікації Podrid P.J. (1989) [13], типи проаритмогенної дії поділяються на:

I. Погіршення перебігу існуючої аритмії:

- збільшення числа шлуночкових екстрасистол (ШЕ), поява ШЕ або коротких епізодів шлуночкової тахікардії (ШТ);
- перехід коротких епізодів ШТ у тривалі;
- збільшення частоти тривалих епізодів ШТ або надшлуночкової тахікардії (ТК);
- збільшення тривалості стійкої ШТ або надшлуночкової ТК;
- поява аритмій, резистентних до лікування ААП.

II. Поява нових аритмій:

- надшлуночкових;
- поліморфних ШТ;
- ШТ за типом «torsade de pointes»;
- фібриляції шлуночків (ФШ).

III. Розвиток брадиаритмій:

синусової брадикардії, зупинки синусового вузла (СВ), синоатріальної (СА)-блокади; атріовентрикулярної (АВ)-блокади.

Одним із найбільш загрозливих проаритмогенних ефектів ААП є виникнення шлуночкової

тахікардії «torsade de pointes» [14]. Електрокардіографічними показниками, що запобігають появі ШТ типу «torsade de pointes», як наслідку проаритмогенної дії препаратів? є:

- тривалість інтервалу QT > 600 мс;
- збільшення інтервалу TU, наявність T-alternans (зміна конфігурації та амплітуди зубця T);
- зміна конфігурації інтервалу TU в постекстрасистолічному комплексі;
- наявність «маленьких піруетів» [13].

Стандартним методом діагностики ефективності та безпеки застосування ААП є добовий моніторинг електрокардіограми (ЕКГ). Критеріями для визначення проаритмогенної дії препаратів при лікуванні шлуночкових порушень ритму серця, за даними добового моніторингу ЕКГ, є:

- збільшення добової кількості ШЕ  $\geq 4$  рази;
- збільшення числа парних екстрасистол (ЕС) та епізодів нестійкої ШТ  $\geq 10$  разів;
- поява нової, не зареєстрованої до того стійкої ШТ або ШТ нової форми;
- збільшення частоти шлуночкових скорочень наявної ШТ  $\geq 10$  % [4, 6].

У сучасній медичній практиці застосовують чотири класи антиаритмічних препаратів (за V. Williams, 1970), а також аденозин, серцеві глікозиди та препарати магнію [9, 15, 18, 19]. З огляду на це виникає питання щодо визначення дії препарату, враховуючи його електрофізіологічні ефекти.

Клас IA. Один із препаратів цієї групи, котрий призначають найчастіше – новокаїнамід (прокаїнамід). Препарат підвищує поріг ФШ, пригнічує активність синусового вузла та інших – «вислизючих» водіїв ритму [3, 9]. Таким чином, препарат пригнічує аритмії, викликані підвищеним автоматизмом нормальних або патологічних водіїв ритму. Застосування новокаїнамиду збільшує інтервали PQ та QT без зміни тривалості комплексу QRS. Показаннями до застосування препарату є тривала ШТ, шлуночкова ЕС високих градацій за Laun, надшлуночкові порушення ритму при синдромі Вольфа-Паркінсона-Уайта (WPW) [3, 17]. Відповідно до сучасних рекомендацій, препарат не можна застосовувати для купірування пароксизмів фібриляції передсердь (ФП), особливо на догоспітальному етапі; протипоказанням до його призначення є ШТ типу

«torsade de pointes», атріовентрикулярна (AV)-блокада II, III ступеня, гострий період інфаркту міокарда (ІМ) [20]. Застосування новокаїнамідів може викликати артеріальну гіпотензію, тому при його введенні рекомендовано проводити моніторинг артеріального тиску та одночасно вводити мезатон. Ознакою підвищеної чутливості до новокаїнамідів може стати гостра слабкість, у разі чого застосування препарату потрібно припинити [3, 9, 17].

Сучасні рекомендації щодо застосування дизопірамідів (ритмілену) включають тахікардії (ТК) при синдромі WPW, суправентрикулярні ТК, ФП, шлуночкову ЕС. Препарат протипоказаний при синдромі слабкості синусового вузла (ССВ), синдромі подовженого QT, AV-блокаді II, III ступеня, декомпенсованій серцевій недостатності (СН), кардіогенному шоку. Побічними діями препарату можуть бути: гіпотонія, втрата свідомості, зупинка дихання. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) препарат може викликати коронарний спазм та збільшення потреби міокарда в кисні. Ознакою аритмогенної дії дизопірамідів може стати поява нових або збільшенні кількості наявних ШЕ [4, 9, 20].

Клас ІВ. Найбільш вживаним препаратом цієї групи є лідокаїн. Показанням до застосування препарату є купірування ШЕ при ІМ, дигіталісній інтоксикації, ШТ, ФШ. При надшлуночкових порушеннях ритму серця препарат протипоказаний у зв'язку з його спроможністю збільшувати частоту шлуночкових скорочень. Препарат краще не застосовувати при недиференційованій тахікардії з широкими комплексами QRS. У хворих на ІМ препарат може викликати асистолію за рахунок пригнічення функції СВ, тому з метою профілактики шлуночкових порушень ритму серця лідокаїн не призначають. Побічними ефектами препарату можуть стати неврологічні порушення – парестезії, тремор, головний біль, судоми. Висока алергенність препарату зумовлена метаболітом – хіноліном. У зв'язку з чим перше застосування препарату рекомендовано проводити після скарифікаційної проби на чутливість [3, 17, 20].

Мексилетин пригнічує швидкий натрієвий потік іонів, має мембраностабілізуючу, анальгезуючу дію. Дія препарату є подібною до лідокаїну (застосовується при шлуночкових порушеннях ритму), а побічні ефекти є значно ширшими. Сьогодні препарат не рекомендують для тривалого застосування через вірогідність (що становить 40 %) виникнення різних побічних ефектів: неврологічних розладів, порушень шлунково-кишкового тракту, серцево-судинних ускладнень [17, 20].

Клас ІС. Пропафенон пригнічує деполяризацію мембран кардіоміоцитів, має легкий анестезуючий та β-блокуючий ефекти. Це відносно безпечний препарат, котрий застосовують для купірування та профілактики надшлуночкових та шлуночкових порушень ритму серця. Рекомендований Європейською асоціацією кардіологів для

профілактики пароксизмів ФП. При синдромі преекзитації, пропафенон збільшує рефрактерність додаткового шляху проведення, пригнічує провідність в антероградному та ретроградному напрямках, ефективний для профілактики пароксизмів ТК [5, 19, 21].

Препарат протипоказаний при синусовій брадикардії, синдромі ССВ, AV-блокаді II, III ступеня, хворим на ІХС та зниженою фракцією викиду серця через негативну інотропну дію. Несприятливі гемодинамічні ефекти препарату пов'язані зі збільшенням тиску в легеневій артерії та правому шлуночку, що обмежує його застосування в осіб з бронхообструктивними захворюваннями. Застереженням до застосування пропафенону є збільшення інтервалу QT. Проаритмогенна дія проявляється генерацією тріпотіння передсердь, AV-дисоціацією, надшлуночковою ТК та ін. Серед некардіальних побічних ефектів трапляються нервово-психічні (порушення сну, пам'яті, запаморочення, психоз), шлунково-кишкові, розлади кровотворення, нефротичний синдром [5, 19, 21].

Етмозин впливає переважно на шлуночкову аритмію, й на сьогодні застосовується дуже рідко тому, що має високу аритмогенну активність. Етацин – єдиний ААП, котрий не уповільнює серцевого ритму. Призначається при ШЕ в осіб із брадикардією. Ефективний при надшлуночкових і шлуночкових порушеннях ритму серця, рефрактерних до інших ААП. Препарат протипоказаний при AV-блокаді II, III ступеня, синдромі ССВ, ІМ, кардіогенному шоку. Серед побічних ефектів виділяють розвиток гіпервентиляції, бронхоспазм, зупинку дихання, загострення ІХС з розвитком ІМ [7, 8, 17].

ААП І класу є «чистими» антиаритміками. В умовах ішемії порушується робота  $K^+$ - $Na^+$  насоса, як наслідок, відновлення трансмембранного потенціалу спокою кардіоміоцитів. Застосування ААП І класу збільшує іонний дисбаланс клітин міокарда, що може провокувати виникнення аритмії. За виключенням лідокаїну та мексилетину, збільшують інтервал QT та не використовуються при шлуночкової ТК «torsade de pointes». Всі препарати І класу не можна використовувати тривало з огляду на їх високу аритмогенну активність та здатність збільшувати ризик смерті пацієнта з органічним ураженням серця [8, 17, 20].

Клас ІІ (бета-адреноблокатори). Антиаритмічна дія β-адреноблокаторів полягає у пригніченні збудливості і провідності в пейсмейкерах (СА-, AV-вузол) та ектопічної активності в міокарді шлуночків. Позитивні патогенетичні ефекти β-адреноблокаторів реалізуються за рахунок зменшення адренергічного впливу, стабілізації клітинних мембран та антиішемічної дії. Показані практично при усіх надшлуночкових ТК, ШЕ, дигіталісній інтоксикації, синдромі подовженого QT, WPW-синдромі за виключенням антидромної ТК, гіперкатехоламіемії. У хворих, що перенесли інфаркт міокарда, знижують ризик ФШ та рап-

тової смерті. Покращують виживаність хворих на СН [10, 11].

$\beta$ -адреноблокатори протипоказані при AV-блокаді II, III ступеня, синдромі ССВ, гострій лівошлуночкової недостатності, кардіогенному шоку, обструктивних захворюваннях легень, брадикардії, гіпотензії. Комбінація  $\beta$ -адреноблокаторів з іншими ААП, особливо I класу може викликати шлуночкову бігемінію, подовження інтервалу QT, розвиток синкопального стану. Парентеральні форми  $\beta$ -блокаторів потребують повільного, дробового уведення [13, 16, 17].

Клас III. Основним препаратом цього класу є аміодарон. Найбільш ефективний ААП, котрий має ефекти усіх чотирьох класів, і може бути застосований без ризику в пацієнтів з органічними захворюваннями серця. Антиаритмічна дія препарату зумовлена впливом на іонні канали натрію та кальцію, інгибуванням  $\alpha$ -,  $\beta$ -адренорецепторів, зниженням порогу фібриляції в міокарді шлуночків [2, 16]. Препарат високоефективний при ШТ та ФШ, збільшує тривалість рефрактерного періоду в провідниковій системі та додаткових шляхах проведення при синдромі WPW, що уможливує його застосування як при ортодромній, так й антидромній ТК [21, 22]. Препарат застосовують для тривалої терапії. При пароксизмі ФП подовжує рефрактерний період у передсердях, відновлюючи синусовий ритм. При персистувальній формі ФП ефективніше запобігає появі рецидивів, ніж пропafenон та соталол [19, 23, 25].

Аміодарон протипоказаний при AV-блокаді II, III ступеня, синдромі ССВ, брадикардії, гіпокаліємії, подовженні інтервалу QT. Аритмогенна дія препарату пов'язана з подовженням інтервалу QT. Дуже рідко препарат може викликати піруетахікардію. Препарат не взаємодіє з лідокаїном. При застосуванні з іншими ААП можлива кумуляція аритмогенних ефектів. Для уникнення розвитку некардіальних побічних ефектів (пневмоніту, фіброзу легень, фотосенсибілізації, ураження шлунково-кишкового тракту, щитоподібної залози та нервової системи) призначають низьку підтримуючу дозу препарату [6, 15, 19].

Дофетилід та ібутилід за антиаритмічною дією та побічними ефектами схожі на аміодарон [19, 20].

Соталол належить до групи  $\beta$ -адреноблокаторів, а за антиаритмогенною дією – до III класу ААП. Показаннями до застосування є профілактика пароксизмів ФП, ШЕ, ШТ, тахікардія у хворих на тиреотоксикоз. Протипоказаннями до застосування препарату є AV-блокади II, III ступеня, синдром ССВ, брадикардія, гіпокаліємія, подовження інтервалу QT, обструктивні захворювання легень, важка СН, кардіогенний шок. Побічною дією соталолу є подовження інтервалу QT та пов'язана з ним піруетахікардія. На тлі припинення застосування препарату можуть виникати шлуночкові аритмії. З огляду на аритмогенну дію соталол є несумісним з більшістю ААП [19].

Дронедарон – новий ААП III класу, подібний за структурою та механізмом дії до аміодарону, проте, він не містить йоду. Препарат інгібує натрієві, калієві та кальцієві канали, має антиадренергічну дію. Проводилося дослідження протирецидивної ефективності препарату в осіб із ФП у порівнянні з аміодароном [19, 24]. Дронедарон має менше несприятливих ефектів з боку щитоподібної залози, нервової системи, шкіри та органів зору, але за своєю ефективністю поступається аміодарону [26, 27]. Препарат дозволено використовувати з протирецидивною метою в осіб із персистувальною формою ФП без структурних захворювань серця та в стабільних пацієнтів із серцевою патологією. Протипоказаннями для призначення дронедарону є симптомна СН [28, 29, 30].

Клас IV (антагоністи кальцію). Антиаритмічна дія антагоністів кальцію полягає в блокаді повільних кальцієвих каналів SA- та AV-вузлів, що пригнічує автоматизм і провідність пейсмейкерів, уповільнює синусовий ритм, збільшує інтервал PQ, знижує частоту шлуночкових скорочень при надшлуночкових аритміях [3, 8].

Як ААП використовують препарати верапамілу і дилтіазему. Верапаміл ефективний переважно при надшлуночкових пароксизмальних ТК. При ФП уповільнює AV-проведення, зменшуючи частоту скорочень шлуночків. Ефективний при розвитку пароксизмальної надшлуночкової ТК [17]. При WPW-синдромі препарат не впливає на проведення додатковими шляхами, уповільнює AV-проведення, що може викликати парадоксальне збільшення збудження шлуночків через додаткові шляхи. При ШТ є клінічно неефективним [11]. При ІМ може бути застосований тільки за наявності протипоказань до призначення  $\beta$ -адреноблокаторів, проте, з обережністю, з огляду на зниження артеріального тиску та скоротливості міокарда. У комбінації з  $\beta$ -блокаторами підсилює брадикардичний та AV-блокуючий ефекти. Протипоказаннями до призначення верапамілу є AV-блокади II, III ступеня, синдром ССВ, брадикардія, гіпотензія, гостра лівошлуночкова недостатність [13].

Дилтіазем блокує повільні кальцієві канали, не впливає на провідність СВ, уповільнює проведення AV-з'єднанням. Клінічні ефекти подібні до верапамілу. Препарат призначають особам із гіпертиреозом для лікування надшлуночкових і шлуночкових аритмій [18].

Препарати магнію. Магній регулює внутрішньоклітинний баланс калію, є медіатором функціонування  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -азної помпи та кофактором енергетичних процесів клітини. Дефіцит іонів  $\text{Mg}^{2+}$  асоційований із збільшенням частоти серцевих скорочень (ЧСС), уповільненням AV-та внутрішньошлуночкової провідності, порушенням реполяризації шлуночків. У хворих з гіпомагніємією може виникати ШЕ, ШТ, ФШ. З огляду на вищесказане, уведення іонів магнію оптимізує лікування аритмій. Уведення іонів  $\text{Mg}^{2+}$  є ефективним при аритмії «torsade de pointes»,

збільшенні інтервалу QT, інтоксикації препаратами наперстянки. Ефективність препаратів магнію при ПТ, ШТ або ФШ є значно меншою [9]. У хворих на ІХС препарати магнію справляють не лише антиаритмічну, а й коронаролітичну, кардіопротекторну дію. Побічні дії спостерігаються у разі швидкого внутрішньовенного уведення 20% розчину сульфату магнію (брадикардія, пригнічення дихання) [13].

Аденозин. При внутрішньовенному уведенні аденозин тимчасово блокує проведення імпульсів через AV-з'єднання, таким чином, перериває механізм re-entry при пароксизмах надшлуночкової та AV-вузлової ТК. Протипоказаний препарат хворим із подовженням інтервалу QT [3]. У хворих з синдромом WPW аденозин збільшує провідність додаткового шляху проведення за рахунок пригнічення основного шляху, не застосовують його при фібриляції або тріпотінні передсердь, антидромній ТК [11]. Застосування великих доз препарату викликає зниження периферичного кровотоку, гіпотензію, а у хворих на ІМ – «синдром обкрадання» коронарних судин. Аритмогенні ефекти препарату – ШТ, ФШ. Проявами побічної дії препарату є запаморочення, порушення психіки. Великі дози аденозину можуть викликати асистолію [10].

Серцеві глікозиди. Антиаритмічна дія дигоксину пов'язана зі зменшенням швидкості проведення AV-з'єднанням та збільшенням його ефективного рефрактерного періоду. Застосування при надшлуночкових тахіаритміях (ФП, ТП) викликає зменшення частоти шлуночкових скорочень, а зниження провідності AV-з'єднанням сприяє перериванню механізмів re-entry й відновленню синусового ритму [20]. Проте сучасні рекомендації не передбачають його призначення для відновлення СР. При ФП, ТП дигоксин призначають з метою зниження ЧСС у пацієнтів із систолічною дисфункцією міокарда, у комбінації з  $\beta$ -блокаторами або антагоністами кальцію. В осіб із WPW-синдромом дигоксин збільшує провідність додатковим шляхом, що може викликати розвиток пароксизму ШТ, ФШ [13].

Дигоксин збільшує скоротливу здатність міокарда, чим підвищує потребу міокарда в кисні. Препарат протипоказаний при гіпертрофічній кардіоміопатії з обструкцією виносного тракту, мітральному стенозі, ІМ, ШТ, легеневому серці. Уповільнення AV-проведення дигоксином є протипоказанням для застосування препарату у хворих із синдромом ССВ, високоступеневою AV-блокадою, WPW-синдромом. Гіпокаліємія сприяє розвитку інтоксикації серцевими глікозидами в осіб із застійною СН. Призначення дигоксину потребує контролю електролітів, ЕКГ-моніторингу ST-T та інтервалу QT. Серцеві глікозиди можуть спровокувати виникнення будь-яких аритмій, у тому числі декількох у одного хворого [19].

Впливаючи на електрофізіологічні властивості міокарда, ААП можуть мати як позитивні, так

і негативні ефекти. Таким чином, оцінка механізму виникнення аритмій, ступеня їхньої тяжкості та потенційної небезпечності для життя пацієнта допомагають у визначенні тактики антиаритмічного лікування. Препарати першого класу за своєю дією є радше симптоматичними, а отже, не справляють сприятливої дії на етіологію аритмій – їх застосовують переважно в пацієнтів без структурних уражень серця. Препарати групи  $\beta$ -адреноблокаторів ефективні при тривалому лікуванні тахікардії, зумовленої кардіальними та некардіальними причинами. Їх призначення знижує аритмічну та загальну смертність хворих на ішемічну хворобу серця, інфаркт міокарда, серцеву недостатність. Антагоністи кальцію вважають препаратами вибору для купірування пароксизмів надшлуночкових тахікардій. Аналізуючи загальну ефективність, спектр антиаритмічної активності та безпечності ААП, можна зробити висновки, що аміодарон є найбільш сприятливим препаратом вибору для купірування загрозливих для життя аритмій в осіб з ішемічною хворобою серця, інфарктом міокарда, серцевою недостатністю, WPW-синдромом [15]. З огляду на його відносну безпечність, препарат можна застосовувати в комбінації з  $\beta$ -адреноблокаторами, серцевими глікозидами, лідокаїном [18].

#### Література

1. Амбулаторне моніторування ЕКГ. Сучасні технології, діагностичні можливості, показання: Метод. посібник / [В.О. Бобров, О.Й. Жарінов, В.О. Куць та ін.]. – Львів: Медицина світу, 2004. – 68 с.
2. Безюк Н.Н. Как использовать кордарон с максимальной эффективностью? Практические рекомендации для врачей / Н.Н. Безюк // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 3 (35). – С. 17-24.
3. Денисюк В.И. Лечение аритмий: пути повышения эффективности и безопасности антиаритмических препаратов / В.И. Денисюк, Г.В. Дзяк, В.М. Мороз. – Винница: ГП ГКФ, 2005. – 640 с.
4. Діагностика та лікування екстрасистолії і парасистолії: Рекомендації Асоціації кардіологів України / [За ред. В.М. Коваленка]. – К., 2011. – 28с.
5. Зинченко Ю.В. Проаритмогенное действие пропранолола у больных с трепетанием предсердий [Електронний ресурс] / Ю.В. Зинченко // Електронна версія Укр. кардіол. ж. – 2010. – № 1. – Режим доступу: <http://www.ukrcardiol.org/journal.php/article/452>
6. Киношенко Е.И. Кордарон при пароксизмальных тахикардиях: когда? зачем? сколько? / Е.И. Киношенко, В.В. Никонов // Мед. неотложных состояний. – 2007. – № 6 (13). – С. 80-83.
7. Коркушко О.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения антиаритмических средств при лечении и профилактике пароксизмальной фибрилляции предсердий / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневецкая, В.Б. Шатило // Ж. практ. лікаря. – 2002. – № 2. – С. 200-205.
8. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Нарушения сердечного ритма и проводимости: Руководство для врачей / М.С. Кушаковский. – СПб.: Фолиант, 2004. – 672 с.
9. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В.И. Метелица. – М.: Мед. практика, 1996. – 778 с.
10. М'якінькова М.І. Диференційна діагностика аритмій: Навчальний посібник / М.І. М'якінькова, О.М. Захарченко, Л.О. М'якінькова. – Полтава: Полтавський літератор, 2005. – 112 с.

11. Нарушения сердечного ритма и проводимости: Руководство для врачей / [Под ред. В.Н. Коваленко и О.С. Сычева]. – К., 2009. – 654 с.
12. Недоступ А. Лечение нарушений ритма сердца кордароном. Ответы на актуальные вопросы / А. Недоступ, О. Благова // Врач. – 2005. – № 8. – С. 20-27.
13. Никонов В.В. Осложнения антиаритмической терапии / В.В. Никонов, Е.И. Киношенко, Т.И. Грушко // Мед. неотложных состояний. – 2009. – № 1 (20). – С. 9-18.
14. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 526 с.
15. Руденко В.Г. Клиническое применение кордарона / В.Г. Руденко // Мед. неотложных состояний. – 2007. – № 4. – С. 80-82.
16. Руководство по кардиологии / [Под ред. В.Н. Коваленко]. – К.: Морион, 2008. – 1424 с.
17. Руководство по нарушениям ритма сердца / [Под ред. Е.И. Чазова и С.П. Голицына]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 414 с.
18. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / [За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая]. – К.: МОПІОН, 2011. – 408 с.
19. Сычов О.С. Руководство Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий / О.С. Сычов // Therapia (Укр. мед. вісник). – 2007. – № 2 (12). – С. 5-12.
20. Фомина И.Г. Нарушения сердечного ритма / И.Г. Фомина. – М.: Издательский дом "Русский врач", 2003. – 192 с.
21. Эффективность лечения пароксизмальной фибрилляции предсердий препаратами пропafenона и амиодарона / Н.Н. Исакова, Ю.В. Кулаков, А.М. Кононова [и др.] // Рос. кардиол. ж. – 2006. – № 3. – С. 58-62.
22. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society / V. Fuster, L.E. Rydén, D.S. Cannom [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114, № 7. – P. 257-354.
23. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary. a report of the American college of cardiology/ American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society / C. Blomström-Lundqvist, M.M. Scheinman, E.M. Aliot [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42, № 8. – P. 1493-1531.
24. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter / S.J. Connolly, H.J. Crijns, C. Torp-Pedersen [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 120, № 13. – P. 1174-1180.
25. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation / J.P. Piccini, V. Hasselblad, E.D. Peterson [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54, № 12. – P. 1089-1095.
26. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter / B.N. Singh, S.J. Connolly, H.J. Crijns [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357, № 10. – P. 987-999.
27. Dronedarone in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA / S.H. Hohnloser, H. Crijns, M. van Eickels [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31, № 14. – P. 1717-1721.
28. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation / S.H. Hohnloser, H. Crijns, M. van Eickels [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360, № 7. – P. 668-678.
29. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure / L. Køber, C. Torp-Pedersen, McMurray [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, № 25. – P. 2678-2687.
30. Nieuwlaat R. Effect of dronedarone in patients with permanent atrial fibrillation during the ATHENA study / R. Nieuwlaat, S.H. Hohnloser, S.J. Connolly // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32, № 5. – P. 618-618.

## ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

*Л.А. Мьякинкова*

**Резюме.** Антиаритмические препараты используют для лечения и предупреждения аритмий. В клинической практике они могут стать источником развития новой аритмии. Статья посвящена анализу эффективности и безопасности основных антиаритмических препаратов.

**Ключевые слова:** антиаритмические препараты, аритмогенные эффекты.

## ANTIARRHYTHMIC DRUGS: PECULIARITIES OF USAGE

*L.O. Miakinkova*

**Abstract.** Antiarrhythmics are used for the treatment and prevention of arrhythmias. In clinical practice, they can become a source of the development of new arrhythmias. The paper deals with an analysis of the efficacy and safety of major antiarrhythmic drugs.

**Key words:** antiarrhythmics, arrhythmogenic effect.

HSEE "Ukrainian Medical Stomatological Academy" (Poltava)

Рецензент – проф. О.С. Полянська

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 164-168

Надійшла до редакції 29.04.2013 року

УДК 616.1-084:616.379-008.64

*А.О. Несен, В.А. Чернишов, О.Б. Тверетінов, М.М. Грунченко, В.Л. Шкапо, О.В. Чирва***ПРОВЕДЕННЯ РУТИННОЇ ОЦІНКИ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ  
ТА РОЗРАХУНКУ ІНДЕКСУ CHARLSON ПРИ  
ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ І КОМОРБІДНОСТІ**

ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України", м. Харків

**Резюме.** Сьогодні фахівцями в усьому світі визнано факт того, що коморбідність і мультиморбідність – кардинальні проблеми сучасної медицини. Коморбідність і мультикоморбідність можуть істотно впливати на діагностику та лікування.

**Мета дослідження.** Проведення на індивідуальному рівні рутинної оцінки кардіоваскулярного ризику та розрахунку індексу Charlson при цукровому діабеті та коморбідності.

Своєчасно проведений розрахунок Charlson index – comorbidity score з урахуванням кардіоваскулярного ризику дає можливість на практиці застосовувати інтегральний (мультидисциплінарний) терапевтичний підхід і переконливо аргументує важливість і необхідність на індиві-

дуальному рівні обліку коморбідності в осіб підвищеного кардіоваскулярного ризику для прогнозування виживаності та визначення ефективної терапевтичної стратегії, спрямованої на модифікацію всіх потенційних факторів ризику та неприпустимість поліпрагмазії.

ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України" приступив до початкового етапу проведення популяційного дослідження поширеності коморбідності серед стаціонарних пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику. Планується проведення стандартизації отриманих даних відповідно до світової стандартизації досліджень коморбідних патологій.

**Ключові слова:** коморбідність, індекс Чарлсона, кардіоваскулярний ризик, цукровий діабет.

**Вступ.** Сьогодні медичні фахівці в усьому світі визнають, що коморбідність (comorbidity) чи "мультикоморбідність" (multicomorbidity) – як співіснування двох і більше захворювань (транснозологічна), або синдромів (транссиндромальна) патогенетично взаємопов'язаних між собою – реальна найскладніша проблема сучасної медицини [1-3, 4-7, 9-11].

Спеціалісти визнають, що перебіг цукрового діабету (ЦД) практично завжди ускладнюється коморбідністю чи мультикоморбідністю. Підвищений рівень загального холестеролу (ЗХС) у крові і гіперліпопротеїнемія (ГЛП) є основними чинниками ризику (ЧР) розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), ішемічного інсульту, атеросклерозу. Досліджено, що поєднання ЦД та гіпертонічної хвороби (ГХ) надзвичайно швидко зумовлює розвиток ускладнень стосовно судин нирок, а також великих судин серця, мозку, периферійних судин нижніх кінцівок. Поєднання ЦД та ГХ у одного хворого в декілька разів підвищує ризик розвитку ІХС, інсульту та в десятки разів – повної втрати зору, уремії, гангрени нижніх кінцівок та ін. Агентом таких тяжких наслідків є ураження ендотелію судин від ефекту метаболічного та гідралічного тиску. Клітини ендотелію за умов тривалого впливу гіперглікемії та ГЛП, а також механічного тиску внаслідок підвищеного артеріального тиску (АТ) починають генерувати фактори, які форсують атерогенез: відбувається зниження синтезу ендотеліального фактору релаксації судин (монооксиду нітрогену), підвищується секреція потужного вазоконстрикторного фактору – ендотеліну-1, активується експресія адгезивних молекул, посилюється агрегація тромбоцитів, розвивається окиснювальний стрес на тлі підвищеної активності пероксидного окиснення ліпідів, чиниться проліферація гладеньком'язових клітин та ін. [1, 2, 5, 6]. У цій ситуації

перед лікарем стоїть надскладне завдання – вибрати оптимальний підхід до лікування, що дозволяє уникнути поліпрагмазії і досягти максимальної терапевтичної ефективності.

Зважаючи на об'єктивні реалії сьогодення ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України" розпочав проведення ретроспективної і проспективної оцінки динаміки і виявлення коморбідності в стаціонарних пацієнтів підвищеного кардіоваскулярного ризику (КВР) і на основі проведеного аналізу – розробку оптимальних підходів до стратифікації і корекції ЧР у цієї категорії осіб методами інтегрованої профілактики на індивідуальному і популяційному рівнях.

**Мета дослідження.** Провести на індивідуальному рівні рутинну оцінку кардіоваскулярного ризику та обчислити індекс Charlson при ЦД і коморбідності.

**Матеріал і методи.** Матеріали дослідження опрацьовано Комісією з питань медичної етики та біоетики. Відповідно до рекомендацій (ESH/ESC 2007, 2009, ESH/EAS, 2011) й Асоціації кардіологів України (2011) з діагностики та стандартів лікування серцево-судинних захворювань, а також на підставі скарг пацієнта, анамнезу захворювання, даних об'єктивного, лабораторних та інструментальних методів дослідження здійснювалась діагностика артеріальної гіпертензії (АГ), ГХ, наявності серцевої недостатності, ГЛП; діагностика хронічної хвороби нирок із визначенням стадії хронічної ниркової недостатності проведена згідно з класифікацією, прийнятою II з'їздом нефрологів України (2005), стадію захворювання визначали з урахуванням показників функції нирок, розрахованих за Cockcroft D.W. and M. Gault (1976); діагностика діабетичної нефропатії (ДН) проводилась із визначенням стадії за класифікацією С. Mogensen (1983). Визначення рівнів ЗХС, триацилгліцеролів (ТГ), холестеролу ліпо-

протеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) здійснено ферментативним методом за допомогою імуноферментного аналізатора "Humareader" (Німеччина) з використанням наборів фірми "Human" (Німеччина), з подальшим розрахунком вмісту холестеролу у складі ліпопротеїнів низької/ дуже низької щільності (ХС ЛПНЩ/ХС ЛПДНЩ) за формулою W.T. Friedewald (1972); визначення типу ГЛП здійснено за Fredrickson D.S (1965). Рівень КВР визначався згідно з рекомендаціями (ESC/EAS, 2011) й Асоціації кардіологів України (2012) та при обчисленні за допомогою Riskcalculator (CV-Risk and Prevention); обчислення індексу коморбідності Charlson проведено за методикою M.E. Charlson [8].

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Слід зазначити, що у світовій практиці широко застосовуються різні системи оцінки ризику: ASSIN (оцінка серцево-судинного ризику розроблена фахівцями Великої Британії) – модель із Шотландської сіткової міжуніверситетської рекомендації, Q-Risk, PROCAM (Мюнстер, перспективні дослідження КВР); шкали Framingham та SCORE (системна оцінка КВР) – найбільш доступні та загально обговорені.

Сьогодні в Україні в медичній практиці рекомендовано [4] розрахунок КВР за допомогою Riskcalculator (CV-Risk and Prevention), розробленого компанією "Boehringer Ingelheim" (Німеччина). Riskcalculator охоплює шкали (SCORE, Framingham, PROCAM, DRS) і призначений для визначення ефективних методів профілактики і лікування пацієнтів КВР. Шкала SCORE дозволяє розрахувати розвиток фатальної кардіоваскулярної події, шкала Framingham – визначити розвиток кардіоваскулярних подій, шкала PROCAM – гострої коронарної події; шкала DRS – розвиток ЦД 2-го типу медикаментозно-залежного. Але сьогодні в Україні, на жаль, лікарі недостатньо активно застосовують на практиці відповідні шкали, що, у свою чергу, відображається і на рівні раннього виявлення пацієнтів з різними чинниками КВР. Riskcalculator призначено для визначення ефективних методів профілактики і лікування пацієнтів КВР не лише з вибором одного з п'яти встановлених варіантів ("ЦД+ДН"; "ЦД+інфаркт міокарда+інсульт"; "ГЛП"; "АГ+ожиріння", "Середній

ризик"), але й самостійного ведення лікарем 14 необхідних параметрів (My patients profile).

Як наочний приклад наводимо проведену на індивідуальному рівні рутинну оцінку КВР і розрахунок індексу коморбідності Charlson-comorbidity score при ЦД (хвора К., яка перебувала на лікуванні в клініці ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України"). Досліджувані параметри були такі: вік – 42 роки; стать – жінка; окружність талії – 76 (см); зріст – 172 (см); маса тіла – 62 (кг); індекс маси тіла – 20,9 (кг/м<sup>2</sup>); систолічний /діастолічний АТ – 160/90 (мм рт.ст.); ліпідний профіль крові (табл.); протеїнурія – 0,158 (г/л); сироватковий креатинін – 79 (ммоль/л); клубочкова фільтрація – 102 мл/хв; реабсорбція – 98,4 %; хвилиний діурез – 1,7 мл; вміст сечовини у крові – 4,3 ммоль/л; вміст глюкози у крові – 14,10-24,33 (ммоль/л); високий рівень глюкози крові в анамнезі; ЦД+ДН; визначено також дані щодо тютюнокуріння, маси тіла при народженні, фізичної активності; харчування, наявності гіпертрофії лівого шлуночка; серцевої недостатності; інфаркту міокарда (та в сімейному анамнезі); тромбоемболічних атак; інсульту (та повторного інсульту); деменції; медикаментозна терапія, яка проводилась раніше. При визначенні КВР за шкалою SCORE, враховуючи мультифакторний підхід при оцінці ризику згідно з (ESC/EAS, 2011 р.) – наявність ЦД, ДН, АГ, ГЛП розглядається як дуже вагомий предиктор кардіоваскулярної події (фатальної чи нефатальної), тому визначено оцінку ризику за шкалою SCORE – ≥ 5 % до 10 % (високий); PROCAM – 7,4 %; Framingham – 8 %. При розрахунку індексу коморбідності Charlson-comorbidity score отримані наступні дані: комбіновані стани і вікові оцінки (combined age-comorbidity score) – 5 %; за оцінками, 10-річне виживання (predicted 10-year survival) – 21 %; оцінений відносний ризик смерті (estimated relative risk of death) – 6,38 (99 % CI: 3,07-13,24).

Отже, на індивідуальному рівні рутинне визначення рівня КВР та розрахунок індексу коморбідності Charlson-comorbidity score дозволяє встановити, що в даному випадку для реалізації терапевтичних заходів треба орієнтуватися на цільові рівні ліпідного профілю крові: ЗХС<4,5 ммоль/л, за можливості до ЗХС<4,0 ммоль/л;

#### Таблиця

##### Ліпідний профіль крові і оцінка за класифікацією АТР III

Показник	Рівень за класифікацією АТР III	Клінічний результат	Норма (N)
ЗХС, ммоль/л	гранично високий	6,11	<5,0-4,0
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	високий	4,61	<2,5-3,0
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	N	0,44	0,25-0,72
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	низький	1,06	>1,3
ТГ, ммоль/л	N	0,97	<1,7
Коефіцієнт атерогенності	високий	4,76	<3
ГЛП	висока атерогенність	Іа	



ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л, і навіть ХС ЛПНЩ < 2,0 ммоль/л. При цьому належить проводити постійний моніторинг глікемічного профілю, АТ, швидкості клубочкової фільтрації, рівнів протеїнурії та вмісту креатиніну в крові. Інтенсивність профілактичних заходів включає: зміну стилю життя (дієта; уникнення гіподинамії та психоемоційного перенапруження); обов'язкові терапевтичні заходи щодо модифікації всіх можливих ЧР (антигіпертензивна, ренопротекторна, гіполіпідемічна, гіпоглікемічна терапія).

#### Висновок

Своєчасно визначений розрахунковий результат за Charlson index-comorbidity score з урахуванням кардіоваскулярного ризику дає можливість на практиці застосовувати інтегральний (мультидисциплінарний) терапевтичний підхід і аргументовано доводить важливість і необхідність на індивідуальному рівні врахування коморбідності в осіб підвищеного кардіоваскулярного ризику для прогнозування виживання і визначення ефективної терапевтичної стратегії щодо модифікації всіх потенційних чинників ризику та уникнення поліпрагмазії.

#### Перспективи подальших досліджень.

Відділ популяційних досліджень ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України" розпочав проведення науково-дослідної роботи, яка затверджена Президією НАМН України на 2013-2015 рр. "Оцінити коморбідність у хворих високого кардіоваскулярного ризику та розробити шляхи рекомендацій корекції факторів ризику у цієї категорії осіб" (№ держреєстрації 0113U001142); проектується проведення ґрунтовної роботи зі створення електронного реєстру пацієнтів підвищеного КВР з коморбідністю захворювань і станів Харківського регіону; здійснюватиметься ретроспективна оцінка динаміки і виявлення в стаціонарних хворих коморбідності з проведенням стандартизування отриманих даних відповідно до світової стандартизації наукових досліджень коморбідних патологічних станів; планується розробка на цій основі рекомендацій щодо модифікації факторів КВР з урахуванням коморбідності методами інтегрованої профілактики, що значною мірою сприятиме запобіганню

розвитку кардіоваскулярним ускладненням у цієї категорії осіб.

#### Література

1. Багрий А.Э. Особенности медикаментозной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа / А.Э. Багрий // Здоров'я України. – 2010. – № 3. – С. 5.
2. Беловол А.Н. Новые подходы к лечению больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / А.Н. Беловол, В.В. Школьник, В.Д. Немцова // Укр. терапевт. ж. – 2012. – № 2. – С. 32-38.
3. Дзяк Г.В. Стратификация риска пациентов с хронической сердечной недостаточностью: вопросы коморбидности / Г.В. Дзяк, А.А. Ханюков // Здоров'я України. – 2010. – № 3. – С. 22-23.
4. Коваленко В.М. Калькулятор кардіоваскулярного ризику / В.М. Коваленко // Здоров'я України. – 2010. – № 3 (тематичний номер). – С. 6.
5. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик – ключові питання сучасної медицини / Г.Д. Фадеєнко, О.Є. Гріднев, А.О. Несен [та ін.] // Укр. терапевт. ж. – 2013. – № 1. – С. 102-107.
6. Особенности коррекции дислипидемии у больных диабетической нефропатией / И.И. Толпчий, П.С. Семёновых В.Ю. Гальчинская, А.А. Несен: материалы Междунар. науч.-практ. конф. [Современный взгляд на болезни внутренних органов и полиморбидность], 19-20 мая 2011 г., г. Белгород. – Белгород, 2011. – С. 87-88.
7. Семидоцкая Ж.Д. Ренальные риски у больных хроническим обструктивным заболеванием легких / Ж.Д. Семидоцкая, О.В. Веремеенко // Укр. ж. нефрол. та діалізу. – 2012. – № 1 (33). – С. 49-52.
8. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales [et al.] // J. Chron. Dis. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383.
9. Comparing comorbidity measures for predicting mortality and hospitalization in three population-based cohorts [Електронний ресурс] / J.M. Quail, L.M. Lix, V.A. Osman [et al.] // BMC Health Serv. Res. – 2011. – Vol. 11, № 10.1186/1472-6963-11-146. – P. 146. – Режим доступу до журн.: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/11/146>
10. Gillian Caughey E. Multimorbidity research challenges: where to go from here? / Gillian E. Caughey, Elizabeth E. Roughead // J. of Comorbidity. – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 8-10.
11. Obesity and obesity-related comorbidities in a Canadian First Nation population [Електронний ресурс] / S.G. Bruce, N.D. Riediger, J.M. Zacharias [et al.] // Prev. Chronic. Dis. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. A03. – Режим доступу до журн.: <http://www.cdc.gov/pcd/issues/2011/>

### ПРОВЕДЕНИЕ РУТИННОЙ ОЦЕНКИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА И РАСЧЕТА ИНДЕКСА CHARLSON ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И КОМОРБИДНОСТИ

*А.А. Несен, В.А. Чернышов, А.Б. Тверитинов, М.Н. Грунченко, В.Л. Шкапо, О.В. Чирва*

**Резюме.** Сегодня специалистами во всем мире признан факт того, что коморбидность и мультиморбидность – кардинальная проблема современной медицины. Коморбидность и мультикоморбидность могут оказывать существенное влияние на диагностику и лечение.

**Цель исследования.** Проведение на индивидуальном уровне рутинной оценки кардіоваскулярного риска и расчета индекса Charlson при сахарном диабете и коморбидности.

Своевременно проведенный расчет Charlson index – comorbidity score с учетом кардіоваскулярного риска дает возможность на практике применять интегральный (мультидисциплинарный) терапевтический подход и убедительно аргументирует важность и необходимость на индивидуальном уровне учета коморбидности у больных повышенного кардіоваскулярного риска для прогнозирования выживаемости и определения эффективной терапевтической стратегии, направленной на модификацию всех потенциальных факторов риска и недопустимости полипрагмазии.

ГУ "Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины" приступил к начальному этапу проведения популяционного исследования распространенности коморбидности среди стационарных пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Планируется проведение стандартизации полученных данных в соответствии с мировой стандартизацией исследований коморбидных патологий.

**Ключевые слова:** коморбидность, индекс Чарлсона, кардиоваскулярный риск, сахарный диабет.

## A ROUTINE ESTIMATION OF CARDIOVASCULAR RISK AND CHARLSON INDEX CALCULATION IN DIABETES MELLITUS AND COMORBIDITY

*A.A. Nesen, V.A. Chernyshov, A.B. Tveretinov, M.N. Hrunchenko, V.L. Shcapo, O.V. Chirva*

**Abstract.** Nowadays specialists worldwide have recognized the fact that comorbidity and multicorbidity is a cardinal problem of modern clinical medicine. Comorbidity and multicorbidity may exert a substantial effect on diagnostics and treatment.

The purpose of the research. A performance at an individual level of a routine estimation of a cardiovascular risk (CVR) as well as a Charlson index calculation in diabetes mellitus and comorbidity. A calculation of Charlson index – comorbidity score performed in good time with due regard for a cardiovascular risk enables to use in practice an integral (multidisciplinary) therapeutic approach and argues convincingly the importance and necessity at an individual level of the registration of comorbidity in patients of an elevated cardiovascular risk for the purpose of prognosticating the survival rate and a determination of an effective therapeutic strategy, aimed at a modification of all potential risk factors.

SI "The Institute of Therapy Named after L.T. Malaya of the NAMS of Ukraine" set about the initial stage of carrying out a population investigation, dealing with the prevalence of comorbidity among in – hospital patients of high CVR. A standardization of the data obtained is planned to be performed in accordance with the world standardization of comorbid pathology investigations.

**Key words:** comorbidity, Charlson index, cardiovascular risk, diabetes mellitus

SI "The Institute of Therapy Named after L.T. Malaya of the NAMS of Ukraine" (Kharkov)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 169-172

Надійшла до редакції 17.04.2013 року

© А.О. Несен, В.А. Чернишов, О.Б. Тверетінов, М.М. Грунченко, В.Л. Шкапо, О.В. Чирва, 2013

УДК 616.12-005.4:616.366-002]-092-085

*Н.Д. Павлюкович, І.В. Трефаненко, О.В. Павлюкович*

## БІЛКОВИЙ ТА ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНОГО НЕКАЛЬКУЛЬОЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ: ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ КВЕРЦЕТИНУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Стаття присвячена порівнянню характеру змін ліпідного та білкового спектра крові при ішемічній хворобі серця та хронічному некалькульозному холециститі в осіб зрілого та літнього віку. Встановлено можливість усунення дисбалансу ліпопротеїнів у крові за ішемічної хвороби серця та хронічного некалькульоз-

ного холециститу осіб літнього віку шляхом включення кверцетину до схеми комплексного лікування.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, хронічний некалькульозний холецистит, кверцетин.

**Вступ.** Сучасне життя внаслідок його темпу та психоемоційного навантаження сприяє невпинному зростанню частоти виникнення серцево-судинних захворювань. В основі виникнення та прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) лежать порушення обміну ліпідів [2]. З іншого боку, гіперхолестеринемія спричиняє зміну функціонального стану жовчного міхура [5]. Відомо, що хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) досить часто поєднується з ІХС, при цьому поєднання цих хвороб має взаємообтяжувальний характер [1]. При цьому абдомінальний біль та диспепсичні явища провокують ангінальні

напади, які, у свою чергу, підсилюють попередні. Нервово-рефлекторні больові реакції та харчове навантаження при хронічному холециститі більшою мірою знижують толерантність до фізичного навантаження, ніж при ізольованій ІХС (вісцero-вісцeralьні рефлекси) [5]. Наявність ХНХ при ІХС посилює дисбаланс у системі пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи, сприяє підсиленню запальних реакцій і, як наслідок, призводить до прогресування атеросклерозу з обтяженням основного захворювання [4]. Поєднання зазначених хвороб змінює класичну клінічну картину, характер перебігу, збільшує

© Н.Д. Павлюкович, І.В. Трефаненко, О.В. Павлюкович, 2013

кількість ускладнень та їх тяжкість, погіршує якість життя, обмежує можливості лікувально-діагностичного процесу, погіршує прогноз життя.

**Мета дослідження.** Вивчити ліпідний та білковий спектр крові за поєднаного перебігу ІХС та ХНХ в осіб різного віку та порівняти ефективність застосування кверцетину з традиційною терапією даної патології.

**Матеріал і методи.** Для реалізації поставленої мети проведено комплексне обстеження 62 пацієнтів із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС та 20 хворих на ІХС (1-ша контрольна група). Вік обстежених пацієнтів від 28 до 74 років (середній вік склав  $52,0 \pm 9,8$  року). У групах обстеження кількість чоловіків переважала над кількістю жінок. Другу (контрольну) групу для етапних досліджень склали 20 здорових осіб, середній вік яких статистично вірогідно не відрізнявся від середнього віку осіб основної групи та відповідав їм у розподілі за статтю. Висновки „здоровий” та „практично здоровий” встановлювали за критеріями ВООЗ (1978 р.). Розподіл пацієнтів за віком проводили відповідно до робочої класифікації Ленінградського симпозиуму (1962) і Міжнародного симпозиуму (1963) з геронтології.

Діагноз ІХС встановлювали згідно з критеріями ВООЗ (1979 р.), рекомендаціями міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, відповідно до класифікації, яка була затверджена на VI Національному Конгресі Кардіологів України (2000 р.) та наказом МОЗ України від 14.02.2002 № 54 „Про затвердження класифікацій захворювань органів системи кровообігу”. ІХС була представлена стабільною стенокардією напруження II та III функціонального класу (за класифікацією Канадської асоціації кардіологів, 1976 р.), післяінфарктним кардіосклерозом у хворих, який був задокументований ЕКГ до моменту дослідження. Серцева недостатність відповідає ІА ст. за класифікацією Стражеска Н.Д. і Василенка В.Х. (1935 р.). Діагноз хронічного некалькульозного холециститу встановлювали на підставі рекомендацій, затверджених Наказом МОЗ України від 13.06.2005 за № 271 „Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю

„Гастроентерологія” з урахуванням міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду. ХНХ у більшості пацієнтів був у періоді нестійкої ремісії та помірного загострення. Хворих на цукровий діабет, судинні захворювання головного мозку або стенозуючі ураження периферичних артерій у дослідження не включали.

Базисна терапія полягала у застосуванні антиагрегантів,  $\beta$ -адреноблокаторів, статинів, нітратів, за необхідності до лікування додавали блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ, сечогінні. Пацієнтам після встановлення гіпокінетичного типу дискінезії жовчного міхура призначали прокінетики, холеретики, холекінетики. Для усунення дисфункції сфінктера Одді із больовим синдромом призначали платифілін, мебеверин.

Пацієнтам основної групи для досягнення поставленої мети призначали додатково кверцетин. Тому пацієнти з поєднаним перебігом ХНХ та ІХС були розподілені на групи залежно від отриманого лікування: I група – особи, яким призначено базисне лікування; II група – особи, яким до базисного лікування призначено кверцетин по 1 г три рази на добу через 30 хв після їжі, загальна тривалість лікування складала 20 діб, із подальшими рекомендаціями продовження прийому в амбулаторних умовах.

Визначення показників ліпідного та білкового спектра в плазмі крові проводилося за допомогою електрофорезу білків та ліпідів із використанням реактивів фірми „Beackman” [3].

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою спеціальних програм та із застосуванням описової статистики, дисперсійного аналізу методом множинного порівняння (за критерієм Ньюмена-Кейлса), з використанням критерію достовірності Стюдента та коефіцієнта кореляції Пірсона (програми BIOSTAT, Statistica 4.03 for Windows).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати проведеного дослідження за поєднаного перебігу ХНХ та ІХС в осіб зрілого віку наведені в табл. 1. Зміни ліпідного спектра крові у пацієнтів із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС характеризувалися достовірним збільшенням відносного вмісту ліпопротеїнів низької щільності

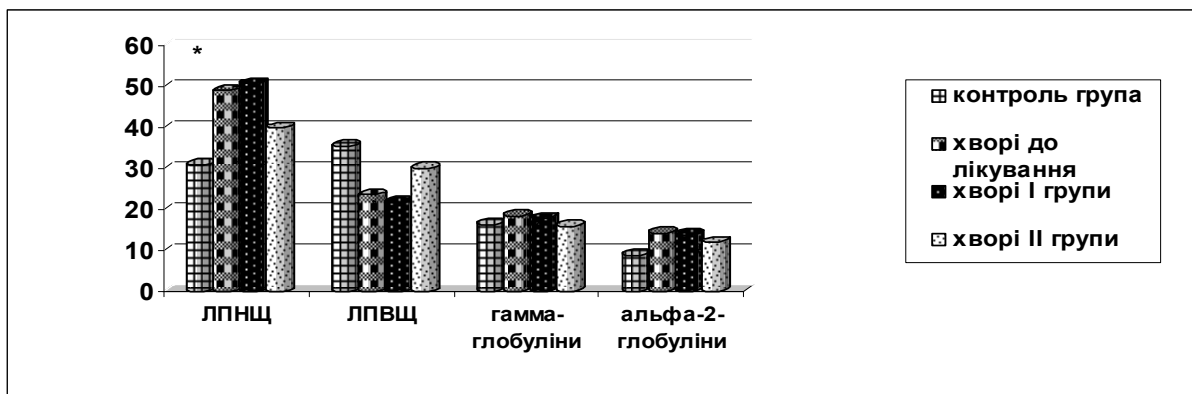


Рис. 1. Зміни ліпідного та білкового спектра крові в динаміці лікування осіб зрілого віку із поєднаним перебігом хронічного холециститу та ішемічної хвороби серця

Примітка. \* - різниця вірогідна порівняно з аналогічним показником до лікування ( $p < 0,05$ )

Таблиця 1

## Показники ліпідного та білкового спектра крові у пацієнтів із поєднаним перебігом хронічного некалькульозного холециститу та ішемічної хвороби серця в осіб зрілого віку (x±S)

Показники, од. вимірювання	Умовно здорові особи (група контролю) (n=20)	Групи обстежених осіб	
		Хворі на ІХС (n=20)	Хворі на ХНХ та ІХС (n=62)
Альбуміни, %	58,9±1,7	56,8±1,2	50,1±2,0* #
Альфа-1-глобуліни, %	3,50±0,71	3,45±0,72	3,44±0,63
Альфа-2-глобуліни, %	8,91±0,62	9,15±0,78	14,3±1,2* #
Бета-глобуліни, %	12,4±0,8	13,8±0,6	13,2±1,9
Гамма-глобуліни, %	16,3±2,1	17,2±1,8	18,4±1,7
А/Г	1,43±0,70	1,26±0,86	1,03±0,41
Хіломікрони, %	0,49±0,01	0,76±0,68	0,83±0,72
Ліпопротеїни дуже низької щільності, %	19,1±1,3	22,2±8,4	25,7±11,2
Ліпопротеїни низької щільності, %	30,9±4,7	38,2±3,2	48,1±3,7 *
Ліпопротеїни високої щільності, %	35,5±2,4	29,1±4,2	23,5±2,3 *
Загальні ліпіди, од.	42,6±1,3	54,1±4,2	64,3±2,6 *
Загальний холестерол, ммоль/л	4,82±0,66	5,23±0,86	6,30±1,24

Примітка. \* - різниця вірогідна порівняно з умовно здоровими особами (p<0,05); # - різниця вірогідна порівняно з хворими на ІХС (p<0,05)

Таблиця 2

## Показники ліпідного та білкового спектра крові при поєднаному перебігу хронічного некалькульозного холециститу та ішемічної хвороби серця в осіб літнього віку (x±S)

Показники, од. вимірювання	Умовно здорові особи (n=10)	Групи обстежених осіб	
		Хворі на ІХС (n=10)	Хворі із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС (n=47)
Альбуміни, %	58,9±4,7	55,4±5,2	53,8±3,1*
Альфа-1-глобуліни, %	3,50±0,71	3,34±0,64	3,30±0,26
Альфа-2-глобуліни, %	8,91±0,64	11,15±0,68*	12,52±1,39*
Бета-глобуліни, %	12,4±0,8	13,7±0,7	13,36±4,51
Гамма-глобуліни, %	16,3±2,1	15,8±2,3	16,9±3,46
А/Г	1,41±2,7	1,26±0,86	1,23±0,14
Хіломікрони, %	0,50±0,02	0,66±0,48	0,82±0,47
Ліпротеїни дуже низької щільності, %	19,10±2,37	20,5±7,4	21,3±13,4
Ліпротеїни низької щільності, %	37,4±3,7	43,2±6,2*	55,7±7,4*
Ліпротеїни високої щільності, %	29,0±3,2	25,3±5,2*	21,6±3,5*
Загальні ліпіди, од.	44,6±1,3	49,1±5,3*	52,5±2,7*
Загальний холестерол, ммоль/л	5,12±0,65	6,43±0,91*	7,83±1,22*

Примітка. \* - різниця вірогідна порівняно з умовно здоровими особами (p<0,05); # - різниця вірогідна порівняно з хворими на ІХС (p<0,05)

ті (ЛПНЩ) (на 55,7 %, p<0,05) та зменшенням відносної кількості ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) (на 33,8 %, p<0,05) щодо контрольних показників. У пацієнтів із супровідним ХНХ рівень ЛПНЩ збільшувався на 25,9 % (p>0,05), а рівень ЛПВЩ зменшувався на 20,6 % (p>0,05) порівняно з пацієнтами без супутньої патології. Збільшення  $\alpha_2$ -глобулінів (на 60,5 %, p<0,05) та  $\gamma$ -глобулінів (на 12,9 %, p>0,05) при зменшенні

альбумінів (на 13,9 %, p<0,05) можуть бути пов'язані з помірними запальними змінами в жовчному міхурі. Показники загального холестеролу (ХС) та ліпідів у крові були вищими при поєднаному перебігу відповідно на 30,7 % (p>0,05) та на 50,9 % (p<0,05), ніж у пацієнтів контрольної групи та хворих на ІХС (p>0,05).

Дисперсійний аналіз показав, що диференціальними критеріями в крові осіб зрілого віку із

поєднаним перебігом ХНХ та ІХС є рівень альбумінів,  $\alpha_2$ - та  $\gamma$ -глобулінів, ЛПНЩ, ЛПВЩ, загального ХС.

У пацієнтів літнього віку із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС спостерігаються аналогічні зміни, але слід зазначити достовірне зменшення ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ) при збільшенні загальних ліпідів та ХС у крові ( $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами контрольної групи та пацієнтами з ІХС без супутньої патології, що відображено в табл. 2. Дисперсійний аналіз показав, що диференціальними критеріями в крові в пацієнтів із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС літнього віку є рівень  $\alpha_2$ -глобулінів, ЛПНЩ, ЛПВЩ, загальних ліпідів, ХС.

У пацієнтів із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС, які отримували лише базисну терапію, відмічено незначне зростання вмісту ЛПНЩ до ( $50,6 \pm 11,1$ )% ( $p > 0,05$ ) та зменшення ЛПВЩ до ( $21,6 \pm 6,5$ )% ( $p > 0,05$ ) при незначному зменшенні  $\alpha_2$ -глобулінів до ( $13,9 \pm 1,8$ )% ( $p > 0,05$ ),  $\gamma$ -глобулінів до ( $17,8 \pm 2,8$ )% ( $p > 0,05$ ). Терапія кверцетином на тлі традиційного комплексного лікування осіб зрілого віку із поєднаним перебігом ХНХ та ІХС практично нормалізувала ліпідний спектр крові, що характеризувалося зменшенням у крові вмісту ЛПНЩ на 18,6 % ( $p < 0,05$ ) та підвищенням рівня ЛПВЩ на 30,6 % ( $p < 0,05$ ). Також відмічено зниження вмісту в крові  $\alpha_2$ -глобулінів на 16 % ( $p < 0,05$ ) та  $\gamma$ -глобулінів на 14 % ( $p < 0,05$ ), що наблизило їх до контрольного значення.

У пацієнтів із поєднаним перебігом ІХС та ХНХ літнього віку застосування кверцетину в комплексному лікуванні призвело до зменшення ЛПНЩ з ( $55,7 \pm 7,4$ )% до ( $46,5 \pm 3,6$ )% ( $p < 0,05$ ). Рівень ЛПНЩ у цій групі на 7,4 % ( $p < 0,05$ ) нижче за рівень ЛПНЩ у групі хворих, які отримували лише традиційне лікування (відповідно рівень ЛПНЩ склав ( $50,2 \pm 2,3$ )%). Також слід зазначити збільшення ЛПВЩ на 32,9 % (відповідно з ( $21,6 \pm 3,5$ )% до ( $28,7 \pm 2,1$ )%,  $p < 0,05$ ), що наблизило рівень до показників контрольної групи ( $29,0 \pm 3,2$ )% ( $p > 0,05$ ). До-

стовірних змін з боку показників протеїнограми не спостерігалось ( $p > 0,05$ ).

### Висновки

1. В осіб зрілого віку при поєднаній патології серцево-судинної та біліарної систем спостерігається дисбаланс у білковому та ліпідному спектрі крові з підвищенням рівня атерогенних продуктів, а саме загального холестеролу, ліпідів, ліпопротеїнів низької щільності,  $\alpha_2$ - та  $\gamma$ -глобулінів при зниженні протиатерогенних ліпідів.

2. В осіб літнього віку при поєднаному перебігу ішемічної хвороби серця та хронічного некалькульозного холециститу призначення кверцетину зменшує в крові рівень  $\alpha_2$ -глобулінів,  $\gamma$ -глобулінів, усуває дисбаланс між ліпопротеїнами за рахунок зменшення вмісту в крові ліпопротеїнів низької щільності та збільшення ліпопротеїнів високої щільності.

**Перспективи подальших досліджень.** Продовження досліджень змін ліпідного та білкового спектра крові у хворих на ішемічну хворобу серця та хронічний некалькульозний холецистит дозволять поглибити уявлення щодо ланок взаємодіяння патологій у даній категорії хворих.

### Література

1. Компанієць К.М. Клініко-біохімічна характеристика хворих на хронічний некалькульозний холецистит на фоні гелікобактеріозу у сполученні з ішемічною хворобою серця / К.М. Компанієць // Перспект. мед. та біол. – 2011. – Т. III, № 2. – С. 38-40.
2. Латіф М.М. Клінічна характеристика перебігу хронічного некалькульозного холециститу у хворих на ішемічну хворобу серця / М.М. Латіф // Укр. мед. альманах. – 2010. – Т. 13, № 4. – С. 111-112.
3. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов: [пер. с англ.] / Н. Тиц; ред. В.В. Меньшиков. – М.: Лабинформ, 1997. – 960 с.
4. Cholesterol crystal morphology in acalculous gallbladder disease / K. Landi, J. Sinard, J.M. Crawford [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 36, № 4. – P. 364-366.
5. Dyslipidemias and chronic gallbladder disease / L. Puccetti, F. Bruni, A.L. Pasqui [et al.] // Ital. Heart. J. – 2009. – Vol. 3, № 10. – P. 579-586.

## БЕЛКОВЫЙ И ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ ПРИ СОЧЕТАНОМ ТЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОГО НЕКАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КВЕРЦЕТИНА

*Н.Д. Павлюкович, И.В. Третьяков, А.В. Павлюкович*

**Резюме.** Статья посвящена сравнению характера измененный липидного и белкового спектра крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим некалькульозным холециститом зрелого и пожилого возраста. Установлена возможность устранения дисбаланса липопротеинов в крови больных ишемической болезнью сердца и хроническим некалькульозным холециститом пожилого возраста путем включения кверцетина в схемы их комплексного лечения.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хронический некалькульозный холецистит, кверцетин.

## PROTEIN AND LIPID BLOOD PROFILE IN A COMBINED COURSE OF ISCHEMIC HEART DISEASE AND CHRONIC NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS: THERAPEUTIC POSSIBILITIES OF QUERCETIN

*N.D. Pavliukovich, I.V. Trefanenko, O.V. Pavliukovich*

**Abstract.** This paper is dedicated to a comparison of changes of the lipid and protein blood profile in patients with ischemic heart disease and chronic non-calculous cholecystitis of mature and elderly age. A possibility of eliminating a

blood lipoprotein imbalance in patients with ischemic heart disease and chronic non-calculous cholecystitis of elderly age by means of a quercetin inclusion in the regimen of multimodality treatment has been established.

**Key words:** ischemic heart disease, chronic non calculous cholecystitis, quercetin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 172-176

Надійшла до редакції 29.04.2013 року

© Н.Д. Павлюкович, І.В. Трефаненко, О.В. Павлюкович, 2013

УДК 616.12-008.331.1-06:616.379-008.64]:577.115

*О.А. Петринич*

## ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ ІНСУЛІНЕМІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Обстежено 116 хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу, у крові яких вивчали показники вуглеводного та ліпідного обміну, інсулінорезистентності, вміст фактора некрозу пухлин- $\alpha$ . Встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на фоні абдомінального ожиріння мають місце метаболічні порушення: інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, гіпер-С-пептидемія, дисліпидемія, зростання вмісту фактора некрозу пухлин- $\alpha$ . Базальна гіперінсулінемія у хворих на гіпертонічну хворобу асоціюється зі зростанням рівня діастолічного артеріального тис-

ку, показника НОМА-IR, рівня триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, вмісту фактора некрозу пухлин- $\alpha$  та зі зниженням концентрації холестеролу ліпопротеїнів високої щільності. За наявності цукрового діабету 2-го типу у хворих на гіпертонічну хворобу залежності порушень ліпідного обміну та вмісту фактора некрозу пухлин- $\alpha$  від рівня базальної інсулінемії не встановлено.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, інсулінемія, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , цукровий діабет 2-го типу.

**Вступ.** Невипадковість поєднання підвищеного артеріального тиску (АТ) та метаболічних порушень вже не викликає сумнівів. У численних дослідженнях, до яких включали хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), показано, що дисліпидемія, ожиріння та інсулінорезистентність (ІР) є супутніми до підвищення АТ [3]. Залишається відкритим питання про час і послідовність виникнення даних змін, їх взаємозв'язок та взаємозалежність [8].

**Мета дослідження.** Вивчити особливості показників вуглеводного, ліпідного обміну, ІР, рівня фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) залежно від рівня базальної інсулінемії у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) та в поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу.

**Матеріал і методи.** Обстежено 116 хворих на ГХ I-II стадій, у т.ч. 60 – у поєднанні з ЦД 2-го типу. Хворі на ГХ сформували I групу обстежуваних (56 осіб), до II групи увійшли хворі на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу (60 пацієнтів). Отримані результати порівнювалися з даними 24 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю (контрольна група).

Окружність талії (ОТ) вимірювали в положенні стоячи на рівні середини відстані від нижнього краю реберної дуги до гребеня здухвинної

кістки, а окружність стегон (ОСт) – на рівні найбільш виступаючої їх частини. Абдомінальне ожиріння діагностували за ОТ 102 см і більше у чоловіків та 88 см і більше в жінок (NCEP ATP III, 2001). Розраховували індекс маси тіла (ІМТ) як відношення маси тіла (кг) до росту (м) у квадраті. Також визначали співвідношення ОТ/ОСт.

Кров для біохімічного дослідження брали з ліктьової вени вранці натще через 12 годин після останнього прийому їжі. Концентрацію глюкози (ммоль/л) у плазмі венозної крові визначали глюкозооксидазним методом. Рівень у крові інсуліну (ІРІ) та С-пептиду натще визначали з використанням стандартних наборів фірми DRG International Inc (США) методом імуноферментного аналізу. Нормальними величинами концентрації ІРІ натще вважали для чоловіків до 25 мкОд/мл, для жінок – до 23 мкОд/мл [4]. Для оцінки ступеня ІР використовували малу модель гомеостазу (Homeostasis Model Assessment – НОМА) з визначенням показника НОМА-IR.

Стан ліпідного обміну вивчали шляхом визначення загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ТГ з використанням діагностичних стандартних наборів фірми „Simko Ltd” (м. Львів). Рівень холестеролу ЛПНЩ (ХС

ЛПНЩ) визначали за формулою W. Friedewald:  $XС\ ЛПНЩ = 3ХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ/2,22)$ . Концентрацію  $TNF-\alpha$  визначали шляхом проведення імуноферментного дослідження з використанням набору реагентів фірми „Вектор Бест”.

Оцінку різниці сукупностей вибірки проводили, використовуючи t-критерій Стьюдента та непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Відмінність між вибірками вважалася статистично вірогідною при  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У нашому дослідженні хворі I та II груп вірогідно не різнилися за тривалістю ГХ, статевим розподілом, віком, рівнями систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ). За вищими рівнями САТ, ДАТ, частотою серцевих скорочень (ЧСС) пацієнти обох груп вірогідно відрізнялися від контрольної групи. Так, середнє значення САТ у пацієнтів I та II груп перевищувало показники контролю на 35,92 % і 36,33 %, ДАТ – на 37,59 % та 35,97 %, ЧСС – на 9,38 % та 15,64 % відповідно. У той же час, у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу (II група) спостерігалася вірогідне зростання ЧСС на 5,73 % порівняно з пацієнтами I групи ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про вищу активність симпатичної нервової системи в даній групі хворих.

В обох групах хворих значення ІМТ, ОТ, ОТ/ОСт вірогідно перевищували аналогічні в контрольній групі. У пацієнтів I та II груп показник ІМТ становив  $31,74 \pm 0,66$  та  $31,73 \pm 0,77$  кг/м<sup>2</sup> відповідно, ОТ у жінок –  $102,60 \pm 1,77$  та  $106,60 \pm 2,24$  см, у чоловіків –  $106,20 \pm 2,18$  та  $112,90 \pm 3,25$  см, співвідношення ОТ/ОСт у жінок –  $0,90 \pm 0,01$  та  $0,96 \pm 0,01$ , у чоловіків –  $0,98 \pm 0,01$  та  $1,01 \pm 0,01$ . Пацієнти обох груп між собою різнилися лише за вищим на 6,67 % показником співвідношення ОТ/ОСт у жінок за наявності ЦД 2-го типу. Таким чином, за середніми значеннями вивчених антропометричних показників можна зробити висновок про наявність у обстежених хворих на ГХ та в поєднанні з ЦД 2-го ожиріння (за ІМТ), причому його абдомінальної форми (за ОТ, ОТ/ОСт).

Концентрація ІРІ натще в I та II групах вірогідно перевищувала показники у групі контролю ( $p < 0,05$ ) у 2,7 і 2,2 раза відповідно (табл. 1). У I групі прослідковувалася тенденція до вищого рівня ІРІ (на 25,36 %) порівняно з хворими на ЦД 2-го типу (II група), що можливо свідчить про деяке виснаження функціональної активності інсулярного апарату підшлункової залози і початок формування гіпоінсулінемії. В обох групах хворих також виявлено базальну гіпер-С-пептидемію. Рівень С-пептиду у пацієнтів I групи вірогідно перевищував показник у групі контролю ( $p < 0,05$ ) у 3,1 раза, у хворих II групи – у 2,9 раза ( $p < 0,05$ ).

Індекс НОМА-ІR, який корелює з більш складними методами визначення ІР, спостерігався вірогідно вищим у I та II групах хворих порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ) у 2,9 та 4,2 раза відпо-

відносно вищим порівняно з контрольною групою на 7,74 % ( $p < 0,05$ ), проте не перевищував показник норми. У хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу (II група) глікемія натще вірогідно перевищувала рівень як у групі контролю (на 98,95 %), так і в I групі (на 84,66 %), чим і пояснюється вірогідне зростання показника індексу НОМА-ІR у хворих II групи порівняно з I групою за відносно нижчого рівня ІРІ натще.

ІР не лише виникає внаслідок порушення обміну ліпідів, але і є його важливою причиною. Показники ліпідного обміну в обстежуваних пацієнтів представлені в таблиці 2. У хворих на ГХ (I група) та в поєднанні з ЦД 2-го типу (II група) встановлено вірогідне підвищення порівняно з контролем рівнів ЗХС (на 26,35 % та 62,07 % відповідно), ТГ (в 1,8 раза та 2,3 раза відповідно), ХС ЛПНЩ (в 1,5 раза та 2,1 раза відповідно), причому рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ у пацієнтів II групи були вірогідно вищими, ніж у хворих I групи – на 28,27 %, 28,57 % та 40,00 % відповідно. Концентрація ХС ЛПВЩ у хворих I та II груп спостерігалася вірогідно нижчою від показника контрольної групи: у жінок на 17,60 % та 35,21 %, у чоловіків – на 25,55 % та 35,04 % відповідно. В осіб жіночої статі II групи виявлено вірогідно нижчий рівень ХС ЛПВЩ порівняно з I групою на 21,37 % ( $p < 0,05$ ). Отже, наше дослідження виявило більш виражену дисліпидемію в осіб II групи, що можливо свідчить про самостійну проатерогенну дію ЦД 2-го типу.

Додатковими чинниками формування дисметаболических порушень та прогресування АГ у хворих з надмірною масою тіла та ожирінням можна вважати дисфункцію адипокінів, зокрема збільшення рівня  $TNF-\alpha$ . У нашому дослідженні встановлено, що рівень  $TNF-\alpha$  у пацієнтів контрольної групи становив  $3,66 \pm 0,25$  пг/мл, що відповідає нормі у здорових осіб. У пацієнтів I та II груп концентрація  $TNF-\alpha$  дорівнювала  $7,25 \pm 0,58$  пг/мл та  $5,16 \pm 0,11$  пг/мл відповідно, що на 98,09 % та 40,98 % перевищувало показник у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Рівень  $TNF-\alpha$  у хворих на ГХ вірогідно перевищував такий у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу на 40,50 % ( $p < 0,05$ ). Таким чином, результати нашого дослідження підтверджують дані про зростання рівня  $TNF-\alpha$  у хворих на ГХ та за наявності ЦД 2-го типу [1, 2, 5, 7].

Щоб оцінити внесок рівня інсуліну в розвиток клінічних та метаболічних порушень у хворих на ГХ, дану групу пацієнтів розподілили на підгрупи: з нормо- (20 осіб) або гіперінсулінемією (36 осіб) натще (табл. 3).

Як видно з таблиці 3, у пацієнтів з підвищеним рівнем ІРІ натще спостерігалася вірогідне зростання рівня ДАТ (на 4,61 %), показника НОМА-ІR (у 3,3 раза), рівня ТГ (на 50,32 %), ХС ЛПНЩ (на 33,81 %) та зниження концентрації ХС ЛПВЩ (на 8,13 % у жінок та на 13,39 % у чоловіків) порівняно з хворими на ГХ з базальною нормоінсулінемією.

Таблиця 1

## Показники вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у хворих на гіпертонічну хворобу I-II стадій та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу (M±m)

Показник	Контрольна група, n=24	I група, n=56	II група, n=60
Глікемія натще, ммоль/л	4,78±0,07	5,15±0,11*	9,51±0,59*/**
ІРІ натще, мкОд/мл	12,53±1,28	34,35±2,67*	27,40±2,84*
С-пептид, нг/мл	1,20±0,26	3,68±0,69*	3,46±0,56*
НОМА-IR	2,67±0,27	7,77±0,85*	11,24±1,32*/**

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю (p<0,05); \*\* – різниця вірогідна порівняно з показником у I групі (p<0,05)

Таблиця 2

## Показники ліпідного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу I-II стадій та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу (M±m)

Показник	Контрольна група, n=24	I група, n=56	II група, n=60
ЗХС, ммоль/л	4,06±0,25	5,13±0,21*	6,58±0,44*/**
ТГ, ммоль/л	1,12±0,06	1,96±0,21*	2,52±0,18*/**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л: жінки	1,42±0,03	1,17±0,02*	0,92±0,08*/**
чоловіки	1,37±0,04	1,02±0,08*	0,89±0,05*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,31±0,05	3,40±0,04*	4,76±0,06*/**

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю (p<0,05); \*\* – різниця вірогідна порівняно з показником у I групі (p<0,05)

Таблиця 3

## Клінічні та метаболічні показники у хворих на гіпертонічну хворобу I-II стадій залежно від рівня інсулінемії натще (M±m)

Показник	Контрольна група, n=24	Хворі на ГХ I-II стадій	
		ІРІ в нормі, n=20	ІРІ підвищений, n=36
Систолічний АТ, мм рт. ст.	119,40±5,30	163,20±3,46*	164,00±2,80*
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	73,70±2,90	95,59±2,09*	100,00±0,86*/**
Частота серцевих скорочень, уд/хв	65,14±2,80	69,88±1,58	72,07±1,57*
Глікемія натще, ммоль/л	4,78±0,07	5,15±0,15*	5,14±0,11*
ІРІ натще, мкОд/мл	12,53±1,28	14,05±1,41	46,25±4,46*/**
С-пептид, нг/мл	1,20±0,26	2,57±0,71	4,29±0,49*/**
НОМА-IR	2,67±0,27	3,18±0,31	10,46±1,06*/**
ЗХС, ммоль/л	4,06±0,25	4,89±0,32*	5,30±0,31*
ТГ, ммоль/л	1,12±0,06	1,57±0,16*	2,36±0,05*/**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л: жінки	1,42±0,03	1,23±0,02*	1,13±0,01*/**
чоловіки	1,37±0,04	1,12±0,07*	0,97±0,03*/**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,31±0,05	2,78±0,04*	3,72±0,02*/**
TNF-α, пг/мл	3,66±0,25	6,08±0,31*	7,92±0,29*/**

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю (p<0,05); \*\* – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на ГХ I-II стадій з нормоінсулінемією натще (p<0,05)



У міру наростання концентрації ІРІ, спостережалося вірогідне збільшення інтенсивності запалення за показником TNF- $\alpha$ , що встановлено й іншими дослідниками [1, 6]. У нашому дослідженні, у пацієнтів із базальною гіперінсулінемією рівень TNF- $\alpha$  на 30,26 % перевищував аналогічний показник у хворих на ГХ з нормоінсулінемією натще. З огляду на участь TNF- $\alpha$  у формуванні ІР, ймовірно, що зростання вмісту останнього зумовлює ІР, компенсаторну гіперінсулінемію та, відповідно, зростання рівня ІРІ в крові в обстежених хворих.

При розподілі хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу залежно від рівня ІРІ натще, у 36 осіб (60 %) вміст ІРІ був нижче 25 мкОд/мл (у чоловіків) та 23 мкОд/мл (у жінок) (у середньому – 15,87 $\pm$ 1,14 мкОд/мл), а у 24 осіб (40 %) – вище вказаних значень (42,77 $\pm$ 3,72 мкОд/мл). При порівнянні вказаних підгруп, вірогідна різниця виявлена лише стосовно рівня С-пептиду і показника НОМА-IR, які у хворих на ГХ+ЦД з базальною гіперінсулінемією на 64,59 % та у 2,5 раза відповідно були вищими, ніж у хворих на ГХ+ЦД з нормоінсулінемією. Залежності порушень ліпідного обміну та вмісту TNF- $\alpha$  від рівня базальної інсулінемії у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу не встановлено.

#### Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу мають місце метаболічні порушення: інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, гіпер-С-пептидемія; порушення ліпідного обміну, які за наявності цукрового діабету 2-го типу характеризуються більшою виразністю.

2. У крові хворих на гіпертонічну хворобу та за наявності цукрового діабету 2-го типу концентрація фактора некрозу пухлин- $\alpha$  вірогідно підвищується (на 98,09 % та 40,98 % відповідно).

3. Збільшення рівня базального інсуліну у хворих на гіпертонічну хворобу асоціюється зі зростанням рівня діастолічного артеріального тиску (на 4,61 %), показника НОМА-IR (у 3,3 раза), рівня триацилгліцеролів (на 50,32 %), холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (на

33,81 %), концентрації фактора некрозу пухлин- $\alpha$  та зі зниженням концентрації холестеролу ліпопротеїнів високої щільності.

4. За наявності супутнього цукрового діабету 2-го типу у хворих на гіпертонічну хворобу залежності порушень ліпідного обміну та вмісту фактора некрозу пухлин- $\alpha$  від рівня базальної інсулінемії не встановлено.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні особливостей показників пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та гемостазу залежно від рівня інсулінемії у хворих на ГХ та в поєднанні з ЦД 2-го типу.

#### Література

1. Амбросова Т.М. Роль гіперінсулінемії у формуванні порушень адипокінового профілю у хворих із артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла й ожирінням / Т.М. Амбросова // Серце і судини. – 2010. – № 2. – С. 47-54.
2. Ащеулова Т.В. Біфункціональна роль фактора некрозу пухлин- $\alpha$  та розчинних рецепторів до фактора некрозу пухлин- $\alpha$  у прогресуванні артеріальної гіпертензії / Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова // Укр. кардіол. ж. – 2007. – № 6. – С. 48-53.
3. Мангилєва Т.А. Артериальная гипертензия первой степени, гиперинсулинемия и ожирение / Т.А. Мангилєва // Серце і судини. – 2010. – № 2. – С. 77-81.
4. Associations of insulin levels with left ventricular structure and function in American Indians / A.Ilercil, R.B.Devereux, M.R.Roman [et al.] // Diabetes. – 2002. – Vol. 51, № 5. – P. 1543-1547.
5. Effect of amlodipine on insulin resistance & tumor necrosis factor-alpha levels in hypertensive obese type 2 diabetic patients / C. Ersoy, S. Imamoglu, F. Budak [et al.] // Indian. J. Med. Res. – 2004. – Vol. 120, № 5. – P. 481-488.
6. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance / L.U. Monzillo, O. Hamdy, E.S. Horton [et al.] // Obesity Research. – 2003. – Vol. 11, № 9. – P. 1048-1054.
7. Serum and gene expression profile of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in hypertensive diabetic patients: effect of amlodipine administration / J.Navarro-Gonzalez, C.Mora-Fernandez, M.Gomez-Chinchon [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 51-59.
8. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome // Diabetic Medicine. – 2006. – Vol. 23. – P. 469-480.

## ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ИНСУЛИНЕМИИ

*О.А. Петринич*

**Резюме.** Обследовано 116 больных на гипертоническую болезнь и в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, в крови которых изучали показатели углеводного и липидного обмена, инсулинорезистентности, содержание фактора некроза опухолей- $\alpha$ . Установлено, что у больных на гипертоническую болезнь и в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа на фоне абдоминального ожирения наблюдаются метаболические нарушения: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипер-С-пептидемия и дислипидемия, возрастание содержания фактора некроза опухолей- $\alpha$ . Базальная гиперинсулинемия у больных с гипертонической болезнью ассоциируется с увеличением уровня диастолического артериального давления, показателя НОМА-IR, уровня триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, содержания фактора некроза опухолей- $\alpha$  и со снижением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности. При наличии сахарного диабета 2-го типа у больных с гипертонической болезнью

ню залежності порушень ліпидного обміну і вмісту фактора некрозу опухолей- $\alpha$  від рівня базальної інсулінемії не встановлено.

**Ключевые слова:** гіпертонічна хвороба, інсулінемія, фактор некрозу опухолей- $\alpha$ , цукровий діабет 2-го типу.

### SPECIFIC CHARACTERISTICS OF METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND COMBINED WITH DIABETES MELLITUS OF TYPE 2, DEPENDING ON INSULINEMIA LEVEL

*O.A. Petrynych*

**Abstract.** 116 patients with essential hypertension and combined with diabetes mellitus of type 2 have been examined in whose blood the indices of carbohydrate and lipid metabolism, insulin resistance, the content of the tumor necrosis factor- $\alpha$  have been studied. It has been established that metabolic disorders, such as insulin resistance, hyperinsulinemia, hyper-C-peptidemia, dyslipidemia, a decreased of the content of tumor necrosis factor- $\alpha$  occur against a background of abdominal obesity in patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus of type 2. Basal hyperinsulinemia in patients with essential hypertension is associated with an increase in diastolic blood pressure, HOMA-index IR, triglycerides, low density lipoprotein cholesterol, the content of the tumor necrosis factor- $\alpha$  and decreased concentrations of high density lipoprotein cholesterol. In patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus of type 2, a dependence of lipid metabolic disorders and the content of the tumor necrosis factor- $\alpha$  on the level of basal insulinemia is not established.

**Key words:** essential hypertension, insulinemia, tumor necrosis factor- $\alpha$ , diabetes mellitus of type 2.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 176-180

Надійшла до редакції 12.04.2013 року

© О.А. Петринич, 2013

УДК 616.233-007.271-056.52:577.1

*Г.Я. Ступницька, О.І. Федів*

### ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ОЖИРІННЯ ТА ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** При обстеженні 61хворого на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ожирінням різного ступеня та без останнього, встановлено, що одним із механізмів прогресування захворювання є інтенсифікація вільнорадикального окиснення ліпідів на тлі порушення загальної антиоксидантної активності крові, яка сприяє накопиченню оксидативно модифіко-

ваних білків у крові. Ступінь виявлених порушень залежить від вираженості супутнього ожиріння.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння, пероксидне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація білків, антиоксидантний захист.

**Вступ.** Активні форми кисню (АФК) продукуються організмом людини як результат нормального метаболізму клітин. При їх низьких або середніх концентраціях вони беруть участь у фізіологічних процесах, а при високих концентраціях – спричиняють несприятливу модифікацію клітинних компонентів, а саме ліпідів, білків і ДНК [2, 7]. Зсув балансу в системі «оксиданти-антиоксиданти» у бік оксидантів є оксидативним стресом. Оксидативний стрес призводить до багатьох патологічних станів і хвороб, зокрема раку, неврологічних розладів, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ішемії/реперфузії, цукрового діабету, гострого респіраторного дистрес-синдрому, ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і бронхіальної астми [3, 4, 6].

Аеробні організми мають інтегровані антиоксидантні системи, які містять у собі ферментні і неферментні антиоксиданти, що є зазвичай ефективними в блокуванні шкідливих ефектів АФК. Однак при патологічних станах, антиоксидантні системи можуть бути перегруженими [4].

Роль порушень оксидантно-протиоксидантного гомеостазу в розвитку та прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень на тлі ожиріння залежно від ступеня вираженості останнього в доступній літературі висвітлена недостатньо.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості окиснювальної модифікації білків у взаємозв'язку з інтенсивністю вільнорадикального окиснення ліпідів та станом захисних протирадикальних систем при хронічному обструктивному захворю-

© Г.Я. Ступницька, О.І. Федів, 2013

ванні легень, поєднаному з ожирінням різного ступеня.

**Матеріал і методи.** Обстежено 19 хворих на ХОЗЛ без ожиріння (1-ша група), 18 хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням I ступеня (2-га група), 12 хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням II ступеня (3-тя група), 12 хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням III ступеня (4-та група) та 18 практично здорових осіб (5-та група). Середній вік хворих становив  $53,4 \pm 4,7$  року. За віковим і статевим складом між групами хворих і практично здорових осіб істотної різниці не було. Всі пацієнти були інформовані про проведення дослідження і висловили свою згоду.

Індекс маси тіла (ІМТ, BMI – body mass index) визначався за формулою:  $BMI = m/h^2$ , де  $m$  – маса тіла (кг), а  $h$  – зріст (м). Оцінка маси тіла і ступеня ожиріння проводилася за класифікацією ВООЗ (1997): нормальна маса тіла – ІМТ  $19-24,9$   $кг/м^2$ , надмірна маса тіла – ІМТ  $25-29,9$   $кг/м^2$ , ожиріння I ступеня – ІМТ  $30-34,9$   $кг/м^2$ , II ступеня – ІМТ  $35-39,9$   $кг/м^2$ , III ступеня – ІМТ  $\geq 40$   $кг/м^2$ . Діагноз та стадію ХОЗЛ встановлювали згідно з Наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 р.

Визначали інтенсивність окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у сироватці крові (Е.Е.

Дубинина і др., 1995; І.Ф. Мешишен, 1998), вміст у крові молекулярних продуктів пероксидного окиснення ліпідів – ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ) у сполуках; дієнових кон'югатів (ДК); кетодієнів (КД) та спряжених триєнів (СТ) (І.А. Волчегорський і др., 1989), рівень малонового альдегіду в плазмі крові та еритроцитах (Ю.А.Владимиров, А.И. Арчаков, 1972). Загальну антиоксидантну активність (ЗАА) плазми крові визначали за кількістю утвореного малонового альдегіду (І.Ф. Мешишен, В.П. Польовий, 2007). ЗАА виражали у відсотках та розраховували за формулою:

$$ЗАА (в \%) = \frac{Дк - Д0}{Дк} \times 100$$

де  $Дк$  – оптична густина контрольної проби,  $Д0$  – оптична густина дослідної проби.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм «Microsoft Excel 2010» (Microsoft), «Биостатистика» та «Statistica® 6.0» (StatSoft Inc., США).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз отриманих даних свідчить, що при ХОЗЛ, як за відсутності, так і за наявності супутнього

Таблиця

**Інтенсивність окиснювальної модифікації білків, вміст молекулярних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів в крові та загальна антиоксидантна активність крові при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному з ожирінням різного ступеня (M±m)**

Показники	Групи обстежених				
	Хворі на ХОЗЛ (1-ша група) n=19	Хворі на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням I ступеня (2-га група) n=18	Хворі на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням II ступеня (3-тя група) n=12	Хворі на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням III ступеня (4-та група) n=12	Практично здорові особи (5-та група) n=18
Альдегід і кетон-динітрофенілгідрозони нейтрального характеру, ммоль/г білка, 370 нм	2,21±0,14*	2,94±0,19**	3,89±0,25**/**	5,02±0,48**/**	1,51±0,08
Альдегід і кетон-динітрофенілгідрозони основного характеру, о.о.г./г білка, 430 нм	23,04±1,94*	27,28±1,67*	35,11±1,95**/**	45,82±3,52**/**	16,76±0,82
Ізольовані подвійні зв'язки, E <sub>220</sub> /мл	5,21±0,33*	6,96±0,42*	8,89±0,43**/**	10,22±0,50**/**	3,41±0,30
Дієнові кон'югати, E <sub>232</sub> /мл	3,52±0,36*	5,76±0,27**	7,63±0,47**/**	9,60±0,41**/**	2,35±0,18
Кетодієни та спряжені триєни, E <sub>278</sub> /мл	2,38±0,16*	2,92±0,16*	4,04±0,30**/**	5,71±0,36**/**	1,69±0,12
Малоновий альдегід у плазмі, мкмоль/л	3,21±0,17*	3,93±0,32*	5,07±0,27**/**	5,99±0,46**/**	2,53±0,20
Малоновий альдегід в еритроцитах, мкмоль/л	6,47±0,32*	8,62±0,44**	10,78±0,52**/**	13,01±0,53**/**	5,29±0,36
Загальна антиоксидантна активність крові, %	56,31±2,04*	49,87±2,47*	45,15±3,52**	34,38±3,09**/**	68,09±2,93

Примітка. \* – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками у практично здорових осіб; \*\* – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) між показниками 2-ї та 1-ї, 3-ї та 1-ї груп; 4-ї та 1-ї груп; \*\*\* – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) між показниками 3-ї та 2-ї, 4-ї та 2-ї груп; \*\*\*\* – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) між показниками 4-ї та 3-ї груп

ожиріння, виявлене підвищення рівня альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів (АКДНФГ) нейтрального (НХ) і основного характеру (ОХ): на 46,4% і 37,5% ( $p < 0,05$ ) – у 1-й групі; на 94,7% і 62,8% ( $p < 0,001$ ) – у 2-й групі; у 2,58 раза і в 2,09 раза ( $p < 0,001$ ) – у 3-й групі, у 3,32 раза і в 2,73 раза ( $p < 0,001$ ) – у 4-й групі порівняно з показниками у практично здорових осіб (табл.). При цьому найістотніше накопичення оксидативно модифікованих білків у крові виявлене у хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням III ступеня.

Як видно з даних, наведених у таблиці, зростає також рівень ПЗ, ДК, КД та СТ у крові відповідно на 52,8 % ( $p < 0,05$ ); 49,8 % ( $p < 0,05$ ); 40,8 % ( $p < 0,05$ ) – у 1-й групі; на 104,1 % ( $p < 0,01$ ); 145,1 % ( $p < 0,001$ ); 72,8 % ( $p < 0,001$ ) – у 2-й групі; у 2,6 раза ( $p < 0,001$ ); 3,2 раза ( $p < 0,001$ ); 2,4 раза ( $p < 0,001$ ) – у 3-й групі; у 3 рази ( $p < 0,001$ ); 4,1 раза ( $p < 0,001$ ); 3,4 раза ( $p < 0,001$ ) – у 4-й групі. Аналогічними були зміни вмісту малонового альдегіду в плазмі крові та еритроцитах. Неконтрольована інтенсифікація ВРОЛ може бути однією із причин виявлених при ХОЗЛ змін ОМБ.

Інтенсифікація процесів ОМБ та ВРОЛ у хворих на ХОЗЛ, поєднане з ожирінням, може бути також наслідком порушення функціонування захисних протирадикальних систем. Це підтверджується зниженням загальної антиоксидантної активності плазми крові в обстежених хворих 1-ї групи – на 17,3 % ( $p < 0,05$ ), 2-ї групи – на 26,7 % ( $p < 0,05$ ), 3-ї групи – на 33,7 % ( $p < 0,01$ ), 4-ї групи – на 49,5 % ( $p < 0,001$ ).

Отже, при ХОЗЛ водночас із зростанням вмісту молекулярних продуктів ВРОЛ у крові виявлене збільшення рівня білкових карбонільних похідних на тлі низької активності антиоксидантного захисту. Зазначені зміни були істотнішими при ХОЗЛ, поєднаному з ожирінням, і залежали від ступеня вираженості останнього.

Виявлене нами підсилення ОМБ білків плазми крові у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ожирінням відображає загальний напрямок вільнорадикальних процесів, і, зокрема, окиснення білків у всьому організмі, у тому числі в бронхах і жировій тканині [2, 5]. Враховуючи різноманітне функціональне навантаження на білки в тканинах, ОМБ, на відміну від ВРОЛ, носить більш специфічний характер. Оскільки продукти ОМБ стабільніші порівняно із молекулярними продуктами ВРОЛ, окиснювальна модифікація білків є надійнішим маркером оксидативного пошкодження тканин [7]. При цьому, можливо, залежно від ступеня вираженості патологічного процесу, окиснювальній деструкції підлягають різні білки, що дає змогу розцінювати ОМБ як одну із патогенетичних ланок прогресування хронічного обструктивного захворювання легень на тлі ожиріння, а також ускладнення перебігу захворювання [1, 5].

### Висновки

1. Суттєвим патогенетичним фактором прогресування хронічного обструктивного захворювання легень на тлі ожиріння є неконтрольоване підвищення інтенсивності окиснювальної модифікації білків сироватки крові більшою мірою за рахунок альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру.

2. До накопичення оксидативно модифікованих білків у крові при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з ожирінням призводить істотне підсилення вільнорадикального окиснення ліпідів на тлі зменшення загальної антиоксидантної активності крові.

3. Вираженість оксидативного стресу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежить від ступеня наявного супутнього ожиріння.

**Перспективою подальших досліджень** є встановлення ролі оксидативного стресу в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень за його поєднання з метаболічним синдромом залежно від наявності тих чи інших його кластерів.

### Література

1. Chung K.F. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction / K.F. Chung, I.M. Adcock // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 1334-1356.
2. Hopps E. Protein oxidation in metabolic syndrome / E. Hopps, G. Caimi // Clin. Invest. Med. – 2013. – Vol. 36, № 1. – P. E1-E8.
3. Mak J.C.W. Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative-antioxidative imbalance / J.C.W. Mak // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2008. – Vol. 12, № 4. – P. 368-374.
4. Oxidative stress and antioxidant defense / E. Birben, U.M. Sahiner, C. Sackesen [et al.] // WAO J. – 2012. – № 5. – P. 9-19.
5. Oxidative/Nitrosative Stress and the Pathobiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / R. Pandey, U. Singhal, K.B. Gupta [et al.] // J. of Clin. and Diagn. Res. – 2013. – Vol. 7, № 3. – P. 580-588.
6. Relationships between Inflammation, Adiponectin, and Oxidative Stress in Metabolic Syndrome / Shu-Ju Chen, Chi-Hua Yen, Yi-Chia Huang [et al.] // PLOS ONE. – 2012. – Vol. 7, № 9. – P. 45693. Doi:10.1371/journal.pone.0045693.
7. Zhiyou Cai. Protein Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health / Cai Zhiyou, Yan Liang-Jun // J. Biochem. Pharmacol. Res. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 15-26.

## ХРОНИЧЕСКОЕ ОБСТРУКТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ, ОЖИРЕНИЕ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

*А.Я. Ступницкая, А.И. Федив*

**Резюме.** При обследовании 61 больного хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с ожирением различной степени и без последнего, установлено, что одним из механизмов прогрессирования заболевания является интенсификация свободнорадикального окисления липидов на фоне нарушения общей антиоксидантной

активности крови, которая способствует накоплению оксидативно модифицированных белков в крови. Степень выявленных нарушений зависит от выраженности сопутствующего ожирения.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, ожирение, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков, антиоксидантная защита.

## CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, OBESITY AND OXIDATIVE STRESS

*G.Ya. Stupnytska, O.I. Fediv*

**Abstract.** On examining 61 patients with chronic obstructive pulmonary disease it has been ascertained that one of the mechanisms of disease progression is an intensification of free radical lipid peroxidation against a background of a dysfunction of the systems of antiradical defense that is conducive to an accumulation of oxidative modified proteins in the blood.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, obesity, lipid peroxidation, protein oxidative modification, antioxidant defense.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 180-183

Надійшла до редакції 14.06.2013 року

© Г.Я. Ступницька, О.І. Федів, 2013

УДК 618.3:616.8-009.17:618.36:612-053.2

*Р.С. Теслюк*

## ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН МОНОАМІНОКСИДАЗНОЇ АКТИВНОСТІ У ВАГІТНИХ З НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЮ АСТЕНІЄЮ, ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ РЕСПІРАТОРНИХ РОЗЛАДІВ ТА НАЯВНОСТІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

ДУ „Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України”, м. Київ

**Резюме.** Дослідження проведено з метою з'ясування ролі моноаміноксидази (МАО) у патогенезі різних типів нейроциркуляторної астенії (НЦА), виникненні респіраторних розладів при НЦА, перебігу та ускладнень вагітності. У хворих на НЦА усіх типів встановлено вірогідне зростання активності МАО порівняно з контролем та в динаміці вагітності. Максимальний ступінь зростання активності МАО зареєстрований

у групах хворих на гіпертонічний та кардіальний типи НЦА. Вірогідними прогностичними критеріями розвитку фетоплацентарної недостатності (ФПН) у здорових вагітних є зростання активності МАО вище 40%, у хворих на НЦА усіх типів – вище 45 %.

**Ключові слова:** нейроциркуляторна астенія, вагітність, фетоплацентарна недостатність, моноаміноксидаза.

**Вступ.** Дослідження нейромедіаторних механізмів регуляції судинного тону, проведені в останні роки, вказують на порушення метаболізму катехоламінів (КА), зокрема послаблення дофамінергічної медіації, як основну причину виникнення судинної дистонії [1, 2, 5]. Однак практично відсутні дані досліджень ферментів метаболізму біогенних амінів мозку при НЦА у період вагітності. Вивчення флавінівміщуючих монооксигеназ (МАО) крові та плаценти людини викликає зацікавленість у зв'язку із можливою їх участю у процесі перебігу вагітності, пологів та в розвитку деяких видів патології вагітності [8]. МАО – це флавінові, тіолвміщуючі мембранозв'язані ферменти, які каталізують реакції окиснювального дезамінування біогенних моноамінів з утворенням відповідних альдегідів, аміаку та пероксиду водню [7]. Сьогодні відомо про наявність у

плаценті людини МАО різних типів: МАО типу А, що метаболізує серотонін, норадреналін і адреналін, МАО типу Б, що блокується низькими концентраціями депренілу і метаболізує норадреналін, дофамін, бензиламін та β-фенілетиламін [8]. У більшості тканин МАО зосереджена в мітохондріальних мембранах і лише незначну її кількість виявляють у мікросомальній фракції [3]. Особливістю плацентарної тканини є наявність високої активності МАО у мікросомах (до 36 %) і в цитозолі [6].

**Мета дослідження.** З'ясувати роль МАО-Б у патогенезі різних типів НЦА, виникненні респіраторних розладів при НЦА, перебігу та ускладнень вагітності.

**Матеріал і методи.** Обстежено 90 вагітних, хворих на НЦА. Залежно від варіанта перебігу НЦА вагітних було розподілено таким чином: I

© Р.С. Теслюк, 2013

група – вагітні, хворі на НЦА за гіпертонічним типом (ГіперТТ) – 30 осіб, серед яких ІА підгрупа – 15 вагітних без ФПН, ІВ підгрупа – 15 вагітних, хворих на НЦА, у яких вагітність проходила з ФПН; ІІ група – вагітні, хворі на НЦА за гіпотонічним типом (ГіпоТТ) – 30 осіб, серед яких ІІА підгрупа – 18 вагітних без ФПН, ІІВ група – 12 вагітних з ФПН; ІІІ група – вагітні, хворі на НЦА за кардіальним типом (КТ) – 30 осіб, серед яких ІІІА підгрупа – 16 вагітних без ФПН, ІІІВ підгрупа – 14 вагітних з ФПН. Контрольну групу склали 30 практично здорових вагітних відповідного віку та терміну вагітності, серед яких у 11 – вагіт-

ність ускладнилася ФПН. Активність моноаміноксидази (МАО) [КФ 1.4.3.4] у крові визначали методом Г.А.Сиворакша, Ю.И.Сидельникова (1990) [4].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз результатів дослідження активності МАО залежно від типу НЦА у динаміці вагітності (26, 32, 36 тижнів) наведено в таблиці 1. Аналіз показників активності МАО у здорових вагітних вказує на те, що вони знаходяться у межах фізіологічної норми для невагітних жінок і практично не змінюються в динаміці неускладненої вагітності ( $p>0,05$ ). Водночас у здорових вагітних, у

Таблиця 1

**Динаміка показників активності моноаміноксидази у вагітних, хворих на нейроциркуляторну астеною, залежно від типу захворювання, терміну вагітності та наявності ускладнення фетоплацентарною недостатністю, (М±m)**

Групи обстежених	МАО, мкмоль/л за 1 год.		
	26 тижнів	32 тижні	36 тижнів
Здорові вагітні	11,09±1,465	11,19±1,187	11,27±1,035
Гіпертонічний тип НЦА	25,73±1,157*/***	30,45±1,119*/**/****	37,12±1,241*/**/****
Гіпотонічний	15,35±1,254 ****	17,92±1,164*/****	18,54±1,315*/****
Кардіальний тип НЦА	23,18±1,653*/***	29,85±1,138*/**/****	35,23±2,009*/**/****
Здорові з ФПН	13,59±1,254	15,38±1,078	15,88±1,032 #
ГіперТТ НЦА з ФПН	30,47±1,129*/***/#	35,31±1,132*/**/****/#	54,17±1,542*/**/****/#
ГіпоТТ НЦА з ФПН	19,35±1,175*/****	22,64±1,078*/****/#	27,10±1,245*/**/****/#
КТ НЦА з ФПН	28,04±1,123*/***/#	34,43±1,157*/**/**** #	52,35±1,478*/**/****#

Примітка. \* - відмінності вірогідні порівняно з групою здорових вагітних ( $p<0,05$ ); \*\* - відмінності вірогідні порівняно з показником цієї ж групи у попередній термін гестації ( $p<0,05$ ); \*\*\* - відмінності вірогідні порівняно з групою хворих на гіпотонічний тип НЦА ( $p<0,05$ ); \*\*\*\* - відмінності вірогідні порівняно з групою на кардіальний тип НЦА ( $p<0,05$ ); # - відмінності вірогідні порівняно з показником у аналогічній групі без ФПН ( $p<0,05$ )

Таблиця 2

**Показники активності моноаміноксидази у крові хворих на нейроциркуляторну астеною та здорових вагітних залежно від типу респіраторних розладів та наявності ускладнення фетоплацентарною недостатністю (ФПН) у 36 тижнів гестації, (М±m)**

Групи обстежених	МАО, мкмоль/л за 1 год	P
Здорові вагітні	11,27±1,035	
Обструктивний тип ФЗД	19,82±1,148	p, p2, p3<0,05
Рестриктивний тип ФЗД	32,21±1,415	p, p1, p3<0,05
Змішаний тип ФЗД	38,34±1,503	p, p1, p2<0,05
Здорові вагітні з ФПН	15,88±1,032	P4<0,05
Обструктивний тип з ФПН	28,33±1,205	p, p2, p3, p4<0,05
Рестриктивний тип ФЗД з ФПН	47,80±1,453	p, p1, p3, p4<0,05
Змішаний тип з ФПН	55,70±1,531	p, p1, p2, p4<0,05

Примітка. p – відмінності вірогідні порівняно з групою здорових вагітних; p1 – відмінності вірогідні порівняно з групою хворих на обструктивний тип респіраторних розладів; p2 - відмінності вірогідні порівняно з групою хворих на рестриктивний тип респіраторних розладів; p3 - відмінності вірогідні порівняно з групою хворих на змішаний тип респіраторних розладів; p4 - відмінності вірогідні порівняно з аналогічною групою хворих без ФПН

яких перебіг вагітності ускладнився розвитком ФПН у термін гестації 36 тижнів мало місце вірогідне зростання активності MAO на 40,9 % ( $p < 0,05$ ).

У хворих на ГіперТТ НЦА показники активності MAO вірогідно перевищують норму – у 26 тижнів – у 2,32 раза ( $p < 0,05$ ), у 32 тиж. – у 2,72 раза ( $p < 0,05$ ), у 36 тиж. – у 3,29 раза ( $p < 0,05$ ) і вказують на максимальний серед груп порівняння рівень активності. У хворих на ГіпоТТ НЦА коливаються в межах фізіологічної норми ( $p > 0,05$ ), однак у термін гестації 32 та 36 тижнів вірогідно перевищують контроль у 1,60 ( $p < 0,05$ ) та 1,65 ( $p < 0,05$ ) раза відповідно. У вагітних із КТ НЦА встановлено істотне зростання активності MAO ще з другого триместру вагітності, яка у 26 тиж. перевищує контроль у 2,09 раза ( $p < 0,05$ ), у 32 тиж. – у 2,67 раза ( $p < 0,05$ ), у 36 тиж. – у 3,12 раза ( $p < 0,05$ ). У хворих на ГіперТТ та КТ встановлено вірогідне зростання активності MAO у динаміці вагітності: від 26 до 32 тиж. – на 18,3 % ( $p < 0,05$ ) та 28,8 % ( $p < 0,05$ ) відповідно, від 32 до 36 тиж. – на 21,9 % ( $p < 0,05$ ) та 18,0 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Аналізуючи показники активності MAO у вагітних з ФПН вдалося встановити вірогідне її зростання в усіх групах спостереження відносно контролю ( $p < 0,05$ ), однак відсоток перевищення в термін вагітності 26-32 тиж. був дещо нижчим, ніж різниця з нормою в аналогічних групах без ФПН ( $p > 0,05$ ), а в 36 тиж. – невірогідно вищим (при ГіперТТ – у 3,41 раза ( $p < 0,05$ ); при ГіпоТТ – в 1,70 раза ( $p < 0,05$ ); при КТ – у 3,30 раза ( $p < 0,05$ )). Це можна пояснити суттєвим внеском метаболічних розладів, що зумовлюють ФПН як у здорових, так і у хворих на НЦА вагітних. Максимальний ступінь активності MAO спостерігали у хворих на ГіперТТ НЦА з ФПН, хоча при КТ показник активності був невірогідно нижчий ( $p > 0,05$ ); при ГіпоТТ з ФПН встановлено мінімальну активність MAO, однак вона вірогідно перевищує норму у II, I та III триместрах гестації ( $p < 0,05$ ).

Істотним, на нашу думку, фактом у діагностиці ускладнення вагітності ФПН, є встановлений нами феномен вірогідного зростання активності MAO у динаміці вагітності, особливо від 32 до 36 тижня. Зокрема, у хворих на ГіперТТ та КТ НЦА з ФПН активність MAO зростала відповідно на 53,4 % ( $p < 0,05$ ) та 52,0 % ( $p < 0,05$ ), у хворих на ГіпоТТ, при якому первинно має місце дефіцит катехоламінергічної активності – активність MAO теж зросла на 19,7 % ( $p < 0,05$ ).

Однак найважливішим досягненням проведеного дослідження було встановлення вірогідних діагностичних критеріїв розвитку ФПН у здорових та хворих на НЦА вагітних. Так, дані, наведені в таблиці 1, свідчать про вірогідне зростання активності MAO у термін гестації 36 тижнів у здорових жінок, вагітність яких ускладнилася ФПН, на 40,9 % ( $p < 0,05$ ) порівняно із практично здоровими вагітними. У хворих на ГіперТТ НЦА з ФПН активність MAO перевищує показник у аналогічній групі без ФПН на 45,9 %

( $p < 0,05$ ), хворих на ГіпоТТ з ФПН – на 46,2 % ( $p < 0,05$ ), хворих на КТ НЦА з ФПН – на 48,6 % ( $p < 0,05$ ). Таким чином, активність MAO вище 40 % від належних у здорових та 45 % у хворих на НЦА можна вважати вірогідними критеріями приєднання фетоплацентарної недостатності до перебігу вагітності.

Враховуючи дані літератури та результати наших досліджень про те, що у хворих на НЦА має місце дисбаланс катехоламінергічної медіації нервових процесів, ймовірною причиною його може бути підвищена активність MAO [8]. Відомо, що зі зростанням активності MAO знижується вміст біогенних амінів у головному мозку і в крові внаслідок їх дезамінування, а також встановлена роль MAO у віковій деструкції дофамінергічних нейронів [6]. Зниження під впливом MAO рівня дофаміну, який гальмує утворення гідропероксидних сполук, призводить до неконтрольованої активації процесів пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків мембран клітин, і, у першу чергу, тих, що мають найвищий індекс проліферативної активності [3, 6]. В організмі вагітної жінки, поряд із клітинами крові, найшвидше проліферують клітини плаценти. Пошкодження мембран клітин плаценти вільними радикалами та гідропероксидами призводить до метаболічних розладів, порушення процесів мікроциркуляції, кисневого забезпечення та підсилення процесів апоптозу цієї тканини, що і є патоморфологічною основою розвитку ФПН [3, 6]. Високий вміст MAO у тканині плаценти, за умов дисбалансу катехоламінів, сприяє розвитку місцевих нейродистрофічних змін, що, з одного боку, призводить до ФПН, а з іншого – при підсиленні апоптозу клітин плаценти – до виходу MAO з цитозолу та мікросом у системний кровообіг та підвищення її активності в крові [8]. Останній факт є ланкою патогенезу, що замикає порочне коло формування ФПН при НЦА. Підтвердженням взаємозв'язку між дисбалансом катехоламінів та змінами активності MAO у хворих на НЦА, їх участь у формуванні ФПН є дослідження активності MAO крові залежно від типу респіраторних розладів, результати якого наведені в таблиці 2.

Аналіз показників, наведених у таблиці, свідчить про вірогідне зростання активності MAO при усіх типах респіраторних розладів, причому при ускладненні ФПН це зростання істотніше: при обструктивному типі – в 1,78 раза ( $p < 0,05$ ) проти 1,67 раза ( $p < 0,05$ ) без ФПН, при рестриктивному типі – у 3,01 раза ( $p < 0,05$ ) проти 2,86 раза ( $p < 0,05$ ) – без ФПН, при змішаному – у 3,51 раза ( $p < 0,05$ ) проти 3,40 раза ( $p < 0,05$ ) без ФПН. Відсоток, що визначає різницю між показниками в аналогічних групах з та без ФПН, підтверджує вищенаведені діагностичні критерії і знаходиться в межах 40-50% ( $p < 0,05$ ). Слід також зазначити, що співвідношення обструктивного та рестриктивного типів респіраторних розладів, а також зазначених складових змішаного типу порушення ФЗД у хворих на НЦА вагітних із зрос-

танням активності MAO вірогідно зростає на користь рестриктивного типу ( $p < 0,05$ ).

### Висновки

1. У хворих на нейроциркуляторну астеною усіх типів встановлено вірогідне зростання активності моноаміноксидази порівняно з контролем та в динаміці вагітності, що є вірогідною причиною поглиблення катехоламінового дисбалансу в цих осіб. Максимальний ступінь зростання активності моноаміноксидази зареєстрований у групах хворих на гіпертонічний та кардіальний типи нейроциркуляторної астеної із рестриктивним та змішаним типом респіраторних розладів.

2. Вірогідними прогностичними критеріями розвитку плацентарної недостатності у здорових вагітних є зростання активності моноаміноксидази вище 40 %, у хворих на нейроциркуляторну астеною усіх типів – вище 45 %.

**Перспективою подальших досліджень** у цьому напрямку є розробка лікувальних та реабілітаційних заходів щодо корекції активності моноаміноксидази з метою запобігання розвитку ускладнень вагітності.

### Література

1. Васильев В.Н. Симпатико-адреналовая активность при различных функциональных состояниях человека / В.Н. Васильев, В.С. Чугунов. – М.: Медицина, 1985. – 272 с.

2. Войтенко Н.Н. Активность моноаминоксидазы и регуляция активности фермента на уровне транскрипции в мозге мышей СЗН/Не / Н.Н. Войтенко // *Нейрохимия*. – 2001. – Т. 18, № 3. – С. 186-190.

3. Волчегорский И. Сравнительный анализ возрастной динамики активности моноаминоксидазы-В, ферментов антиоксидантной защиты и устойчивости к оксидативному стрессу в различных отделах спинного мозга человека // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* / И. Волчегорский, И. Телешева, В. Турыгин. – 2003. – Т. 134, № 1. – С. 49-51.

4. Сивораक्षा Г.А. Определение активности MAO и ДАО в одной пробе сыворотки крови / Г.А. Сивораक्षा, Ю.И. Сидельников // *Лаб. дело*. – 1991. – № 2. – С. 51-54.

5. Сравнительная характеристика мембраносвязанных и цитоплазматической моноаминоксидаз плаценты человека / А.З. Киркель, Л.А. Тищенко, Л.Н. Аксенова [и др.] // *Вопр. мед. химии*. – 1991. – Т. 37, № 4. – С. 25-28.

6. Шемяков С. Возрастная динамика активности моноаминоксидазы и содержания продуктов перекисного окисления липидов в мозге человека / С. Шемяков, И. Волчегорский, В. Турыгин // *Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2003. – Т. 103, № 1. – С. 46-48.

7. Effect of an aerobic exercise program on blood pressure and catecholamines in normotensive and hypertensive subjects / R.M. Arida, N.M. Mazzacoratti, J. Scares [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 1996. – Vol. 29, № 5. – P. 633-637.

8. Monoamine Oxidase: Basic and Clinical Frontiers / H. Kuzuya, K. Murata, S. Hashimoto [et al.] / Ed. K.Kamijo. – Amsterdam, 1982. – 389 p.

## ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МОНОАМИНОКСИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ АСТЕНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ТИПА РЕСПИРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ И НАЛИЧИЯ ОСЛОЖНЕНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Р.С. Теслюк*

**Резюме.** Исследование проведено с целью установления роли моноаминоксидазы (MAO) в патогенезе различных типов нейроциркуляторной астении (НЦА), возникновении респираторных нарушений при НЦА, течения и осложненной беременности. У больных НЦА всех типов установлено достоверное повышение активности MAO по сравнению с контролем и в динамике беременности. Максимальная степень активности MAO зарегистрирована в группах больных гипертоническим и кардиальным типами НЦА. Достоверными прогностическими критериями развития фетоплацентарной недостаточности у здоровых беременных женщин является повышение активности MAO выше 40 %, у больных НЦА всех типов – выше 45 %.

**Ключевые слова:** нейроциркуляторная астения, беременность, фетоплацентарная недостаточность, моноаминоксидаза.

## PECULIARITIES OF CHANGES OF THE MONOAMINEOXIDASE ACTIVITY IN GRAVIDAS WITH NEUROCIRCULATORY ASTHENIA, DEPENDING ON THE TYPE OF RESPIRATORY DISTRESSES AND THE PRESENCE OF A PLACENTAL DYSFUNCTION

*R.S. Tesliuk*

**Abstract.** The study has been carried out to establish the role of monoamineoxidase (MAO) in the pathogenesis of various types of neurocirculatory of asthenia (NCA), the occurrence of respiratory disorders, the course and complications of pregnancy. Patients of all types NCA demonstrated a significant increase of the MAO activity compared with the control and in the course of pregnancy. The maximum degree of the MAO activity was registered in groups of patients with hypertensive and cardiac types of NCA. Reliable prognostic criteria of the development of placental disfunction in healthy pregnant women are an increase in the activity of MAO more, than 40 %, in patients with all types of NCA – more, than 45 %.

**Key words:** neurocirculatory asthenia, pregnancy, placental disfunction, monoamineoxidase.

SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of Ukraine NAMS" (Kyiv)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 183-186

Надійшла до редакції 15.05.2013 року



УДК 616.3-008.053.8

*Г.Д. Фадеенко, А.А. Несен, О.В. Чирва*

## КОМОРБИДНОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

**Резюме.** В статье освещено современное состояние проблемы коморбидной патологии, этиопатогенетических факторов развития функциональных нарушений вегетативной нервной системы и органов желудочно-кишечного тракта у лиц организованной студенческой популяции. Представлены основные результаты исследования частоты встречаемости клинических вариантов сочетания нейроциркуляторной дистонии и функциональных заболеваний органов пищеварения

среди молодых. Уделено внимание таким наиболее значимым триггерным факторам коморбидной функциональной патологии, как образ жизни, режим питания и психоэмоциональное состояние.

**Ключевые слова:** коморбидность, нейроциркуляторная дистония, функциональные заболевания органов пищеварения, частота встречаемости, триггерные факторы.

**Введение.** В современной медицине в виду более широкого понимания патогенетических основ патологического состояния больного особое внимание уделяется понятиям «коморбидность», «коморбидные заболевания или состояния», «мультикоморбидность» [1-3, 5]. Способность клинициста рассматривать физическое состояние пациента как интегрирующую всех процессов, учитывать физиологические аспекты взаимодействия регуляторных систем организма и оценивать факт взаимного отягощения различных патологий позволяет осуществлять комплексный подход к терапии. Актуальным является вопрос подбора медикаментозного лечения для больных сочетанной патологией. Так, Hughes L.D. et al. (2013) подчеркивают, что пациенту с пятью нетяжелыми заболеваниями назначается не менее 11 лекарственных препаратов согласно современным рекомендациям по лечению. Безусловно, риск побочных эффектов в данных условиях повышается в несколько раз [5].

Системность патологических нарушений можно объяснить с точки зрения многокомпонентности составляющих здоровья. В основе развития заболевания лежат поломки как в физическом, так и в психологическом компоненте. Исходя из этого, психосоматические заболевания, являющиеся в большинстве случаев сочетанными, требуют особого внимания. Так, у больных нейроциркуляторной дистонией (НЦД) изучаются распространенность и особенности заболеваний системы пищеварения. Установлено, что у 50 % больных НЦД наблюдаются сопутствующие заболевания системы пищеварения в период нестойкой ремиссии и обнаружен феномен взаимного отягощения течения в 7,14 % [2]. По данным разных авторов, от 70 % до 90 % пациентов с функциональной диспепсией (ФД) и синдромом раздраженного кишечника (СРК) страдают сопутствующими психическими расстройствами, в частности депрессиями (включая дистимию), тревожными расстройствами (панические атаки), шизофренией, расстройствами эмоциональной сферы и тревожными нарушениями.

Открытое неконтролируемое клиническое исследование проведено на базе ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харькова.

**Цель исследования.** Изучение частоты встречаемости сочетания НЦД и функциональных заболеваний органов пищеварения (ФЗОП) среди лиц организованной студенческой популяции, установление наиболее распространенных клинических вариантов сочетания исследуемых нозологий с оценкой роли основных этиологических факторов.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 113 лиц организованной студенческой популяции – 68 (60,2 %) женщин и 45 (39,8 %) мужчин, средний возраст которых составил  $19,93 \pm 0,76$  лет,  $p < 0,05$ . Студенты самостоятельно заполняли анкеты образа жизни и опросники Вейна с целью установления вегетативного статуса, производились сбор жалоб и анамнеза, объективный осмотр, стандартные лабораторные и инструментальные методы обследования. Диагноз «нейроциркуляторная дистония» устанавливался согласно стандартному протоколу (Наказ № 436 МОЗ України від 03.07.2006). Диагностика «функциональной диспепсии», «дискинезии желчевыводящих путей» и «синдрома раздраженного кишечника» проведена согласно стандартному протоколу (Наказ № 271 МОЗ України від 13.06.2005) в соответствии с диагностическими критериями Rome Criteria III (2006) и рекомендациями Всемирной Гастроэнтерологической Организации (2009), после процедуры получения информированного согласия. На основании результатов анкетирования и обследования все студенты были разделены на две группы: I – лица с установленной НЦД (кардиальная форма) и II – практически здоровые лица без признаков НЦД (группа контроля).

**Результаты исследования и их обсуждение.** В ходе исследования 62 % осмотренных (70 человек) были распределены в основную группу (НЦД, кардиальная форма), а именно 49 (72,1 %)

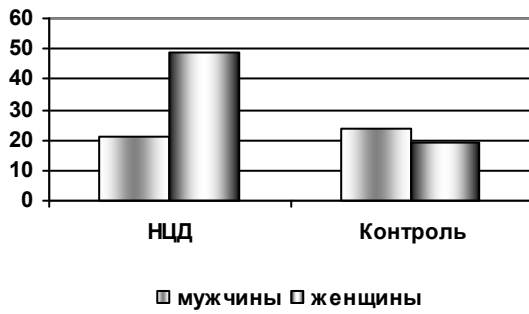


Рис. 1. Распределение обследованных студентов по полу (n=113)

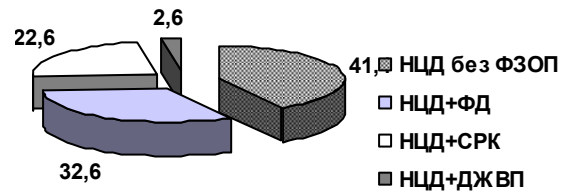


Рис. 2. Распределение больных нейрциркуляторной дистонией в зависимости от наличия функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (%)

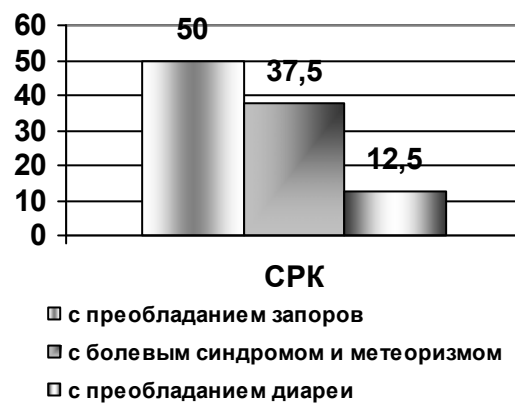
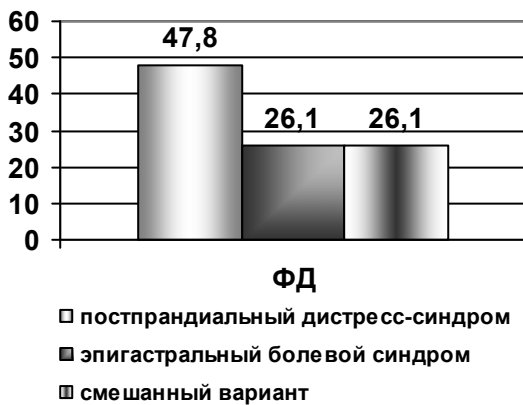


Рис. 3. Варианты функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника у обследованных пациентов с нейрциркуляторной дистонией, %

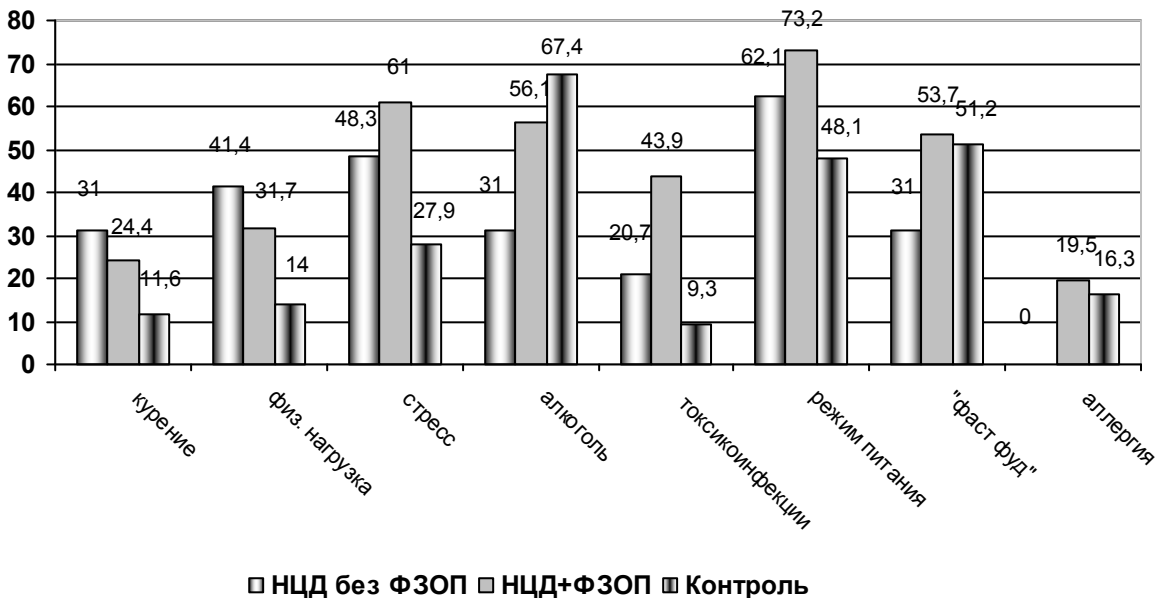


Рис. 4. Роль триггерных факторов развития функциональной патологии, %

женщин и 21 (46,7 %) мужчина из всех обследованных. Практически здоровыми оказались соответственно 43 человека (среди них – 19 (44,2 %) женщин и 24 (55,8 %) мужчины) – контрольная группа. На рис. 1 показано распределение по полу включенных в исследование лиц.

В зависимости от наличия у больных НЦД (основная группа) функциональной патологии органов пищеварения мы разделили обследуемых на несколько подгрупп: 1-ую составили пациенты с установленной ФД (НЦД+ФД), 2-ая – подгруппа больных СРК (НЦД+СРК), 3-я подгруппа

– лица с установленной дискинезией желчевыводящих путей (ДЖВП) (НЦД+ДЖВП) и, наконец, 4-ую – составили студенты с НЦД без сопутствующей функциональной патологии органов пищеварения (группа сравнения).

Выявлено, что наиболее частым вариантом сочетания вегетативной дисфункции и функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является НЦД и ФД. Так, у 23 пациентов (56,1 %) основной группы были выявлены различные варианты ФД – эпигастральный болевой синдром (ЭБС) зарегистрирован у шести больных, постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) у 11 и смешанный вариант ФД наблюдался у шести пациентов. Более чем у трети больных НЦД был установлен диагноз СРК – (16 больных (39 %)). Причем преобладающим оказался вариант СРК с преобладанием запоров и на втором месте – СРК с болевым синдромом и метеоризмом (50 % и 37,5 % соответственно) согласно современной классификации. ДЖВП была выявлена у небольшого количества пациентов – всего два случая на фоне НЦД. Следует отметить, что у семи (17,1 % среди лиц с НЦД+ФЗОП) пациентов из выше охарактеризованных групп наблюдался так называемый синдром перекреста «overlap syndrome», т.е. сочетание ФЗОП. Так, у шести больных диагностированы ФД с СРК и у одного обследованного зарегистрировано сочетание СРК с ДЖВП. Полученные нами данные согласуются с ранее проведенными исследованиями других авторов. По данным обзора Международной гастроэнтерологической ассоциации, ФД отмечается у 42–87% пациентов с СРК [3, 6], что объясняется с позиции общих патофизиологических аспектов. Suzuki H. and Hibi T. (2011), проанализировав частоту встречаемости синдрома перекреста в различных популяциях, выявили, что сочетание ФД с СРК может варьировать от 11 % до 27 % случаев, причем ФД-СРК overlap ассоциируется с более тяжелыми клиническими проявлениями [7]. При сочетании ФД и СРК у больных чаще всего отмечается дискинетический вариант ФД (ПДС) и обстипационный вариант СРК (с преобладанием запоров). При дальнейшем развитии патологии среди клинических проявлений чередуясь могут преобладать как симптомы ФД, так и симптомы СРК. У больных с СРК в сочетании с билиарной дисфункцией более выражен абдоминальный болевой синдром, выше частота и выраженность вегетативной дисфункции. Значимую роль играют генетические, средовые и психосоциальные факторы, воздействующие на функционирование центральной и вегетативной нервной системы, что в конечном итоге реализуется как развитие висцеральной гиперчувствительности и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта [4].

В группу сравнения вошли 29 пациентов (41,1 %) с НЦД без сопутствующей патологии органов пищеварения. На рисунках 2, 3 продемонстрирована частота встречаемости различных клинических вариантов сочетания НЦД и ФЗОП среди обследованных.

Анализ опросников образа жизни позволил установить определенную роль некоторых триггерных факторов развития функциональной патологии у обследованных студентов. Так, в группе сравнения (НЦД без ФЗОП) курят 31 % больных, ведут малоподвижный образ жизни (физическая нагрузка менее четырех часов в неделю) 41,4 %, отмечают наличие хронического психоэмоционального стресса практически половина пациентов – 48,3 %, не соблюдают режим питания 62,1 %. Оценивая эти показатели в контрольной группе, получены следующие значения: курят – 11,6 %, оценивают физическую нагрузку как недостаточную – 14 % лиц, подвергаются хроническому стрессу 27,9 % и нерегулярное питание отмечено практически у половины здоровых студентов – 48,1 %, причем большая часть опрошенных питается «фаст фудом» (51,2 % группы контроля).

Интересные данные получены при анкетировании больных НЦД в сочетании с ФЗОП. Оказалось, наличие психоэмоционального стресса отмечает 61 % лиц, что является самым высоким показателем и подтверждает психосоматическое звено патогенеза функциональных расстройств органов пищеварения. Употребляют алкогольные напитки 56,1 % больных сочетанной функциональной патологией, по сравнению с 31 % лиц без ФЗОП. Перенесли в анамнезе (за последние два года) пищевые токсикоинфекции 43,9 % пациентов группы (НЦД+ФЗОП), 20,7 % – в группе (НЦД без ФЗОП) и в контрольной группе – всего 9,3 %. Среди студентов с сочетанием НЦД и ФЗОП 73,2 % не соблюдают режим питания, регулярно питаются «фаст фудом» 53,7 % больных. Также следует отметить, что 19,5 % пациентов основной группы отмечают в анамнезе аллергические заболевания, в то время, как в группе сравнения и группе контроля в целом данный показатель составляет 9,7 %, что подтверждает роль висцеральной гиперчувствительности и иммунного компонента в механизме развития дисмоторных проявлений функциональной патологии ЖКТ. Для большей наглядности проанализированные показатели представлены на рисунке 4.

Оценка показателей количества часов сна в сутки в исследуемых группах выявила следующие результаты: (7,07±0,54) часов в группе (НЦД без ФЗОП), (6,49±0,41) часов в группе (НЦД+ФЗОП) и (8,10±0,41) – у практически здоровых студентов,  $p < 0,05$ . Кратность приема пищи в течение дня также достоверно отличалась: (2,83±0,34); (2,46±0,17); и (4,00±0,27) раз соответственно,  $p < 0,05$ . Также обследуемые студенты в своих анкетах указывали количество стаканов чистой воды, выпиваемых за сутки. Полученные результаты выглядят следующим образом: (3,86±0,92) стаканов воды в группе (НЦД без ФЗОП), (2,95±0,88) стаканов в группе (НЦД+ФЗОП) и (6,00±0,83) стаканов чистой воды за сутки выпивают лица контрольной группы  $p < 0,05$ . Таким образом, недосыпание, большие промежутки времени между приемами пищи, со-

четаються с нерегулярним режимом питания, а также недостаточное количество выпиваемой за сутки чистой воды являются достоверными факторами развития функциональной патологии органов пищеварения на фоне вегетативного дисбаланса у обследованных лиц молодого возраста.

### Выводы

1. Среди обследованной организованной студенческой популяции достаточно высока частота встречаемости нейроциркуляторной дистонии, причем достоверно чаще развитию нейровегетативной дисфункции подвержены лица женского пола. Одним из проявлений нейроциркуляторной дистонии являются функциональные заболевания органов пищеварения. Результаты проведенного нами исследования показывают, что наиболее часто встречающимися клиническими вариантами коморбидной функциональной патологии являются нейроциркуляторная дистония и функциональная диспепсия, а также нейроциркуляторная дистония и синдром раздраженного кишечника, причем преобладают постпрандиальный дистресс-синдром функциональной диспепсии и обстипационный вариант синдрома раздраженного кишечника среди лиц организованной студенческой популяции. «Синдром перекреста» функциональной патологии желудочно-кишечного тракта на фоне нейроциркуляторной дистонии встречается более чем у 17 % молодых респондентов.

2. Согласно полученным результатам, наиболее значимыми этиопатогенетическими факторами в развитии нейроциркуляторной дистонии у лиц молодого возраста являются малоподвижный образ жизни, хронические стрессовые ситуации, недосыпание, беспорядочный режим питания. Формированию функциональной патологии органов пищеварения, в первую очередь, способствуют дисфункция вегетативной нервной системы, психоэмоциональное перенапряжение, употребление алкогольных напитков, неправильный ре-

жим питания, систематическое недостаточное употребление чистой питьевой воды, ежедневное питание по типу «фаст фуд», что характерно для лиц организованной студенческой популяции. Отдельное внимание в патогенезе функциональных заболеваний органов пищеварения обращают на себя склонность к аллергическим заболеваниям, а также перенесенные пищевые токсикоинфекции.

### Перспективы дальнейших исследований.

Детальное и широкое понимание функциональных заболеваний, что будет способствовать оптимизации методов коррекции коморбидной патологии у лиц молодого возраста.

### Литература

1. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности // Монография; изд. 8, перераб. и доп. – Иркутск: РИО ИГМАПО, 2013. – 297 с.
2. Волошин О.І. Метаболічні та гастроентерологічні аспекти дії А-дистону у хворих на ішемічну хворобу серця та нейроциркуляторну дистонію / О.І. Волошин, В.Л. Васюк, І.В. Окіпняк // Ліки України. – 2010. – № 2. – С. 40-42.
3. Махов В.М. Коморбидность дисфункциональных расстройств органов пищеварения / В.М. Махов, Л.В. Ромасенко, Т.В. Турко // Рос. мед. ж.: Болезни органов пищеварения. – 2007. – № 2. – С. 37-42.
4. Синдром «перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта / М.Ф. Осипенко, В.И. Бут-Гусаим, Н.Б. Волошина [и др.] // Сиб. мед. ж. – 2008. – № 5. – С. 21-26.
5. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity / L.D. Hughes, D. Lloyd, McMurdo [et al.] // Age and Ageing. – 2013. – Vol. 42, № 1. – P. 62-69.
6. Kazutoshi H. Analysis of the gastrointestinal symptoms of uninvestigated dyspepsia and irritable bowel syndrome gut and liver / H. Kazutoshi, M. Takayuki, M. Hiroto // Gut and Liver. – 2009. – Vol. 3, № 3. – P. 192-196.
7. Suzuki H. Overlap syndrome of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome - are both diseases mutually exclusive? / H. Suzuki, T. Hibi // Journal of Neurogastroenterology and Motility. – Vol. 17, № 4. – 2011. – P. 360-365.

## КОМОРБІДНІСТЬ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ І НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЇ ДИСТОНІЇ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

*Г.Д. Фадєєнко, А.О. Несен, О.В. Чирва*

**Резюме.** У статті висвітлено сучасний стан проблеми стосовно коморбідної патології, етіопатогенетичних чинників розвитку функціональних порушень вегетативної нервової системи та органів шлунково-кишкового тракту в осіб організованої студентської популяції. Представлені основні результати дослідження частоти зустрічальності клінічних варіантів поєднання нейроциркуляторної дистонії і функціональних захворювань органів травлення серед молодих. Приділено увагу таким найбільш значущим тригерним чинникам коморбідної функціональної патології, як спосіб життя, режим харчування і психоемоційний стан.

**Ключові слова:** коморбідність, нейроциркуляторна дистонія, функціональні захворювання органів травлення, частота зустрічальності, тригерні фактори.

## COMORBIDITY OF FUNCTIONAL DISORDERS OF THE DIGESTIVE SYSTEM AND NEUROCIRCULATORY DYSTONIA IN THE YOUNG

*G.D. Fadiieenko, A.A. Nesen, O.V. Chirva*

**Abstract.** The paper represents the current state of the problem, regarding comorbidity pathology, the etiopathogenetical factors of functional disorders of the autonomic nervous system and the gastrointestinal tract in patients of an organized

student population. The basic results of the frequency of occurrence and possible clinical variants of a combination of neurocirculatory dystonia and functional digestive diseases in the young are submitted. Attention is given to such important trigger factors of comorbid functional pathology as lifestyle, dietary pattern and psychoemotional state.

**Key words:** comorbidity, neurocirculatory dystonia, functional gastrointestinal disorders, frequency of occurrence, trigger factors.

SI "Institute of Therapy Named after L.T. Malaya of the NAMS of Ukraine" (Kharkov)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 187-191

Надійшла до редакції 17.04.2013 року

© Г.Д. Фалеєнко, А.А. Несен, О.В. Чирва, 2013

УДК 616.36-003.826: 616.36.018

*О.С. Хухліна, О.Є. Мандрик, В.С. Гайдичук, А.А. Антонів*

## ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ТА ІНТЕНСИВНОСТІ ФІБРОЗООУТВОРЕННЯ У ПЕЧІНЦІ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ЗА КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У статті наведені дані щодо патоморфологічних змін печінки у хворих на НАСГ та ГХ II стадії. У результаті отримано дані про прогресування фіброзу в печінковій тканині, який зростає зі збільшенням ступеня активності стеатогепатиту.

**Ключові слова.** неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, гіпертонічна хвороба, фіброз печінки.

**Вступ.** Сучасні досягнення гепатології сприяли визнанню провідної ролі системи сполучної тканини (СТ) у патогенезі прогресування захворювань печінки [2, 5, 6]. Фіброз печінки – це прогресуючий патологічний процес, що персистує на тлі запалення і призводить до накопичення надлишку компонентів матриксу в позаклітинному просторі [3]. Якщо цей процес супроводжується неефективною резорбцією сполучної тканини, а також надмірною регенерацією, він призводить до спотворення нормальної архітектоники печінки, і в кінцевому результаті – до цирозу печінки [1, 4]. Активними зараз є намагання науковців щодо пошуку вірогідних біохімічних маркерів інтенсивності фіброзоутворення [3, 6, 8].

„Золотим стандартом” діагностики фіброзу сьогодні є прижиттєва біопсія печінки із морфологічним дослідженням біоптатів та оцінкою стадій фіброзу за одною із запропонованих шкал (R.Knodell, Ishak, V.J.Desmet, METAVIR, E.Brunt) [3, 7]. Широко впроваджуються в практику неінвазивні методи дослідження: фіброеластографія печінки, а також біохімічний фібротест, запатентований Т. Роупард [7]. Незважаючи на високий рівень вивчення патоморфологічної картини та закономірностей прогресування фіброзу печінки при неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ) на тлі ожиріння, цукрового діабету типу 2 (ЦД) [5, 8], особливості фіброзоутворення в печінковій тканині та його метаболічні передумови при

НАСГ за коморбідності з гіпертонічною хворобою (ГХ) вивчені недостатньо.

**Мета дослідження.** Встановити особливості морфологічних та біохімічних маркерів фіброзу печінки при НАСГ, що розвинувся на тлі ожиріння I-II ступеня та ГХ II стадії.

**Матеріал і методи.** Обстежено 80 хворих на НАСГ на тлі ожиріння I-II ступеня, у тому числі: 40 хворих на НАСГ (1-ша група) (20 хворих на НАСГ м'якої активності (1-ша група), 20 хворих на НАСГ помірної активності (16 група)); 40 хворих на НАСГ із коморбідною ГХ II ст. (2-га група) (20 хворих на НАСГ м'якої активності (2а група), 20 хворих на НАСГ помірної активності (2б група)). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі. Біопсія печінки виконана 20 хворим на НАСГ із супровідною ГХ II ст., 20 хворим на НАСГ із нормальним АТ. Біоптати печінки отримували шляхом черезшкірної чи лапароскопічної прицільної біопсії. Свіжий матеріал фіксували протягом 22 годин у нейтральному забуференому 10 % водному розчині формаліну, після чого здійснювали зневоднювання у висхідній батареї етанолу і заливку в парафін. Із парафінових блоків на санному мікротомі виготовляли зрізи товщиною 6-7 мкм. Парафінові зрізи завтовшки 5 мкм монтували на неімуногенні предметні скельця SuperFrost®Plus (Germany). Морфометричні дослідження виконували з використанням програмного забезпечення «Інтеграл-

© О.С. Хухліна, О.Є. Мандрик, В.С. Гайдичук, А.А. Антонів, 2013

2МТ» (м. Київ) на кафедрі патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету [7]. Визначали площу незмінених гепатоцитів (ПГ, мкм), площу сполучної тканини (ПСТ, мкм) та стромально-паренхіматозне співвідношення (СПС). Стадію фіброзу визначали за морфологічною класифікацією E. Vgunt (2000) із обчисленням індексу фіброзу (ІФ). Зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом у крові вільного (ВОП) за методом С.С.Тетянець (1985) та білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) за методом М.С.Осадчука (1979), гексозамінів (ГА) за методом О.Г.Архіпової (1988), серомукоїдів (СМ), сіалових кислот (СК), фукози, не зв'язаної з білком (ФНБ), за допомогою наборів фірми „Danush Ltd” (м.Львів), церулоплазміну (ЦРП) за методом Ревіна (1976), рівнем колагенолітичної активності плазми крові (КЛА): за інтенсивністю лізису азоколу; екскрецією ВОП, а також за показниками сумарного фібротесту (Т.Рounard) методом імуноферментного аналізу. Статистичний аналіз проводили з використанням параметричних і непараметричних критеріїв (Стюдента, Пірсона) на РС AMD Athlon 64 за допомогою комп'ютерних програм Statistica 5.1 (StatSoft, Inc., США) та SPSS 10.0.5. Standart Version.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Згідно з отриманими результатами, серед обстежених хворих на НАСГ 1а групи нульова стадія фіброзу (F0) виявлялася у 60 % пацієнтів, водночас у 40 % пацієнтів реєстрували вірогідні фібротичні зміни (F1) у печінковій тканині. У хворих на НАСГ 1б групи F0 стадію було зареєстровано у 75 % осіб, F1 – у 40 %. Таким чином, у хворих на НАСГ на 20 % частіше спостерігалася F1 стадія фіброзу.

У групі хворих на НАСГ 2а та 2б груп F0 стадія фіброзу спостерігалася в 10 % осіб. F1 стадія зареєстрована у співвідношенні 50 % до 55 %, F2 – відповідно 20 % та 20 %, F3 стадія зареєстрована відповідно у 20 % осіб 2а та 15 % осіб 2б групи. F4 стадії у цього контингенту осіб не виявлено. Порівняльний аналіз розподілу обстежених хворих за стадіями фіброзу при НАСГ 2б групи показав максимальну частоту F2 та F3 (50 % та 20 %).

Аналізуючи структуру фібротичних змін у печінці, а саме їх локалізацію та поширеність у печінковій тканині, встановлено наявність усіх видів фіброзу, притаманних хронічним дифузним захворюванням печінки: перичелюлярний, перисинусоїдальний, централобулярний та портальний з елементами септального, однак вони траплялися з різною частотою та ступенем вираженості. Так, у хворих на НАСГ 1а групи найчастіше спостерігався перичелюлярний фіброз (у 100 % випадків), дещо рідше траплялися фіброз перисинусоїдального типу (40 %) та централобулярний (25 %). У хворих на НАСГ 1б групи переважали перичелюлярний фіброз (у 100 % випадків), фіброз перисинусоїдально типу (20 %) та централобулярний (15 %). У 2а та 2б групах перичелюляр-

ний фіброз спостерігався в 100 % випадків, значний відсоток займали перисинусоїдальний та перивенулярний фіброз 3-ї зони (75 %), а також фіброз портального та/або перипортального типу з поодинокими септами (40 %).

Таким чином, у хворих на НАСГ із ГХ II стадії встановлено фіброз змішаного типу із переважанням перичелюлярного, перисинусоїдального, перивенулярного та фокального чи екстенсивного портального фіброзу 3-ї зони із слабо вираженими ознаками паренхіматозної та стромальної реакції. У 25 % випадків зареєстровано розширені, склерозовані портальні тракти з вогнищевим гіалінозом сполучної тканини. У портальних трактах – вогнищеві лімфоїдно-гістіоцитарні інфільтрати, які не розповсюджувались у печінкові часточки.

Середній показник сумарного біохімічного фібротесту у хворих на НАСГ 1а групи перевищив показник у ПЗО в 1,5 раза ( $p<0,05$ ), 1б групи – в 1,3 раза ( $p<0,05$ ), 2а групи – у 2,5 раза ( $p<0,05$ ) та у хворих 2б групи – в 1,9 раза ( $p<0,05$ ), що збігається з даними морфологічного дослідження (табл. 1).

Отже, у хворих на НАСГ встановлено наявність фібротичних змін у печінковій тканині, інтенсивність яких зростає за мірою збільшення ступеня активності неалкогольного стеатогепатиту, а також із приєднанням коморбідної ГХ II стадії. Ступінь розвитку та розповсюдження (площа) фібротичних змін у хворих на НАСГ із коморбідною ГХ II стадії та ожирінням перевищує такі в репрезентативних групах хворих на НАСГ без коморбідної ГХ.

З метою встановлення ймовірних факторів ризику прогресування фіброзу печінки та додаткових біохімічних маркерів інтенсивності фіброзувальних реакцій нами проведений кореляційний аналіз між біохімічним індексом фіброзу (БІФ) та маркерами основних біохімічних синдромів НАСГ, який встановив наявність вірогідного прямого кореляційного зв'язку між БІФ та активністю АЛТ ( $r=0,65$ ,  $p<0,05$ ), активністю ЛФ ( $r=0,70$ ,  $p<0,05$ ), вмістом у крові жовчних кислот ( $r=0,71$ ,  $p<0,05$ ). Наведені дані свідчать про те, що інтенсивність фіброзувальних реакцій у хворих на НАСГ, що розвинувся на тлі ожиріння, залежить від активності цитолітичного синдрому та холестазу. Із прогресуванням стадії фіброзу знижується детоксикаційна функція печінки (із активністю аргінази ( $r=-0,67$ ,  $p<0,05$ )).

Аналіз інтенсивності фіброзувальних реакцій у хворих на НАСГ, залежно від активності вказує на вірогідне збільшення вмісту в крові БЗОП у пацієнтів 1а групи – в 1,6 раза порівняно з ПЗО ( $p<0,05$ ), пацієнтів 1б групи – в 1,3 раза ( $p<0,05$ ), що свідчить про високу активність процесів анаболізму колагену в цього контингенту осіб. Водночас показник вмісту в крові ВОП (табл.), який є біохімічним маркером катаболізму колагену, у хворих на НАСГ 1-ї групи не відрізнялися від ПЗО ( $p>0,05$ ). Тобто, у хворих на

Таблиця

Показники обміну сполучної тканини у хворих на нелкогальний стеатогепатит, ожиріння I-II ступеня та за коморбідності з гіпертонічною хворобою II стадії залежно від ступеня активності цитолітичного синдрому (M±m)

Показники, од. вимірювання	Групи обстежених хворих				
	ПЗО	НАСГ п.а.	НАСГ м.а.	НАСГ п.а. з ГХ	НАСГ м.а. з ГХ
FibroTest, у.о.	0,18±0,01	0,29±0,02*	0,25±0,01*	0,45±0,01 */**/**	0,36±0,02 */**/**
БЗОП, мкмоль/л	41,48±3,709	65,57±2,931*	53,72±3,428**	84,85±3,227 */**/**	68,58±3,129 */**/**
ВОП, мкмоль/л	12,39±0,030	10,63±0,517	11,25±0,831	17,68±0,573 */**/**	14,93±0,951 */**/**
ГА, ммоль/л	5,54±0,025	6,54±0,129*	5,85±0,145 **	8,51±0,239 */**/**	7,53±0,243 */**/**
СК, ммоль/л	1,92±0,016	2,45±0,032*	2,27±0,019**	2,83±0,031 */**/**	2,55±0,027 */**/**
ФНБ, мкмоль/л	37,42±5,79	64,22±5,318*	51,74±3,517**	91,29±3,817 */**/**	77,11±4,782 */**/**
КЛА, у.о.	0,84±0,016	0,88±0,015	0,62±0,018**	0,97±0,013 */**/**	0,73±0,011 */**/**
Церулоплазмін, ммоль/л	12,63±0,142	15,93±0,512*	13,35±0,151**	23,95±1,123 */**/**	17,54±0,628 */**/**
Фібронектин, мкг/мл	334,94±12,042	389,21±11,543*	345,37±10,526 **	541,32±25,101 */**/**	437,37±11,598 */**/**
α <sub>2</sub> -МГ, ммоль/л	2,31±0,140	3,93±0,123*	3,45±0,019 **	6,69±0,134 */**/**	5,42±0,127 */**/**
ФРФ, нмоль/л	17,9±1,07	36,1±2,52 *	25,2±1,37 **	54,0±2,29 */**/**	45,7±2,13 */**/**

НАСГ спостерігається інтенсифікація процесів колагеноутворення на тлі зниження процесів резорбції (КЛА) новоутвореного колагену – на 26,2% (p<0,05).

У хворих на НАСГ, що розвинувся на основі ГХ, ми спостерігали вірогідне зростання вмісту в крові маркерів анаболізму колагену, що за інтенсивністю переважали такі в ПЗО – у 2,0 та 1,7 раза (p<0,05), та у хворих на НАСГ 1-ї групи (табл.). Водночас інтенсивність процесів катаболізму колагену у хворих на НАСГ (вміст ВОП) була вірогідно вищою як у порівнянні з показником у ПЗО – на 42,6 % (p<0,05) у пацієнтів 2а групи, на 20,4 % (p<0,05) у пацієнтів 2б групи, так і в порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p<0,05) (табл.). У пацієнтів 2-ї групи встановлено вірогідне зростання показників КЛА крові, інтенсивність якої в осіб 2а групи перевищила показник у ПЗО на 15,5 % (p<0,05), у пацієнтів 2б групи – на 36,9 % (p<0,05) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (p<0,05). Нами встановлено вірогідне зростання вмісту в крові α<sub>2</sub>-МГ за мірою збільшення активності цитолітичного синдрому (табл.) та із приєднанням коморбідності ГХ. Взаємозалежність вищезазначених змін підтверджує наявність зворотного кореляційного зв'язку між показниками вмісту в крові ВОП та α<sub>2</sub>-МГ (r=-0,53, p<0,05), вмістом БЗОП та КЛА (r=-0,50, p<0,05); а також прямого зв'язку між вмістом ВОП та КЛА (r=0,62, p<0,05).

Аналіз змін показників вмісту в крові інших елементів ПКМ білкового походження, зокрема, церулоплазміну, вказує на вірогідне його підвищення у хворих на стеатогепатит усіх груп спо-

стереження (p<0,05) із вірогідним переважанням у хворих на НАСГ 2а групи (p<0,05). Вміст церулоплазміну в крові хворих на НАСГ зростав із збільшенням активності цитолітичного синдрому і в прямій залежності корелював із показниками його активності: з АЛТ (r=0,62, p<0,05), АСТ (r=0,68, p<0,05). Нами встановлений тісний прямий кореляційний зв'язок між показниками вмісту в крові церулоплазміну та вмістом жовчних кислот (r=0,65, p<0,05), вмістом церулоплазміну та активністю ЛФ (r=0,71, p<0,05). Зростання вмісту в крові гострофазових білків, що підтримують якість запалення, і активуються за умов холестазу, зокрема жовчаними кислотами, є одним із важливих факторів прогресування фіброзоутворення в печінці. Аналіз змін іншого важливого компонента ПКМ білкового походження – фібронектину, що належить до молекул клітинної адгезії, вказує на вірогідне зростання (на 30-61,3 %) його вмісту у крові хворих на НАСГ із ГХ (p<0,05), у той час, як при НАСГ 1-ї групи його вміст був нижчим від показника у хворих на НАСГ 2-ї групи (p<0,05), хоча і перевищував показник у ПЗО.

Щодо показників обміну глікозаміногліканів та глікопротеїнових компонентів сполучної тканини у хворих на стеатогепатит, слід вказати на неоднозначність результатів дослідження. Зокрема, вміст СК у крові хворих на НАСГ 1а групи перевищував контрольні показники в 1,3 раза (p<0,05); ГА – на 18,9% (p<0,05), хворих 1б групи – відповідно в 1,2 раза (p<0,05), зміни вмісту ГА були не вірогідні. Водночас у хворих на НАСГ 2а та 2б груп зазначені показники зроста-

ли більш інтенсивно: відповідно СК та ГА - в 1,5 та 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) (табл.). Однак незалежно від етіології стеатогепатиту, вміст ГА та СК у прямій сильній залежності корелював із показниками активності запального процесу в печінці та цитолізу: між вмістом у крові ГА та активністю АЛТ ( $r=0,62$ ,  $p < 0,05$ ), вмістом ГА та активністю АСТ ( $r=0,64$ ,  $p < 0,05$ ), вмістом СК та активністю АЛТ ( $r=0,71$ ,  $p < 0,05$ ), а також вмістом ГА та рівнем  $\gamma$ -глобулінів ( $r=0,64$ ,  $p < 0,05$ ). Показники вмісту ФНБ, у хворих на НАСГ 2-ї групи також вірогідно зростали в міру збільшення активності цитолізу і перевищували за інтенсивністю зростання показники у хворих на НАСГ 1-ї групи ( $p < 0,05$ ).

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на НАСГ, що виник на тлі ожиріння, встановлено істотне підвищення синтезу колагену та глікозаміногліканів, яке супроводжується неефективною резорбцією новоутвореного колагену внаслідок гальмування колагенолітичної активності плазми крові при НАСГ м.ак., що виник внаслідок активації інгібіторів протеїназ ( $\alpha_2$ -МГ), істотного дисбалансу в системі метаболізму сполучної тканини, що, особливо за умов супровідної ГХ, призводить до прогресуючого фіброзування печінки та порушення її функцій.

#### Висновки

1. При неалкогольному стеатогепатиті, що розвивається на тлі ожиріння та гіпертонічної хвороби II стадії, встановлено наявність фібротичних змін у печінковій тканині, які за біохімічним індексом фіброзу перевищують такі у хворих на неалкогольний стеатогепатит із нормальним артеріальним тиском, та зростають із збільшенням ступеня активності стеатогепатиту. При неалкогольному стеатогепатиті в осіб із нормальним артеріальним тиском встановлено прояви F0-F1 стадій фіброзу печінки, при неалкогольному стеатогепатиті із супровідною гіпертонічною хворобою II стадії переважали F1-F2 стадії фіброзу печінкової тканини.

2. У 100 % хворих на неалкогольний стеатогепатит м'якої активності на тлі ожиріння встановлено перичелюлярний фіброз, рідше трапляється фіброз перисинусоїдального типу (40 %) та центрлобулярний (25 %). У хворих на неалкогольний стеатогепатит помірної активності переважали перичелюлярний фіброз (у 100 % випадків), фіброз перисинусоїдально типу (20 %) та центрлобулярний (15 %). У хворих на неалкогольний стеатогепатит із коморбідною гіпертонічною хворобою II стадії перичелюлярний фіброз спостері-

гався у 100 % випадків, значний відсоток займали перисинусоїдальний та перивенулярний фіброз 3-ї зони (75 %), а також фіброз портального та/або перипортального типу з поодинокими септами (40 %).

3. У хворих на неалкогольний стеатогепатит, що виник на тлі ожиріння, встановлено істотне підвищення синтезу колагену та глікозаміногліканів, яке супроводжується неефективною резорбцією новоутвореного колагену внаслідок гальмування колагенолітичної активності плазми крові при неалкогольному стеатогепатиті м.ак., що виник внаслідок активації інгібіторів протеїназ ( $\alpha_2$ -МГ), істотного дисбалансу в системі метаболізму сполучної тканини, що поглиблюється за умов супровідної гіпертонічної хвороби і призводить до прогресуючого фіброзування печінки та порушення її функцій.

**Перспективи подальших досліджень.** Розробка методу ранньої діагностики фіброзування печінки за біохімічними маркерами фіброзоутворення при неалкогольному стеатогепатиті на тлі ожиріння та супровідної ГХ II стадії.

#### Література

1. Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов // Клини. перспективы в гастроэнтерол., гепатол. – 2009. – № 1. – С. 3-9.
2. Патогенетическое обоснование применения препарата „Гепадиф” у больных неалкогольным стеатогепатитом / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, В.В. Харченко [и др.] // Сучасна гастроентерол. – 2011. – № 6 (62). – С. 66-71.
3. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність: патогенез, клініка, діагностика, лікування глутаргіном / О.С. Хухліна, М.Ю. Коломоець. – Чернівці, 2008. – 318 с.
4. Chakraborty J.B. Mechanisms and biomarkers of apoptosis in liver disease and fibrosis / J.B. Chakraborty, F. Oakley, M.J. Walsh // Int. J. Hepatol. – 2012. – Vol. 2012. – P. 648-915.
5. Concurrence of Histologic Features of Steatohepatitis with Other Forms of Chronic Liver Disease / E.M.Brunt, S.Ramrakhiani, B.G.Cordes [et al.] // Modern Pathology. – 2003. – Vol. 16, № 1. – P. 49-56.
6. Fujii H. Inflammation and fibrogenesis in steatohepatitis / H. Fujii, N. Kawada // J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 47, № 3. – P. 215-225.
7. NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and therapeutic implications / G.C. Farrell, D. van Rooyen, L. Gan [et al.] // Gut Liver. – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 149-171.
8. Pagadala M.R. The relevance of liver histology to predicting clinically meaningful outcomes in nonalcoholic steatohepatitis / M.R. Pagadala, A.J. McCullough // Clin. Liver Dis. – 2012. – Vol. 16, № 3. – P. 487-504.

### ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ИНТЕНСИВНОСТИ ФИБРОЗОБРАЗОВАНИЯ В ПЕЧЕНИ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ ПРИ КОМОРБИДНОМ ХОДЕ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ

*О.С. Хухліна, О.Є. Мандрик, В.С. Гайдичук, А.А. Антоние*

**Резюме.** В статье приведены данные относительно патоморфологических изменений печени у больных НАСГ и ГБ II стадии. В результате получены данные о прогрессе фиброза в печеночной ткани, который растет с увеличе-



ним ступені активності стеатогепатита.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, ожирение, гипертоническая болезнь, фиброз печени.

## FEATURES OF PATHOMORPHOLOGIC CHANGES AND THE INTENSITY OF LIVER FIBROGENESIS OF PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS WITH A COMORBID COURSE AND THE 2ND STAGE OF ESSENTIAL HYPERTENSION

*O.S. Khukhlina, A.Ye. Mandryk, V.S. Haidychuk, A.A. Antoniv*

**Abstract:** The paper presents the findings pertaining to pathomorphologic changes of the liver in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and essential hypertension (EH) of stage 2. As a result, the authors have obtained data, dealing with a progression of fibrosis in the hepatic tissue which aggravates with an increased degree of the activity of steatohepatitis.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, obesity, hypertension, liver fibrosis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 191-195

Надійшла до редакції 29.04.2013 року

© О.С. Хухліна, О.Є. Мандрик, В.С. Гайдичук, А.А. Антонів, 2013

УДК 616.33/.34:616.379-008.64-085.275

*О.С. Хухліна, Ж.А. Нечіпай, О.С. Восвідка*

## ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ ГАСТРОПАТІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Стаття присвячена вивченню ефективності ліпофлаону та ребаміпіду в лікуванні та профілактиці прогресування метаболічних розладів у хворих на цукровий діабет типу 1 та 2 із діабетичною гастропатією. Застосування ліпофлаону та ребаміпіду у хворих на

цукровий діабет вірогідно зменшує клінічні, ендоскопічні та функціональні прояви діабетичної гастропатії.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична гастропатія.

**Вступ.** Цукровий діабет (ЦД) залишається однією з найбільш актуальних проблем клінічної медицини. Ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) при ЦД – недостатньо вивчена галузь гастроентерології, зокрема, до кінця не з'ясований механізм виникнення та прогресування порушень ШКТ [9]. Проте проблеми, пов'язані з травленням, поширені серед хворих на ЦД [10]. Найвність скарг на дискомфорт, тяжкість в епігастрії після їжі, нудоту, біль у животі у хворих на ЦД визначається у 60-80 % [4]. Відносно нещодавно у практику був впроваджений термін „діабетична гастропатія” (ДГ), який є збірним поняттям, що включає розлади моторно-евакуаторної функції шлунка (МЕФШ) різного ступеня аж до гастропарезу та низку морфологічних змін слизової оболонки шлунка (СОШ), зумовлених розладами іннервації (діабетична нейропатія, „автоваготомія”), кровопостачання, мікроциркуляції та репарації епітелію СОШ [1, 8]. Дисфункція ендотелію при ЦД лежить в основі ранніх змін судин, що призводить до порушення мікроциркуляції [3, 6]. ЦД впливає на природні механізми захисту ендотелію, внаслідок чого порушується співвідношення між вазодилатуючими та вазоконстрик-

торними механізмами, активується згортальна система та пригнічується фібриноліз, активується тромбоцитарна ланка гемостазу, що забезпечує підвищення судинної проникності, продукцію цитокінів, експресію лейкоцитарних та тромбоцитарних молекул адгезії [5, 7].

**Мета дослідження.** Вивчити ефективність ліпофлаону та ребаміпіду в лікуванні та профілактиці прогресування метаболічних розладів у хворих на цукровий діабет типу 1 та 2 із діабетичною гастропатією.

**Матеріал і методи.** Обстежено 105 хворих на ЦД-1 та 2, середньої тяжкості, субкомпенсований, віком від 37 до 63 років. Контрольна група (К) складалася з 20 хворих на ЦД з ДГ 1-го типу (К1) та 20 хворих на ЦД із ДГ 2-го типу (К2). Пацієнти групи К1 отримували дієтичне харчування № 9, інсулін залежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну за схемою, вітамін В6 (5 % розчин по 2мл в/м упродовж 14 днів). Пацієнти К2 групи отримували дієтичне харчування № 9, для корекції глікемічного профілю крові: метформін (у таблетках по 500 мг 2 рази на день), вітамін В6 (5 % розчин по 2 мл в/м упродовж 14 днів), метоклопрамід (по 10 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів).

© О.С. Хухліна, Ж.А. Нечіпай, О.С. Восвідка, 2013

Основна група (О) складалася з 20 хворих на ЦД із ДГ типу 1 (О1) та 20 хворих на ЦД із ДГ типу 2 (О2). Особи групи О1 отримували дієтичне харчування № 9, інсулін залежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну за схемою, ліпофлавіон (лецитин 550 мг, кверцетин 15 мг), розчинений у 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/в № 10. Особи групи О2 отримували дієтичне харчування № 9, для корекції глікемічного профілю крові: метформін у таблетках по 500 мг 2 рази на день, ліпофлавіон (лецитин – 550 мг, кверцетин – 15 мг), розчинений у 20 мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/в № 10. Пацієнти групи О3 (20 осіб) на ДГ з явищами хронічного ерозивного неатрофічного гастриту у фазі загострення та фоновим ЦД-1 за умови підвищеного вмісту в крові NO та прискорення швидкості евакуації шлунка (ШЕШ) отримували дієтичне харчування № 9, інсулін залежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну за схемою, ліпофлавіон (лецитин – 550 мг, кверцетин – 15 мг), розчинений у 20мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/в № 10 у комбінації з ребаміпідом (мукогеном) у таблетках по 100 мг 3 рази на день упродовж місяця.

Хворі на *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит як контрольної, так і основних груп отримували антигелікобактерну терапію впродовж семи днів згідно з рекомендаціями Маастрихтського консенсусу III (2005): за допомогою 3-компонентної терапії (амоксацилін – по 1г 2 рази на добу, кларитроміцин по 500 мг 2 рази на добу та рабепразол – по 20 мг 2 рази на добу).

Оцінювалась ефективність зазначеного комплексу на клінічні симптоми ДГ, ендоскопічні, патогістологічні показники СОШ, ступінь контамінації *H. pylori*, кислототвірну функцію шлунка, активність протеїназо-інгібіторної системи крові.

Розподіл на групи здійснювали згідно з принципом рандомізації: репрезентативність груп із однорідністю за віком ( $\chi^2$  між 1-ю та 2-ю групами – 0,003 ( $p=0,959$ )), статтю ( $\chi^2$  між 1-ю та 2-ю групами – 0,357 ( $p=0,612$ )), ступенем компенсації ЦД ( $\chi^2$  – 0,391 ( $p=0,735$ )). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою параметричних та непараметричних методів варі-

аційної статистики, кореляційно-регресійного аналізу [2].

**Результати дослідження та їх обговорення.** У пацієнтів О1 та О2 групи під впливом ліпофлавіону та антигелікобактерної терапії спостерігалось покращання самопочуття, відновлення апетиту, зменшення дискомфорту та болю в надчеревній ділянці з 7-го дня від початку лікування, тоді, як в осіб групи К1 та К2 – лише з 15-го дня лікування. Так, у 65,0 % (13 осіб) О1 групи диспепсичний синдром зник на 7-й день лікування, диспепсичні прояви зменшилися у 25,0 % (п'ять осіб), не змінилися – у 10,0 % (дві особи). У пацієнтів О2 групи динаміка була менш виразною: диспепсія зникла у 55,0 % випадків (11 осіб), зменшилася – у 20,0 % (чотири особи) та залишилася без змін – у 25,0 % (п'ять осіб). Водночас в осіб контрольної групи (К1 та К2) диспепсія не зникла в жодного пацієнта, зменшилася лише наприкінці лікування в 45,0 % та 35,0 % пацієнтів відповідно.

Упродовж перших семи днів лікування осіб О1 групи у 70 % (14 осіб) біль у надчеревній ділянці зник, у 20,0 % (чотири особи) – зменшився, лише в 10,0 % (дві особи) залишився без змін. У пацієнтів О2 групи біль у надчеревній ділянці зник у 85,0 % (17 осіб), зменшився – у 15,0 % (три особи). Водночас у пацієнтів контрольної групи (К1 та К2) біль у надчеревній ділянці зменшився наприкінці лікування у 40,0 % та 50,0 % осіб відповідно. Зникнення або значне зменшення клінічних проявів ДГ наприкінці лікування в осіб О1 групи сягало 70,0 %, в осіб О2 групи – 85,0 %, у той час як у пацієнтів К1 та К2 груп сягало 45,0 % та 50,0 % випадків відповідно. За результатами ЕГФДС у пацієнтів О1 групи після закінчення лікування нормалізація стану СОШ (зникнення явищ гіперемії, епітелізація ерозій) було досягнуто у 65,0 % (13 осіб), у пацієнтів О2 групи – у 85,0 % (17 осіб), у той час, як у пацієнтів К1 та К2 групи змін майже не спостерігалось.

Під час ендоскопічного дослідження СОШ антрального відділу в пацієнтів О1 групи після лікування відсутність запальної інфільтрації виявлено в семи осіб (35 %), слабку запальну інфільтрацію виявлено у дев'яти осіб (45,0 %), помір-

Таблиця 1

**Характеристика клінічних ознак діабетичної гастропатії із супровідним цукровим діабетом типу 1 та 2 (в балах) у динаміці лікування ліпофлавіоном, (M±m)**

Клінічні симптоми	Основна група	Контрольна група
Дискомфорт у верхній половині живота	-3,7±0,12*	-2,4±0,23
Відчуття раннього насичення	-3,5±0,05*	-3,6±0,07
Ніючий біль у надчеревній ділянці	-3,9±0,13*	-3,1±0,05
Відчуття переповнення після їжі	-3,9±0,17*	-2,9±0,08
Апетит	+4,0±0,09*	+3,3±0,11
Болючість в епігастрії під час пальпації	-3,7±0,03*	-2,9±0,04

Примітка. Шкала оцінювання в балах: 1 бал – ефект негативний; 2 бали – ефект відсутній; 3 бали – задовільно; 4 бали – добре; 5 балів – дуже добре; \* – відмінності вірогідні порівняно з контрольною групою

Таблиця 2

Показники інтенсивності протеолізу плазми крові та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на діабетичну гастропатію із супровідним цукровим діабетом типу 1 у динаміці лікування ліпофлавоном (О1) та комбінацією ліпофлавону та ребаміпіду (О3), (М±m)

	Показники	Група О1 (n=20)	Група О3(n=20)
ПЗО	Лізис АА		2,41±0,018
	Лізис АК		2,16±0,012
	Лізис азоколу		0,84±0,016
	СМП		0,24±0,002
До лікування	Лізис АА	3,86±0,022*	3,88±0,014*
	Лізис АК	4,41±0,046*	4,40±0,032*
	Лізис азоколу	1,15±0,012*	1,14±0,011*
	СМП	0,35±0,007*	0,36±0,005*
Після лікування	Лізис АА	3,13±0,042 **/ #	2,58±0,027 **/ #
	Лізис Ак	3,71±0,037 **/ #	2,53±0,025 **/ #
	Лізис азоколу	0,99±0,009 **/ #	0,82±0,007 **/ #
	СМП	0,32±0,031 *	0,25±0,023 **/ #
Через 1 місяць після лікування	Лізис АА	2,98±0,036 **/ #	2,52±0,032 **/ #
	Лізис Ак	3,75±0,034 **	2,57±0,029 **/ #
	Лізис азоколу	0,92±0,010 **/ #	0,86±0,009 **/ #
	СМП	0,32±0,012 *	0,24±0,011 **/ #

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ( $p < 0,05$ ); \*\* – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ); # – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих О1 групи ( $p < 0,05$ )

ну – у трьох осіб (15,0 %). У пацієнтів О2 групи відсутність запальної інфільтрації виявлено у 12 осіб (60,0 %), слабку запальну інфільтрацію СОШ антрального відділу виявлено в п'яти осіб (25,0 %), помірну – в однієї особи (5,0 %), виразної – не виявлено. У той же час, у пацієнтів групи контролю виражена запальна інфільтрація СОШ антрального відділу – в 14 осіб К1 групи (70,0 %) та в 10 осіб К2 групи (50,0 %), помірною – у п'яти осіб К1 (25,0 %) та в шести осіб К2 (30,0 %), слабка – у двох осіб К1 групи (10,0 %) та в чотирьох осіб К2 групи (20,0 %). Отримані результати вказують на вищу ефективність запропонованого лікування пацієнтів основної групи за рахунок зменшення клінічних та ендоскопічних проявів ДГ, від групи контролю. Водночас відсоток позитивних результатів лікування хворих на ДГ на тлі ЦД-1 (табл. 1) вимагає підвищення ефективності лікування, ймовірно за рахунок призначення гастроцитопротекторів, препаратів, що стимулюють синтез захисного слизу, процесу репарації СОШ мають протизапальну дію.

Дослідження впливу комплексної терапії ДГ на рівень плазмового протеолізу наведено в табл. 2.

Згідно з отриманими даними, терапія з ізованим призначенням ліпофлавонової недостатньо коригує інтенсивність лізису низько- та високомолекулярних білків плазми крові, що призводить до прогресування захворювання і є причиною персистування запальних та ерозивних змін у СОШ. Водночас призначення комбінованої терапії, що містить ліпофлавонової та ребаміпіду, було вірогідно ефективнішим, оскільки призвело до

гальмування активності плазмових протеїназ із фактичною стабільною нормалізацією після проведеного курсу лікування (табл. 2). Застосування мукогену також призвело до зниження інтенсивності колагенолізу, що сприяло швидшому загоєнню ерозій СОШ, ніж у пацієнтів групи контролю внаслідок підсилення біосинтезу фукоглікопротеїнів СОШ, тобто потужності факторів захисту та зменшення впливу факторів агресії. Зниження кислототвірної функції шлунка під впливом антисекреторних засобів ерадикаційної терапії в комбінації з ліпофлавоном та ребаміпідом призвело до нормалізації ШЕШ у пацієнтів О3 групи. Наслідком вищезазначених впливів призначеної терапії також було істотне зниження інтенсивності синдрому інтоксикації: вміст у крові СМП знизився у групі О3 на 30,6 % проти 8,6 % ( $p < 0,05$ ) у О1 групі, де зміни були невірогідні.

### Висновки

1. Застосування ліпофлавонової у хворих на цукровий діабет обох типів вірогідно зменшує клінічні, ендоскопічні та функціональні прояви діабетичної гастропатії, призводить до відновлення балансу оксидантно-протиоксидантної системи.

2. Комплексна терапія діабетичної гастропатії на тлі цукрового діабету 1-го типу за допомогою комбінації ліпофлавонової та ребаміпіду має вірогідно вищу ефективність за рахунок швидшого зменшення клінічних та ендоскопічних проявів діабетичної гастропатії, вищого ступеня ера-

дикації Н. pylogi (95 % проти 70 % у контролі), гальмування неконтрольованих процесів протеолізу та колагенолізу плазми крові та зниження ступеня інтоксикаційного синдрому.

### Література

1. Васильев Ю.В. Функциональная диспепсия / Ю.В. Васильев // Леч. врач. – 2007. – № 1. – С. 50-54.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Стентон Гланц; пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
3. Дослідження впливу системи L-аргінін/NO на вміст основних білків мембран еритроцитів в нормі та за умов стрептозотоцинового діабету / Т.В. Буслик, А.В. Похла, Н.І. Климишин [та ін.] // Лаб. діагност. – 2009. – № 2 (48). – С. 35-39.
4. Кривоносова О.М. Клініко-патогенетичні та терапевтичні аспекти хронічних захворювань гастродуоденальної системи у хворих на цукровий діабет: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. мед. наук із спеціальності 14.01.02 – “Внутрішні хвороби.” – Харків, 2007. – 22 с.
5. Пат. № 40486, UA. Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу / О.О. Погребняк, І.П. Катеренчук № и 200813310; Заявл. 17.11.2008; Опубл. 10.04.2009, Бюл. №4.
6. Слободський В.А. Вплив ендотеліопротекторного засобу (L-аргініну у поєднанні з інозином) на динаміку маркерів оксидантного стресу у хворих з ішемічною хворобою серця та факторами її ризику / В.А. Слободський // Укр. кардіол. ж. – 2008. – № 4. – С. 45-48.
7. Шупер С.В. Оцінка ефективності застосування L-аргініну у хворих з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки у поєднанні з гіпертонічною хворобою / С.В. Шупер, Л.М. Іванова // Сучасна гастроентерол. – 2009. – № 4 (48). – С. 73-76.
8. Functional dyspepsia: validation and results of a novel survey instrument to evaluate patient knowledge and perceptions / A.T. Kennedy, K.T. Weiser, M.D. Crowell [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 43, № 10. – P. 933-940.
9. Motilin concentrations in relation to gastro intestinal dysmotility in diabetes mellitus / H. Pendleton, R. Ekman, R. Olsson [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2009. – Vol. 20, № 6. – P. 654-659.
10. Upper gastrointestinal sensory-motor dysfunction in diabetes mellitus / J. Zhao, J.B. Frøkjær, A.M. Drewes [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 18. – P. 2846-2857.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ГАСТРОПАТИИ

*О.С. Хухлина, Ж.А. Нечипай, О.С. Воевидка*

**Резюме.** Статья посвящена изучению эффективности применения липофлавона и ребамипида в лечении и профилактике прогрессирования метаболических расстройств у больных сахарным диабетом типа 1 и 2 с диабетической гастропатией. Применение липофлавона и ребамипида у больных сахарным диабетом достоверно уменьшает клинические, эндоскопические и функциональные проявления диабетической гастропатии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая гастропатия.

## PATHOGENETIC BASIS OF COMPLEX TREATMENT OF DIABETES GASTROPATHY

*O.S. Khukhlina, Zh.A. Nechipai, O.S. Voievidka*

**Abstract.** The paper is dedicated to a research of the efficacy of lipoflavon and rebamipid in treating and preventing the progression of metabolic disorder in patients with diabetes mellitus of types 1 and 2 and diabetic gastropathy. The use of lipoflavon and rebamipid in patients with diabetes mellitus considerably diminished the clinical endoscopic and functional manifestation of diabetic gastropathies.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic gastropathy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 195-198

Надійшла до редакції 15.04.2013 року

УДК 616.12-008.46-036.12-058:616.61.61-036.12

В.А. Чернишов, А.О. Несен

**ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ТА ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ: ВІКОВІ АСПЕКТИ**

ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України", м. Харків

**Резюме.** Мета роботи – уточнення вікових особливостей коморбідного взаємозв'язку між зниженням функції нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) та фібриляцію передсердь (ФП). Проаналізовані 229 історій хвороб пацієнтів високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику (113 чоловіків і 116 жінок) віком від 30 до 70 років [середній вік (57,6±3,7) років] з гіпертонічною хворобою II-III стадії, 2-3-го ступеня, з яких у 103 (44,9 %) осіб виявлена хронічна хвороба нирок (ХХН) I-II стадії.

На підставі аналізу результатів стаціонарного обстеження пацієнтів встановлено, що при ХСН порушення функції нирок трапляється серед 41,7 % осіб літнього віку [середній вік (68,7±2,9) років]. Серед осіб із ХСН, асоційованою із ХХН, у літньому віці переважають жін-

ки, у той час як при ХСН із збереженою функцією нирок – чоловіки. Наявність у пацієнта ХХН обтяжує клінічний перебіг ХСН у літньому віці, що підтверджується існуванням зворотного кореляційного зв'язку між ШКФ та віком ( $r=-0,4$ ;  $p<0,001$ ), а також ФК ХСН ( $r=-0,39$ ;  $p<0,001$ ). До особливостей клінічного перебігу ХСН, асоційованої з ХХН в осіб літнього віку, слід віднести частіше виникнення МР і ФП на тлі протеїнурії.

Зроблено висновок про те, що в пацієнтів літнього віку ХХН повинна розглядатися як стан, що загрожує виникненню ФП.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, фібриляція передсердь, мітральна регургітація, коморбідність.

**Вступ.** Загальновідомо, що вже на ранніх стадіях хронічної хвороби нирок (ХХН) спостерігається збільшення рівня серцево-судинного ризику й вірогідності смертності [7]. З віком ризик смерті хворих зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) нижче 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> співвідносний до ризику летальності хворих на цукровий діабет (ЦД) або пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ) [12]. За наявності ХХН погіршується клінічний перебіг і прогноз хронічної серцевої недостатності (ХСН), а хворі потребують більш частого й тривалого стаціонарного лікування. Одним із чинників погіршення клінічного перебігу і прогнозу при ХСН може бути фібриляція передсердь (ФП), розповсюдженість якої серед хворих на ХСН коливається від 4 % при I функціональному класі (ФК) до 50 % при IV ФК ХСН. Як відомо, ФП передують дилатація лівого передсердя (ЛП) та зміни його міокарда. Збільшення об'єму ЛП нерідко спостерігається при діастолічній дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), котра виступає чинником ризику розвитку ХСН у більшості пацієнтів з ХХН. Іншою характерною особливістю серця в пацієнтів із ХХН є наявність фіброзу міокарда, водночас фіброз передсердь – часта знахідка при ФП [9].

На підставі вищевикладеного можна передбачити, що з віком особливості ремоделювання серця при ХХН сприяють виникненню ФП.

**Мета дослідження.** З'ясувати вікові особливості коморбідного взаємозв'язку між зниженням функції нирок у хворих на ХСН і ФП.

**Матеріал і методи.** Проаналізовано 229 історій хвороб пацієнтів високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику (КВР) (113 чоловіків і 116 жінок) віком від 30 до 70 років [середній вік (57,6±3,7) років], які перебували на обстеженні і лікуванні в ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Матеріали дослідження опра-

цьовано Комісією з питань медичної етики та біоетики, від кожного учасника отримана добровільна згода на обстеження. У всіх пацієнтів діагностовано гіпертонічну хворобу (ГХ) II-III стадії 2-3-го ступеня за рекомендаціями Української Асоціації кардіологів із профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2008) [4]. У 149 (65,1 %) пацієнтів спостерігалось поєднання ГХ із хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС) у вигляді стабільної стенокардії напруження II-III ФК. 38 (16,6 %) хворих на ІХС перенесли в анамнезі ІМ з давністю постінфарктного кардіосклерозу від 7 до 16 років [у середньому (13,3±2,8) років]. Діагностика ІХС здійснювалася за рекомендаціями Української Асоціації кардіологів, робочої групи з атеросклерозу та хронічних форм ІХС (2011) [5]. ХСН діагностувалася за рекомендаціями Асоціації кардіологів України (2009) [3]. 42 (18,3 %) пацієнти, за даними анамнезу, страждали на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Діагностика ХХН з визначенням стадії ХХН проведена згідно з класифікацією, прийнятою II з'їздом нефрологів України (24 вересня 2005 р., м. Харків), стадію захворювання визначали з урахуванням показників функції нирок, розрахованих за формулою Cockcroft D.W. and M. Gault (1976).

ХХН I-II стадії діагностовано в 103 (44,9 %) пацієнтів. Протеїнурією вважався вміст білка в ранковій порції сечі від 0,033 г/л і більше. Клінічну характеристику осіб за даними історій хвороб наведено в таблиці. Для уточнення наявності анемії в пацієнтів урахувувався рівень гемоглобіну із клінічного аналізу крові. Анемію діагностували при рівні гемоглобіну нижче 120 г/л.

Всім пацієнтам у стані спокою реєстрували артеріальний тиск (АТ) за методом С.М. Короткова з визначенням рівнів систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ відповідно), електрокардіограму у 12 відведеннях, про-

водили ехокардіографію (ЕхоКГ) у М-режимі в положенні хворого на лівому боці, за рекомендаціями американського ехокардіографічного товариства. Аналізувалися наступні показники: діаметр ЛП, наявність мітральної регургітації (МР), фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ). Систолічна функція ЛШ вважалася збереженою при ФВ >45 %.

Діагностику діастолічної дисфункції ЛШ здійснювали за величиною співвідношення  $E/A < 1,0$  (де  $E$  – пік швидкості наповнення ЛШ у ранню діастолу (м/с) і  $A$  – пік швидкості скорочення ЛШ у пізню діастолу (м/с) та часом ізвольомічного розслаблення ЛШ (IVRT < 100 мс).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою пакета прикладних програм "SPSS 13,0 for Windows" на основі створеної нами електронної бази даних. Перед статистичною обробкою оцінювали відповідність отриманих даних нормальному закону розподілу випадкових величин. У разі невідповідності закону нормального або Гауссівського розподілу використовували непараметричні критерії. Для груп обчислювали середні значення показників та їхні стандартні похибки ( $M \pm m$ , де  $M$  – середня величина,  $m$  – її стандартна похибка). Для порівняння середніх вели-

чин використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Для порівняння груп за частотою виявлення ознак використовували критерій Фішера ( $\chi^2$ ). Кореляційні зв'язки оцінювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона ( $r$ ). Для оцінки ступеня впливу незалежних змінних величин (предикторів) на залежну змінну величину (критерій) використовували лінійний та множинний регресійний аналіз з обчисленням коефіцієнта регресії  $R^2$ . Вірогідними вважали результати, для яких рівень значущості ( $p$ ) не перевищував 0,05.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Як свідчать дані таблиці, ШКФ 60-89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і протеїнурія частіше траплялися серед хворих на ХСН і ХХН ніж у пацієнтів із ХСН без ХХН ( $p < 0,001$ ). Середній вік пацієнтів із зазначеними порушеннями за наявності ХХН був більшим, ніж за її відсутності – (67,8±2,9) років проти (55,1±3,7) років;  $p < 0,01$ .

Пацієнти із ХСН і ХХН частіше мали ІФК ХСН порівняно з хворими на ХСН без ХХН ( $p < 0,001$ ). Якщо в цілому серед обстежених осіб кількості чоловіків і жінок суттєво не відрізнялися (113 і 116 відповідно), то серед осіб із ХСН, яка асоціювалася з ХХН, переважали жінки (62,1 % проти 41,3 % без ХХН;  $p < 0,02$ ). Перевага

#### Таблиця

Клінічна характеристика пацієнтів за даними історій хвороб

Показник		ХСН і ХХН (n=103)	ХСН без ХХН (n=126)	P
Середній вік, роки		63,4±3,1	51,9±4,3	<0,005
Кількість чоловіків		39 (37,9)	74 (58,7)	<0,02
Кількість жінок		64 (62,1)	52 (41,3)	<0,02
Хворі на ГХ		36 (34,9)	44 (34,9)	=0,4
Пацієнти з поєднанням ІХС і ГХ		67 (65,0)	82 (65,1)	=0,6
ФК ХСН	I	19 (18,4)	27 (21,4)	=0,5
	II	33 (32,0)	75 (59,2)	<0,03
	III	51 (49,5)	24 (19,0)	<0,001
Хворі на ЦД 2-го типу		29 (28,1)	13 (10,3)	<0,01
Хворі з перенесеним ІМ в анамнезі		23 (22,3)	15 (11,9)	<0,02
ФП	пароксизмальна	7 (6,8)	4 (3,2)	<0,04
	персистувальна	10 (9,7)	9 (7,1)	=0,1
	постійна	19 (18,4)	11 (8,7)	<0,03
Протеїнурія		38 (36,9)	13 (10,3)	<0,001
ШКФ	≥90 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	60 (58,2)	108 (85,7)	<0,001
	60-89 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	43 (41,7)	18 (14,3)	<0,001
ФВ ЛШ <45%		11 (10,7)	7 (5,5)	<0,02
Діаметр ЛП (см)		3,97±0,09	3,63±0,11	<0,05
Наявність МР		39 (37,9)	28 (22,2)	<0,03
Рівень гемоглобіну (г/л)		132,3±11,8	139,8±17,3	>0,05
САТ, мм рт. ст.		155,9±19,4	151,7±16,8	>0,05
ДАТ, мм рт.ст.		93,4±12,2	94,6±13,9	>0,05

Примітка. У дужках наведено відсоток від загальної кількості пацієнтів у групі;  $p$  – вірогідність відмінностей між двома групами хворих (відмінності вірогідні при  $p < 0,05$ )

жінок над чоловіками спостерігалася в підгрупі осіб із ШКФ 60-89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (67,4 %;  $p < 0,003$ ). За даними кореляційного аналізу виявлено наявність зворотного кореляційного зв'язку між ШКФ і віком пацієнтів ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,001$ ), а також ФК ХСН ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,001$ ). Більш високий ФК ХСН спостерігався серед осіб зі зниженням ШКФ до 60-89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (84,3 % проти 75 % без ХХН;  $p = 0,04$ ).

У хворих на ХСН, що асоціюється з ХХН, ЦД 2-го типу спостерігали частіше порівняно з пацієнтами із ХСН, але без ХХН (28,1 % проти 10,3 %;  $p < 0,01$ ).

Більшість пацієнтів мали ХСН зі збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ ЛШ становила в середньому 57,9±11,5 %). ФВ ЛШ була дещо меншою у хворих на ХХН (54,3±9,9 % проти 61,5±13,1 % без ХХН відповідно;  $p = 0,03$ ). У пацієнтів із ХХН порівняно з особами без ХХН був більшим діаметр ЛП (3,97±0,09 см проти 3,63±0,11 см;  $p < 0,05$ ). Частота виявлення МР при ЕхоКГ у хворих на ХСН також була вище при асоціації ХСН з ХХН (37,9 % проти 22,2 %;  $p < 0,03$ ).

Отже, отримані дані дозволяють дійти висновку, що ризик виникнення хронічної ниркової недостатності (ХНН) збільшується з віком (ШКФ зворотно корелює з віком хворих), а асоціація ХХН із ХСН погіршує клінічний перебіг останньої, що підтверджується збільшенням її ФК і зворотним кореляційним зв'язком між ФК ХСН та ШКФ. Результати проведеного дослідження свідчать, що серед хворих на ХСН зі ШКФ >90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> переважають чоловіки, а при порушенні функції нирок (ШКФ 60-89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) – жінки. Аналогічну закономірність відмічено й іншими дослідниками [8]. Причини цього недостатньо з'ясовані і потребують подальшого вивчення. Можливо, це пов'язано з тим, що жінки більше обізнані про наявність у них ХХН, частіше й акуратніше відповідають на анкети і рідше уникають відвідувань лікаря.

Відомо, що перебіг ХСН у осіб старше 60 років має певні особливості, зумовлені морфологічними і функціональними змінами, властивими процесу старіння. Перш за все, мова йде про зміни судинної стінки та ендотеліальну дисфункцію. Ці зміни призводять як до ішемії міокарда, так і до підвищення постнавантаження, що, у свою чергу, сприяє розвитку гіпертрофії міокарда, розвитку спочатку діастолічної, а потім і систолічної серцевої недостатності. Стан погіршується зі зменшенням реактивності адренорецепторів і за підвищення рівня катехоламінів, наслідком чого є підвищення ризику ішемічних уражень органів і систем організму [6].

З віком при ХХН простежується вплив як традиційних, так і нетрадиційних, асоційованих із ХХН, факторів ризику серцево-судинної патології, у результаті чого патологія серця і судин стає провідною причиною смерті хворих на ХХН [10]. Необхідно відмітити, що з віком збільшується

кількість осіб із коморбідністю патологій, у тому числі з поєднанням із ГХ, ІХС та ЦД. У зв'язку з цим не дивно, що більшість пацієнтів у нашому дослідженні (65,1 %) мали поєднання ГХ і ІХС, при цьому більш ніж у 60 % пацієнтів встановлено ХСН зі збереженою систолічною функцією ЛШ. У більшості досліджень інших авторів спостерігалася підвищення частоти діастолічної ХСН із збільшенням віку хворих [6]. У нашому дослідженні отримані аналогічні дані, які свідчать, що в основі ХСН у пацієнтів як із ХХН, так і без неї лежить частіше діастолічна дисфункція ЛШ. Так, у групі пацієнтів із поєднанням ХСН і ХХН частота випадків систолічної дисфункції ЛШ становила 10,7 %, а в групі без ХХН – 5,5 % ( $p < 0,02$ ). В умовах діастолічної ХСН нерідко спостерігається збільшення діаметра ЛП за рахунок МР, що також підтверджують отримані нами дані.

Діастолічна дисфункція внаслідок пов'язаних з нею змін ЛП сприяє виникненню ФП – однієї з найбільш частих аритмій, що реєструються у 10-30 % хворих на ХСН, досягаючи при ІV ФК ХСН 50 % [10].

У нашому дослідженні, як свідчать дані таблиці, ФП виявлено у 34,9 % осіб старше 60 років [середній вік (63,4±3,1) років] з ХХН. Рідше (з частотою 19 %;  $p < 0,03$ ) ФП траплялася серед хворих на ХСН із середнім віком (51,9±4,3) років без ХХН. Частота виявлення МР у хворих на ХСН також була вище при асоціації останньої з ХХН ( $p < 0,03$ ). ШКФ була нижча в пацієнтів із ХСН і ФП [(85,7±14,7) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>], ніж у пацієнтів без ФП [(108,5±15,3) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ]. У той же час не спостерігалася статистично значущих відмінностей за ШКФ у групах хворих із пароксизмальною, персистувальною і постійною формами ФП ((84,9±11,3) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, (88,5±12,7) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і (83,7±10,8) мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> відповідно;  $p > 0,05$ ). Дані кореляційного аналізу свідчать, що в осіб старше 60 років частота ФП збільшувалася зі зменшенням ШКФ ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ), як і частота МР ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ). Як МР, так і ФП частіше спостерігалися в пацієнтів з протеїнурією. За наявності протеїнурії ( $n = 51$ ) частота МР становила 56,9 %, а ФП – 50,1 %, тоді як за її відсутності ( $n = 178$ ) – 23 % ( $p < 0,01$ ) і 17,4 % ( $p < 0,002$ ) відповідно.

Не виявлено відмінностей за частотою випадків ФП серед хворих на ГХ або ІХС (23,7 % і 27,5 % відповідно;  $p > 0,05$ ). Дані багатофакторного регресійного аналізу, в якому як незалежні змінні виступали стать, вік, ФК ХСН, ШКФ, свідчать про незалежний характер взаємозв'язку ФП з ФК ХСН ( $R^2 = 0,19$ ;  $p = 0,03$ ) та зі ШКФ ( $R^2 = 0,13$ ;  $p = 0,04$ ). Аналогічно, багатофакторний регресійний аналіз, в якому як незалежні змінні було обрано стать, вік, ШКФ, ФВ ЛШ, виявив незалежний характер взаємозв'язку МР з віком ( $R^2 = 0,23$ ;  $p < 0,05$ ) і ШКФ ( $R^2 = 0,27$ ;  $p < 0,03$ ).

Обговорюючи патогенетичні взаємозв'язки між ФП, дилатацією ЛП, МР та діастолічною дисфункцією ЛШ, зазначимо, що в пацієнтів із

ФП при морфологічному дослідженні часто знаходять фіброз передсердь, пусковим механізмом розвитку якого може бути дилатація передсердь, котра індукує утворення фактору росту сполучної тканини (CTGF) [1]. За наявності ХХН в обстежених нами хворих на ХСН діаметр ЛП був більше, крім того, у хворих на ХХН частіше спостерігалася МР, котра за рахунок переважання об'ємом сприяє збільшенню розмірів ЛП. Діастолічна дисфункція ЛШ веде до збільшення ЛП і, ймовірно, за рахунок цього сприяє розвитку ФП [6]. МР може спостерігатися у хворих на ХСН, яка не зумовлена клапанним ураженням серця [11] й існувати навіть при помірному зниженні функції нирок на тлі атеросклерозу, запалення, гіперпаратиреозу, кальцинозу стулок мітрального клапана або навколо клапанних структур [1]. Результати проведеного нами дослідження свідчать про збільшення частоти випадків МР у хворих на ХСН, асоційовану з помірним зниженням функції нирок (ШКФ 60-89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), що також погоджується з результатами інших дослідників [2]. Дегенеративні зміни стулок мітрального клапана можуть служити однією із причин ремоделювання серця в осіб літнього і старечого віку [1]. У нашому дослідженні, за даними аналізу історій хвороб, середній вік пацієнтів із ХХН складав (63,4±3,1) років, однак результати регресійного аналізу свідчать про наявність незалежного від віку зв'язку між ФП і ХХН, а також між МР і ХХН.

Як відомо, з віком підвищується частота анемії, становлячи в пацієнтів вікової групи старше 65 років 11 % серед чоловіків і 10,2 % серед жінок [12]. Причини анемії в літніх осіб різноманітні: недостатнє надходження заліза й вітаміну В<sub>12</sub>, хронічне запалення, ХХН, пухлинні ураження, недостатня продукція еритропоєтину у відповідь на зниження рівня гемоглобіну. Приблизно в третині осіб генез анемії уточнити не вдається. У нашому дослідженні відмінностей у показниках САТ і ДАТ, рівнів гемоглобіну між групами пацієнтів із ХСН залежно від наявності ХХН не виявлено (табл.). Однак у групі осіб із наявністю ХХН спостерігалася тенденція до зниження вмісту гемоглобіну в крові. У той же час рівень гемоглобіну у хворих на ХСН із ФП не мав вірогідних відмінностей від пацієнтів із синусовим ритмом [(143,4±17,7) г/л та (140,1±16,8) г/л відповідно;  $r=0,71$ ].

Отже, результати проведеного нами дослідження свідчать про наявність особливостей перебігу в літньому віці ХСН, що асоціюється з ХХН, а саме – порушення функції нирок призводить до більш частого виникнення МР і ФП – чинників, що пояснюють погіршення прогнозу у хворих на ХСН, асоційовану з ХХН.

### Висновки

1. При хронічній серцевій недостатності порушення функції нирок переважно спостерігається серед 41,7 % осіб літнього віку [середній вік (68,7±2,9) років].

2. Серед хворих на хронічну серцеву недостатність, асоційовану з хронічною хворобою нирок, у літньому віці переважають жінки, у той час як при хронічній серцевій недостатності зі збереженою функцією нирок – чоловіки.

3. Наявність у хворого хронічної хвороби нирок обтяжує клінічний перебіг хронічної серцевої недостатності в літньому віці, що підтверджується існуванням зворотного кореляційного зв'язку між швидкістю клубочкової фільтрації і віком ( $r=-0,41$ ;  $p<0,001$ ), а також функціональним класом хронічної серцевої недостатності ( $r=-0,39$ ;  $p<0,001$ ).

4. Особливостями клінічного перебігу хронічної серцевої недостатності, асоційованої з хронічною хворобою нирок в осіб літнього віку, є більш часте виникнення фібриляції передсердь і мітральної регургітації на тлі протеїнурії.

5. В осіб літнього віку хронічна хвороба нирок повинна розглядатися як стан, що загрожує виникненню фібриляції передсердь.

**Перспективи подальших досліджень.** Наявність коморбідності патологій значно ускладнює діагностичний процес і зумовлює необхідність проведення глибокого скрупульозного дослідження. Поєднання патологій обов'язково повинно враховуватися при розробці алгоритму діагностики та лікування. У подальшому планується розробка раціональних підходів до діагностики й лікування осіб підвищеного кардіоваскулярного ризику з коморбідною патологією на індивідуальному та популяційному рівнях.

### Література

1. Волков М.М. Факторы, связанные с кальцинозом клапанов сердца у пациентов на хроническом гемодиализе / М.М. Волков, О.А. Дегтярева, Е.В. Шевякова // Нефрология. – 2007. – Т. 3, № 11. – С. 57-63.
2. Нарушение функции почек и митральная регургитация у больных хронической сердечной недостаточностью / А.М. Шутов, Е.В. Курзина, В.А. Серов [и др.] // Клиническая медицина. – 2008. – № 9. – С. 32-35.
3. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих (2009). – К., 2010. – 48 с.
4. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – К.: ППВМБ, 2008. – 80 с.
5. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / За ред. проф. В.М. Коваленка, проф. М.І. Лутая, проф. Ю.М. Сіренка. – К., 2011. – 96 с.
6. Bursi F. Systolic and diastolic heart failure in the community / F. Bursi, S.A. Weston, M.M. Redfield // JAMA. – 2006. – Vol. 296, № 18. – P. 2209-2216.
7. Damman K. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis / K. Damman, G. Navis, A.A. Voors // J. Card. Fail. – 2007. – Vol. 13, № 8. – P. 599-608.
8. Grabysa R. Predictors of chronic kidney disease in hypertensive patients / R. Grabysa, M. Cholewa // Pol. Merkur. Lek. – 2008. – Vol. 25, № 145. – P. 9-4.
9. Hayashi S.Y. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging / S.Y. Hayashi, M. Rohani, B. Lind-



- holm // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 125-132.
10. Kaisar M.L. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. A clinical review / M.L. Kaisar, N. Isbel, D.W. Johnson // Minerva Urol. Nephrol. – 2007. – Vol. 59, № 3. – P. 281-297.
11. Pu M. The frequency, impact, and management of mitral regurgitation in patients with heart failure / M. Pu // Curr. Cardiol. Rep. – 2006. – Vol. 8, № 3. – P. 226-231.
12. Rashidi A. The case for chronic kidney disease, diabetes mellitus, and myocardial infarction being equivalent risk factors for cardiovascular mortality in patients older than 65 years / A. Rashidi, A.R. Sehgal, M. Rahman // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 102, № 12. – P. 1668-1673.

## ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ

*В.А. Чернышов, А.А. Несен*

**Резюме.** Цель работы – уточнение возрастных особенностей коморбидной взаимосвязи между снижением функции почек у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП).

Проанализированы 229 историй болезни пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска (113 мужчин и 116 женщин) в возрасте от 30 до 70 лет (средний возраст (57,6±3,7) лет) с гипертонической болезнью II-III стадии, 2-3-ей степени, из которых у 103 (44,9 %) человек выявлена хроническая болезнь почек (ХБП) I-II стадии.

На основании анализа результатов стационарного обследования пациентов установлено, что при ХСН нарушение функции почек встречается среди 41,7 % больных пожилого возраста [средний возраст (68,7±2,9) лет]. Среди лиц с ХСН, ассоциированной с ХБП, в пожилом возрасте преобладают женщины, в то время как при ХСН с сохраненной функцией почек – мужчины. Наличие у пациента ХБП отягощает клиническое течение ХСН в пожилом возрасте, что подтверждается существованием обратной корреляционной связи между СКФ и возрастом ( $r=-0,41$ ;  $p<0,001$ ), а также ФК ХСН ( $r=-0,39$ ;  $p<0,001$ ). К особенностям клинического течения ХСН, ассоциированной с ХБП у лиц пожилого возраста, следует отнести более частое возникновение МР и ФП на фоне протеинурии.

Сделан вывод о том, что у пациентов пожилого возраста ХБП должна рассматриваться как состояние, угрожающее возникновению ФП.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, митральная регургитация, коморбидность.

## ATRIAL FIBRILLATION IN COMORBIDITY OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE: AGE-RELATED ASPECTS

*V.A. Chernyshov, A.A. Nesen*

**Abstract.** The object of the research is specifying the age-related characteristics of the comorbid interrelation between a disease of the renal function in patients with chronic heart failure (CHF) and atrial fibrillation (AF). The authors have analyzed 229 case histories of patients of high and very high cardiovascular risk (113 men and 116 women), age from 30 – 70 years. The average age (57,6±3,7 years) with essential hypertension of stages II – III of degrees 2-3, chronic kidney disease (CKF) of stages I – II having been detected in 103 (44,9 %) persons out of the overall numbers.

It has been established on the basis of an analysis of the outcomes of an inpatient examination of the patient that have renal dysfunction in case of CHF occurred among 41,7 % of patients of elderly age (the average age (68,7±2,9) years).

Women predominate among persons of elderly age with CHF associated with CKD, whereas with CHF with the preserved renal function men predominate. The presence of CKD in a patient aggregates the clinical course of CHF in elderly age that is confirmed by the existence of a correlation feedback between the glomerular filtration rate (GFR) and the age ( $r=-0,4$ ,  $p<0,001$  and also the functional class FC of CHF ( $r=-0,39$ ,  $p<0,001$ )) a more frequent occurrences of mitral regurgitation (MR) and AF with underlying proteinuria should be referred to the specific features of the clinical course of CHF associated with CKD in persons of elderly age.

A conclusion has been arrived at the effect that CKD in elderly patients should be regarded condition that threatens the onset of AF.

**Key words:** chronic heart failure, chronic kidney disease, atrial fibrillation, mitral regurgitation, comorbidity.

SI "Institute of Therapy named after L.T. Malaya of NAMS of Ukraine" (Kharkiv)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 199-203

Надійшла до редакції 17.04.2013 року

УДК 539.16.07:612.087.1+340.624.411

М.В. Шаплавський, Т.М. Бойчук, О.В. Гуцул, В.З. Слободян, В.В. Буждиган

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПАРАМЕТРІВ ЕЛЕКТРОМАГНЕТИЗМУ КРОВІ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Проведено аналіз фізичної взаємодії факторів електромагнетизму крові, зміни параметрів якого розглядаються як функціональні, спрямовані на регуляцію мікроциркуляції за умов норми та патології.

**Ключові слова:** електромагнетизм, заряд та магнітний потік еритроцитів, в'язкість, мікроциркуляція крові.

**Елементи теорії біоінертизації.** Як зазначалось, формування молекулярних сил відштовхування в контактуючих складових, зокрема, крові з капілярами є наріжною умовою руху без опору [6]. Водночас формування зони від'ємного гіперзаряду, наприклад, між еритроцитами і ендотелієм капілярів, між гідратованими складовими крові і глікокаліксом клітин, що утворюють міжклітинні канали, створює умови ефективного обміну енергії і маси. Від'ємний гіперзаряд, що формується делокалізованими електронами є ідеальним середовищем, здатним до передачі струмових потоків, мезомерного та індуктивного електронних ефектів за вектором, перпендикулярним до потоку рухомих фаз. Зрештою, урахувавши хвильові властивості електронів, за згаданим вектором неминуче здійснюється резонансне квантування контактуючих біологічних об'єктів, наприклад, між гормонами і молекулярними мішенями глікопротеїдів глікокаліксу. Такі селективні квантовані ефекти біоінформаційного змісту сягають носіїв вільної енергії клітин (наприклад, аденілатциклазний процес), що індукують певні метаболічні перетворення. Останні, що називаються біохімічними, є не що інше, як каскади квантованої динаміки енергії і маси біологічного спрямування.

Слід зауважити, що окремі зазначені тут положення (наприклад, вірогідність взаємного квантування) висувались іншими авторами, але для спрощення розуміння суті теорії біоінертизації ми не торкалися порівняльного чи критичного аналізу таких робіт, що є фрагментарні і не стосуються біологічної логіки зазначеної теорії.

Отже, біоінертизація в жодному разі не містить аспекту інактивації. Ця наріжна біологічна функція є основою, як не парадоксально, біоактивації функцій транспорту енергії і маси в динаміці біологічної системи, функцій, що базуються на фізиці електромагнетизму. Висвітлена тут біологічна логіка теорії біоінертизації постульована на сучасних досягненнях молекулярної біології, аргументована нашими попередніми теоретичними та експериментальними дослідженнями.

**Взаємозв'язок параметрів електромагнетизму** в контексті теорії біоінертизації в теоретичному та експериментальному аспектах свідчить про те, що механізми електромагнетизму в мікроциркуляції здійснюються в умовах дисипативної

структури, тобто, без енерговитрат. Так функціонує механізм газообміну в контакті еритроцит – капіляр – міжклітинні комунікації, що є багатомекторною системою електричного та магнітного полів, схожих за принципом функціонування розподілу діа- і парамагнетиків, зокрема, газообміну з роботою транзистора, де базою виступає електричний потік цугів  $\text{Na HCO}_3$  [4].

Розглядаючи механізм участі в кровообігу наріжного реологічного фактора – в'язкості ми виявили, що цей параметр ( $\eta$ ) є регульованим за рахунок зміни поверхневого заряду еритроцитів ( $Z$ ). З його зростанням в'язкість падає :

$$\eta \sim \frac{1}{Z}$$

За фізичним змістом емпіричний термін - в'язкість є проявом сил дії градієнта потенціалу ( $\frac{\Delta\varphi}{\Delta x}$ ), що створюється електричними полями від'ємно заряджених білків крові та еритроцитів. За збільшення заряду еритроцитів, що контролюється гормонами [3], швидкість мікроциркуляції зростає і, відповідно, за рахунок зростання сил взаємного відштовхування, зменшується внутрішня в'язкість. При цьому за фізіологічних флуктуацій кровообігу і стану крові зміни в'язкості її рідкокристалічної системи очевидно не впливають на кровообіг у зв'язку з відсутністю ньютонівського тертя. Іншими словами, в'язкість не регулює кровообіг. Напевно, вона може суттєво впливати на нього лише за умов патологічних змін ряду компонентів крові, які можуть чинити опір у численних біфуркаціях артерій до капілярів.

Виявлені нами раніше відмінності параметрів в'язкості плазми в генетично детермінованих групах нативної крові та її плазми (1) вказують на складність взаємодії градієнтів потенціалу плазми крові та еритроцитів (максимальна в'язкість плазми спостерігалась у крові, де наявність еритроцитів зумовила мінімальні показники цього параметра – група В(III)). Продовження дослідження таких наслідків електромагнетизму має за мету розкрити біофізичний механізм формування в'язкості генетичного змісту, в якому, напевно, задіяні не лише заряд еритроцитів, а й пара- та діаманітні їх властивості. Той факт, що серце до капілярів втрачає майже всю механічну енергію, нашттовхує на думку, що вона трансформується в

механічний – коливальний та обертовий (квантовані) види руху молекулярних компартментів крові [1, 6]. Не виключено, що такі процеси спрямовані на перехід ряду органічних речовин у квантований метастабільний стан (відомі люмінесцентні властивості ряду складових крові). Такі процеси неминуче викликають градації в'язкості, зміни, функціональне значення яких ще потребує подальшого розшифрування. Повірити в те, що серце втрачає енергію на так званий периферійний (макромеханічний) опір судин, означає визнання ірраціональності облаштування системи кровообігу, що втрачала б енергію шляхом тепловтрат, якими неминуче закінчується тертя. Зрештою, таке поняття периферійного опору існує всупереч фундаментальній теоремі термодинаміки біологічних систем Пригожина.

Не можна, також, нехтувати виявленим нами фактом паралельних змін показників системи згортання крові та в'язкості, що виявлені нами раніше. Із зменшенням в'язкості спостерігалось подовження часу імпульсу тромбоутворення ( $\Delta t$ ) [5]. Отже, треба думати, система згортання крові не стоїть осторонь від її електромагнетизму, проявляючи себе лише в кровотечах та тромбоутворенні. Його флуктуації, у принципі, здатні втрутитися до знову ж таки квантованих прямих і зворотних функціональних зв'язків чисельних складових системи згортання крові, наслідком чого можливі утворення, наприклад, мікроагрегатів еритроцитів (мікротромбів).

Що стосується генерування магнітної індукції та магнітного потоку ( $\Phi$ ) еритроцитів, то вони зумовлені обертотним рухом еритроцитів, що несуть морфологічно фіксований від'ємний заряд ( $|e|Z_{ep}$ ). Тобто:

$$\Phi = f(|e|Z_{ep}).$$

Його джерелом є магнітний момент еритроцитів ( $M_{ep}$ ), зумовлений їх циклічною частотою обертання ( $\omega$ ), тобто,  $M_{ep} = 1/2|e|Z_{ep}\omega r_{ep}^2$ , де  $r_{ep}$  – радіус еритроцита.

В одній із останніх робіт ми достатньо висвітлили біологічний зміст електромагнетизму еритроцитів [2]. У свою чергу, заряд еритроцитів знаходиться в тісному функціональному зв'язку із зарядом рухливих катіонів, що задіяні в його формуванні:

$$|e|Z_{ep} = - [s_{kp} - (1 - k)s_{nl}] / n_{ep} m^+,$$

де  $|e|Z_{ep}$  – абсолютний заряд еритроцита в Кулонах;  $s_{kp}$  – електропровідність крові за добротністю;  $s_{nl}$  – електропровідність плазми за добротністю;  $k$  – показник гематокриту;  $n_{ep}$  – вміст еритроцитів;  $m^+$  – рухливість катіонів плазми (7). Це свідчить про те, що захворювання, здатні викликати патологічні зміни водно-сольового обміну, неминуче втручаються у здійснення, як мінімум, мікроциркуляторних функцій еритроцитів.

Зрештою, слід зауважити, що зовнішнє до крові змінне магнітне поле має діяти на кровообіг, оскільки сам розрахунок магнітного потоку еритроцитів ( $\Phi_{рез}$ ) здійснений за умов резонансу

первинного соленоїда вимірювального комплексу з капілярним соленоїдом (7), де  $L$  – індуктивність першого соленоїда, а  $I_{рез}$  – струм за умов резонансу капілярного соленоїда:

$$\Phi_{рез} = L \cdot I_{рез}.$$

Тобто, магнітне поле еритроцитів виступає сенсором зовнішніх змінних магнітних полів, при цьому вирішальним фактором адаптивного змісту, що може протистояти негативній дії останніх, є активність  $K^+$ ,  $Na^+$  АТФ-ази, що регулює мембранний потенціал еритроцитів, а з ним і їх заряд, за умов фізіологічних флуктуацій еритроцитарного ресурсу АТФ та водно-сольового обміну.

На жаль, кілька конгресів із квантової медицини покищо розглядають фрагменти біологічних функцій, переважно біохімічного змісту, але з розвитком цього напрямку досліджень науковий пошук сягне виявлення механізму квантованих енергетичних процесів, що є основою термодинамічних систем живої природи.

**Практичне значення досліджень.** Концептуальні положення біоінертизації, що лягли в основу технічного рішення вимірювального комплексу електромагнітних властивостей крові [7], знайшли своє підтвердження в клінічній апробації. Так, зокрема, вдалося провести вимірювання заряду еритроцитів в умовах моделі, близької до умов *in vivo*, що вперше виявився динамічним і регульованим, задіяним у генезі адаптивних змін за перебігу астми. При цьому захворюванні також виявлені закономірні інтенсивні зміни в'язкості крові тощо.

Зважаючи на те, що механізми фізіологічного та патологічного змісту, які здатні до змін мікроциркуляції, здійснюються, зрештою, лише на рівні вищезазначених взаємозв'язків. Можна дійти висновку, що параметри електромагнетизму є ефективним засобом діагностики і прогнозування перебігу захворювань.

**Перспективи подальших досліджень.** Плануються технічні рішення вимірювальної апаратури в схемі експериментів, що мають за мету вивчення фізіології кровообігу та патогенезу захворювань на засадах електромагнетизму, їх фармакологічної корекції.

### Література

1. Апробація безелектродного аналізу в'язкості крові / В.В. Буждиган, О.В. Слободян, М.В. Шаплавський // Бук. мед. вісник. – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 140-142.
2. Біофізична природа магнітного поля еритроцитів / Т.М. Бойчук, М.В. Шаплавський, В.З. Слободян [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63), ч. 1. – С. 16-20.
3. Вимірювання добротності в біометрії крові / Т.М. Бойчук, М.В. Шаплавський, В.М. Коновчук [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2011. – Т. 15, № 4 (60). – С. 129-132.
4. Генерація гідрат-аніонів  $HCO_3^-$  як базовий фізико-хімічний процес дисипативної структури контакту еритроцит – капіляр / М.В. Шаплавський, І.К. Владковський, В.П. Пішак [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 181-185.
5. Оптичний аналіз тромбоутворення в контексті адаптивних реакцій мікроциркуляції крові / М.В. Шаплавський

- ський, В.П. Пішак, В.В. Буждиган [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 170-172.
6. Парадокси гемодинаміки у світлі теорії біоінертизації / М.В. Шаплавський, В.П. Пішак, М.Ю. Коломоєць [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 148-150.
7. A charge of the erythrocyte test by automated method / O.V. Gutsul, M.V. Shaplavskyi, V.V. Buzhdygan [et al.] // J. Biomedical Science and Engineering. – 2012. – № 5. – P. 190-193.

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОМАГНЕТИЗМА КРОВИ

*Н.В. Шаплавский, Т.Н. Бойчук, О.В. Гуцул, В.З. Слободян, В.В. Буждыган*

**Резюме.** Осуществлен анализ физического взаимодействия факторов электромагнетизма крови, изменения которого рассматриваются как функциональные, направленные на регуляцию микроциркуляции в условиях нормы и патологии.

**Ключевые слова:** электромагнетизм, заряд и магнитный поток эритроцитов, вязкость, микроциркуляция крови.

## FUNCTIONAL INTERRELATION BETWEEN THE PARAMETERS OF BLOOD ELECTROMAGNETISM

*M.V. Shaplavskyi, T.M. Boichuk, O.V. Gutsul, V.Z. Slobodian, V.V. Buzhdygan*

**Abstract.** An analysis of a physical interaction of the blood electromagnetism parameters has been made. Electromagnetic changes of the parameters are considered as functional factors directed at regulating of blood microcirculation in health and disease.

**Key words:** electromagnetism, electrical charge and magnetic flux of erythrocytes, blood viscosity and microcirculation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 204-206

Надійшла до редакції 15.05.2013 року

© М.В. Шаплавський, Т.М. Бойчук, О.В. Гуцул, В.З. Слободян, В.В. Буждиган, 2013

УДК 616.61-085.38-073.27:616.13/14-089

*І.М. Шіфріс*

## ВПЛИВ ТИПУ СУДИННОГО ДОСТУПУ НА КОМОРБІДНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК V Д СТАДІЇ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ЛІКУВАННЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

**Резюме.** У статті представлені результати дослідження взаємозв'язку захворюваності пацієнтів із хронічною хворобою нирок V Д ст., які отримують лікування гемодіалізом із типом судинного доступу в початковому (ввідному) періоді лікування цим методом замісної ниркової терапії.

**Ключові слова:** гемодіаліз, пацієнти, інфекційні ускладнення, серцево-судинні захворювання, судинний доступ.

**Вступ.** Значна розповсюдженість ускладнень замісної ниркової терапії (ЗНТ), зокрема гемодіалізу (ГД), залишається актуальною проблемою сучасної клінічної нефрології. Інфекційні стани є однією з основних причин госпіталізацій та зумовлюють біля 30 % загальної тривалості перебування ГД пацієнтів в умовах стаціонару. На тлі зниження загального показника госпіталізації, рівень госпіталізацій з приводу бактеріємії серед ГД популяції США у 2008 році на 31 % перевищував показник 1993 року. Значна кількість бактеріальних інфекцій представлена сепсисом, джерелом якого, перш за все, є судинний доступ

(СД). Від 48 % до 73 % усіх бактеріальних ускладнень пов'язані з використанням катетерів як СД [5, 9].

Смертність від сепсису серед пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) V Д ст., які лікуються програмним гемодіалізом (ПГД), у 50 разів перевищує аналогічний показник у загальній популяції. Результати досліджень Arduino M.J. та співавторів констатували, що сепсисом зумовлено біля 11% летальності серед значених контингентів хворих США [5, 8, 3]. Серед ГД пацієнтів України у 2010 та 2011 роках цей показник становив 3,6 % та 0,9 % відповідно [1, 2].

© І.М. Шіфріс, 2013

206

При лікуванні ГД ідеальним СД визнається такий, який забезпечує відповідність швидкості потоку крові призначеній дозі діалізу, функціонує довготривало і як можна рідше ускладнюється інфекцією, стенозом та тромбозом. Серед типів СД виділяють постійні (артеріовенозна фістула (АВФ), судинний артеріовенозний протез) і тимчасові (катетери та венозний порт, що імплантується). Золотим стандартом є своєчасне формування АВФ. Незважаючи на безперечні переваги формування постійного СД (ПСД) частота його використання залишається різною серед ГД популярних країн світу. Дослідження міжнародних тенденцій проведене на підставі даних DOPPS III констатувало, що АВФ, як ПСД, протягом 2005-2007 років застосовувалась у 47 % пацієнтів діалітичних центрів США, 50-59 % ГД пацієнтів Бельгії, Швеції, Канади, 67-91 % – Японії, Італії, Іспанії, Німеччини, Франції, Великобританії та Австралії [8, 4, 6,]. У 2010-2011 роках АВФ, як СД, серед гемодіалітичної популяції України використовувалась в понад 97 % випадків [1, 2].

Необхідність у тимчасовому судинному доступі варіює від декількох годин до декількох місяців. Тимчасовий доступ формується шляхом імплантації центрального венозного катетера (ЦВК). Використання ЦВК доцільно при неможливості формування АВФ, необхідності часу для дозрівання АВФ, ускладненнях ПСД. У періоді ведення в лікування ГД ЦВК використовуються в понад 60 % ГД пацієнтів США та 31 % – Європейських країн [8, 6]. Дані щодо застосування ЦВК на початку лікування ГД серед зазначених контингентів України відсутні. Як вже зазначалось, інфікування, пов'язане з використанням ЦВК, є провідною причиною інфекційної захворюваності та летальності ГД хворих. Як у загальній, так і ГД популяції, доведений взаємозв'язок між бактеріальними інфекціями та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). А. Ishani зі співавторами констатували, що у ГД хворих сепсис і бактеріємія пов'язані з подальшими фатальними і не фатальними подіями, такими, як смерть, інфаркт міокарда та серцева недостатність [7].

**Мета дослідження.** Вивчити фактори, що впливають на інфекційну коморбідність (інфекційну та серцево-судинну) ГД пацієнтів.

**Матеріал і методи.** Було проведено проспективне рандомізоване епідеміологічне дослідження, тривалістю 18 місяців. У дослідженні взяли участь 79 ГД пацієнтів, які отримували лікування в Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу. Критеріями включення були: вік більше 18 років, згода пацієнта на участь у дослідженні, лікування ГД понад три місяці, застосування АВФ як судинний доступ, відсутність ознак бактеріальної інфекції та нестабільності гемодинаміки, відсутність інформації щодо проведення йому протягом місяця до та на момент обстеження антибактеріальної терапії, змога до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критеріями виключення з дослідження

були відмова пацієнта, застосування ЦВК як судинний доступ, лихоманка, перенесені протягом року гострого інфаркту міокарда, наявність ознак серцевої недостатності, психічні розлади. Аналіз проводився з урахуванням гендерних і демографічних ознак, причини ХХН V Д ст., модальності СД у початковому періоді лікування ГД. Пацієнтів було рандомізовано на дві групи залежно від типу судинного доступу на момент початку лікування ГД: до першої групи (n=47) увійшли пацієнти зі сформованою АВФ, хворі, у яких при ініціації ГД застосовувалась ЦВК склали другу (n=32) групу.

Кінцевими точками були: загальна кількість випадків смерті, госпіталізації внаслідок бактеріальних інфекцій, сепсису, нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда. За типом ураження нирок виділяли гломерулярні недіабетогенні, негломерулярні та діабетичні. Дослідження було проведено згідно із Законом України «Про лікарські засоби» та Гельсінської Декларації останнього перегляду. Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався проведенням обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. Вік пацієнтів надано у вигляді середнього і стандартного відхилення ( $M \pm \delta$ ). При цьому використовувалися загальноприйняті у варіаційній статистиці формули Стьюдента,  $\chi^2$ . Всі одержані цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакета статистичних програм STATISTIKA for Windows 6,0.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Середній вік пацієнтів, які брали участь у дослідженні, склав  $48,4 \pm 4,63$  року; жінок було 35 (43,3 %), чоловіків – 44 (55,7 %). У структурі ХХН V Д ст. пацієнти з гломерулонефритом склали 59,5 % (47 осіб), з негломерулярними і діабетичними ураженнями по 20,25 % (по 16 осіб). На час уведення в дослідження групи були репрезентативні за клінічними, демографічними, гендерними показниками та нозологічними формами захворювань (всі  $p > 0,05$ ).

Сумарно за період, що підлягав аналізу, констатовано сім випадків смерті: серед осіб жіночої статі 4 ( $57,14 \pm 24,7$  %) епізоди, чоловічої – 3 ( $42,86 \pm 28,6$  %). Померлих серед пацієнтів першої групи було 3 (6,38%) особи, другої – 4 (12,5 %). Питома вага померлих серед пацієнтів другої групи майже вдвічі перевищує аналогічний показник першої, проте  $p = 0,348$ .

Протягом терміну спостереження зареєстровано 14 випадків госпіталізації внаслідок бактеріальних інфекцій (пневмоній – 11, бак. ендокардит – 2 та остеомієліт – 1) та 10 з приводу ССЗ (інфаркту міокарда – 6, та нестабільної стенокардії – 4). Аналіз випадків госпіталізації не дозволив встановити статистично значимої залежності від статі, віку та основного захворювання. Разом з тим, констатовано достовірне збільшення випадків госпіталізацій з приводу інфекційної коморбідності серед пацієнтів другої групи порів-

няно з першою (4/8,5 % проти 8/25 %,  $p = 0,045$ ). Аналогічний результат отримано і при аналізі ССЗ: серед пацієнтів з історією застосування ЦВК мали місце сім епізодів госпіталізації (21,88 %) порівняно з 3 (6,38 %) в осіб, які розпочинали лікування ГД зі сформованим постійним судинним доступом ( $p=0,047$ ).

### Висновки

1. Отримані дані свідчать, що частота випадків бактеріальних та серцево-судинних ускладнень втричі більша серед пацієнтів з анамнезом застосування центрального венозного катетера, ніж у пацієнтів із наявною артеріовенозною фістулою.

2. Ініціація гемодіалітичної терапії потребує своєчасного формування постійного судинного доступу.

3. Використання центрального венозного катетера є незалежним фактором збільшення рівня інфекційної та серцево-судинної коморбідності пацієнтів, які лікуються програмним гемодіалізом.

### Література

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2010 рік / уклад. Н.І. Козлюк [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа "Інститут нефрології АМН України"; гол. ред. М.О.Колесник. – К., 2011. – 89 с.

2. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2011 рік / уклад. Н.І. Козлюк [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа "Інститут нефрології АМН України"; гол. ред. М.О.Колесник. – К., 2012. – 89 с.
3. Arduino M.J. Why is an infection control program needed in the hemodialysis setting? / M.J. Arduino, J.I. Tokars // Nephrol News Issues. – 2005. – Vol. 19 (7). – P. 44, 46-49.
4. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates, Vascular Access <http://www.kidney.org/professionals/kdogi/>.
5. Excerpts from USRDS 1999 annual data report. Causes of death. // Am. J. Kidney Dis. – 1999. – Vol. 34 [Suppl 1]. – P. 87-94.
6. Facility hemodialysis vascular access use and mortality in countries participating in DOPPS: An instrumental variable analysis / R.L. Pisoni [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2009. – Vol. 53. – P. 475-491.
7. Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis patients: the USRDS wave 2 study / A. Ishani [et al.] // Kidney Int. – 2005. – Vol. 68. – P. 311-318.
8. Technical Problems in Patients on Hemodialysis Нефрология / Edited by Prof. Maria Goretti Penido. – Publisher InTech, 2012. – 312 p.
9. United States Renal Data System. Atlas of Chronic Kidney Disease and End- Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases <http://www.usrds.org> = 2008.

## ВЛИЯНИЕ ТИПА СОСУДИСТОГО ДОСТУПА НА КОМОРБИДНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК V Д СТАДИИ, КОТОРЫЕ НАХОДЯТСЯ НА ЛЕЧЕНИИ ГЕМОДИАЛИЗОМ

*И.М. Шифрис*

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования взаимосвязи заболеваемости пациентов с хронической болезнью почек V Д ст., находящихся на гемодиализе с типом сосудистого доступа в начальном (вводном) периоде лечения этим методом заместительной почечной терапии.

**Ключевые слова:** гемодиализ, пациенты, инфекционные осложнения, сердечно-сосудистые заболевания, сосудистый доступ.

## THE INFLUENCE OF VASCULAR ACCESS TYPE ON COMORBIDITY OF THE PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE OF STAGE V D, UNDERGOING HEMODIALYSIS TREATMENT

*I.M. Shifris*

**Abstract.** The paper presents the results of a research of the interrelation of patients morbidity with chronic renal disease of stage V D undergoing a course of treatment with hemodialysis with the type of vascular access at the initial stage of treatment, with the method of replacement renal therapy.

**Key words:** hemodialysis, patients, infectious complications, cardiovascular diseases, vascular access.

SI "Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine" (Kyiv)

Рецензенти: проф. Л.О. Зуб,

проф. О.С. Хухліна

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 206-208

Надійшла до редакції 10.06.2013 року

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64-07-085

Є.І. Шоріков, Д.В. Шорікова, О.В. Андрусак

## ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ НА ЕХОКАРДІОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ: ТЕРАПЕВТИЧНА ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Метою проведеного дослідження було встановлення впливу еналаприлу, лізиноприлу, квінаприлу та раміприлу на індекс маси міокарда та відносну товщину стінок лівого шлуночка, а також вивчення фармакоекономічного ефекту кардіопротекції. Для реалізації даної мети обстежено 293 хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2-го типу, використані загальноклінічні методи та методи фармакоекономічного аналізу. Встановлено, що зазначені інгібітори ангіо-

тензинперетворюючого ферменту впливають на параметри ремоделювання лівого шлуночка, але мають різну клінічну ефективність. Відносно індексу маси міокарда найбільш вираженим був вплив квінаприлу та раміприлу. Найоптимальнішим препаратом із позиції вартість/ефективність при тривалому лікуванні виявився раміприл.

**Ключові слова:** інгібітори АПФ, гіпертрофія лівого шлуночка, фармакоекономічна ефективність.

**Вступ.** Артеріальна гіпертензія (АГ) є головним фактором ризику, який пришвидшує розвиток атеросклерозу і збільшує ймовірність інфаркту міокарда (ІМ) та цереброваскулярних ускладнень. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є сильним предиктором серцево-судинної захворюваності і загальної смертності в пацієнтів із гіпертензією. Антигіпертензивне лікування, яке викликає регрес ГЛШ, знижує частоту серцево-судинних ускладнень і поліпшує показники виживання, причому це відбувається незалежно від того, наскільки знизилася показники артеріального тиску (АТ). Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) за останні 20 років стали незамінними в лікуванні серцево-судинних захворювань. Головною якістю, що робить інгібітори АПФ унікальними препаратами, є їх здатність знижувати смертність і продовжувати життя пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями за рахунок органопротекторних властивостей (кардіо-, нефро-, ангіо- та церебропротекції) [2, 5]. Результати досліджень засвідчили рівнозначну ефективність інгібіторів АПФ щодо впливу на серцево-судинні захворювання і спричинену ними смертність порівняно зі старими ефективними антигіпертензивними засобами першого ряду – діуретиками та  $\beta$ -адреноблокаторами (САРРР, STOR-2, ALLHAT). Тривала терапія інгібіторами АПФ зменшувала частоту виникнення нових випадків цукрового діабету (САРРР, HOPE) [5].

Окрім того, за останні роки значно зросла увага до проблем економічної оцінки ефективності лікування гіпертонічної хвороби. Проведення фармакоекономічних досліджень дозволяє виявити клінічно ефективні та, одночасно, найбільш економічно доцільні схеми фармакотерапії, що в подальшому використовується у вигляді базису для складання стандартів лікування [4].

**Мета дослідження.** Виявити клінічно ефективний та економічно доцільний спосіб фармакотерапії інгібіторами АПФ хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

**Матеріал і методи.** У період з 2006 по 2008 рр. у дослідження включено 293 пацієнти з артеріальною гіпертензією II стадії, наявною серцевою недостатністю ІА стадії та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Робота проводилася на базі обласного кардіологічного диспансеру м. Чернівці (Україна). З них 25 пацієнтам як антигіпертензивний засіб призначено раміприл («Раміприл», 5мг, Microlabs), 151 хворому – еналаприл («Енап», 10мг, KRKA), 96 – лізиноприл («Лізиноприл-ратіофарм», 10мг, Teva), 21 – квінаприл («Аккупро», 10 мг, Pfizer). Об'єктивізація стадії артеріальної гіпертензії та клінічного перебігу цукрового діабету проводилася згідно із загальноприйнятими рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Європейської асоціації з вивчення діабету [6, 7]. Ехокардіографічне дослідження виконували за стандартною методикою. Визначали розмір лівого передсердя (ЛП, см), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ) (ТЗСЛШд, см) та міжшлуночкової перегородки (ТМШПд, см) у діастолу, розмір правого шлуночка (ПШ, см), відносну товщину стінок лівого шлуночка (ВТСЛШ). Масу міокарда ЛШ (ММ) та індекс маси міокарда (ІММ) визначали за формулою R. Devereux та N. Reichek у модифікації ASE (American Society of Echocardiography):  $MM = 0.8 * \{1.04 * [(KDP + T3SLShd + TMShPd)^3 - (KDP)^3]\} + 0,6$  (г) [8].

Фармакоекономічний аналіз проведений за методом «витрати-ефективність» (cost effectiveness analysis, CEA), де за одиницю «ефективності» (Ef) прийнято частоту регресу гіпертрофії лівого шлуночка: CER (cost effectiveness ratio) = DC / Ef, де DC - прямі витрати на лікування за період спостереження (730 днів). Ефективність терапії по кожному показнику розраховувалася на одного хворого з подальшим підрахунком коефіцієнта ефективності витрат. Середня вартість лікування препаратом оцінювалася, виходячи з даних, доступних пацієнтам в аптечній мережі м. Чернівці. Розрахунок представлено у гро-

шових одиницях [3]. Для статистичного аналізу використовували пакет Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США) та Microsoft Excel-2007 [1].

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Упродовж 2-річного спостереження зниження маси міокарда, індексу маси міокарда та ТЗСЛШД було вірогідним для всіх хворих, які приймали інгібітори АПФ, що включені в дослідження (еналаприл, квінаприл, лізиноприл та раміприл,  $p < 0,05$ ). Зменшення відносної товщини стінок лівого шлуночка спостерігалось у групах пацієнтів, які приймали квінаприл та раміприл ( $p < 0,05$ ), проте не відмічено достовірної динаміки ТМШПД у жодній із наведених груп ( $p > 0,05$ ). Зменшення розміру лівого передсердя відмічено в пацієнтів, що приймали еналаприл та квінаприл ( $p < 0,05$ ), а зменшення розміру правого шлуночка – у пацієнтів, яким призначався лізиноприл та раміприл ( $p < 0,05$ ). Дані представлені в таблиці 1.

При оцінці ефективності терапії слід враховувати не лише середні зміни показників пролікованих осіб. Важливим є також вивчення показників ефективності лікування, які відображають кількість пацієнтів, що досягли мети фармакотерапії при лікуванні кожним із досліджуваних препаратів. У нашому дослідженні такими цільовими показниками були індекс маси міокарда та відносна товщина стінок лівого шлуночка.

Встановлено, що найбільший абсолютний ефект (Ef, %) щодо ІММЛШ спостерігається в групах, де призначалися квінаприл (66,7 %) та раміприл (64,0 %), дещо менший у групі лізиноприлу (47,9 %) та найнижчий серед осіб, яким призначався еналаприл (39,0 %). Відносно ВТСЛШ продемонстровано при призначенні раміприлу (52,0 %), дещо нижчу – для лізиноприлу (49,0 %), та найменшу – у квінаприлу (38,1 %) та еналаприлу (31,1 %) (табл. 2.).

Таблиця 1

#### Ехокардіографічні показники в динаміці лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту

	Еналаприл n=151		Лізиноприл n=96		Квінаприл n=21		Раміприл n=25	
	1	2	1	2	1	2	1	2
ЛП (см)	4,64± 0,56	4,28± 0,61 p<0,05	4,30± 0,59	4,29± 0,68 p>0,05	4,40± 0,29	4,25± 0,24 p<0,05	4,35± 0,47	4,35± 0,21 p>0,05
ТЗСЛШД (см)	1,27± 0,19	1,22± 0,17 p<0,05	1,23± 0,10	1,20± 0,11 p<0,05	1,37± 0,09	1,25± 0,12 p<0,05	1,34± 0,11	1,21± 0,17 p<0,05
ТМШПД (см)	1,22± 0,15	1,22± 0,21 p>0,05	1,23± 0,15	1,23± 0,12 p>0,05	1,24± 0,16	1,23± 0,19 p>0,05	1,23± 0,14	1,22± 0,10 p>0,05
ММ (г)	241,9± 54,7	231,2± 45,8 p<0,05	244,7± 35,3	238,2± 36,4 p>0,05	257,3± 40,0	247,6± 45,2 p>0,05	256,3± 31,7	236,9± 42,0 p<0,05
ІММ (г/м <sup>2</sup> )	127,6± 35,6	114,8± 31,2 p<0,05	124,5± 20,1	118,7± 19,2 p<0,05	138,4± 21,4	120,5± 17,4 p<0,05	129,8± 15,4	113,6± 16,9 p<0,05
ВТСЛШ	0,51± 0,13	0,50± 0,08 p>0,05	0,51± 0,08	0,50± 0,09 p>0,05	0,55± 0,05	0,50± 0,05 p<0,05	0,53± 0,09	0,48± 0,05 p<0,05
ПШ, см	2,59± 0,48	2,55± 0,54 p>0,05	2,80± 0,50	2,51± 0,39 p<0,05	2,90± 0,83	2,47± 0,24 p>0,05	2,83± 0,38	2,63± 0,39 p<0,05

Примітка. p – ступінь вірогідності показників

Таблиця 2

#### Терапевтична ефективність інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту відносно параметрів ремоделювання лівого шлуночка

Препарат	Ef % (ІММ)	Ef % (ВТСЛШ)
Еналаприл	39,0%	31,1%
Лізиноприл	47,9%	49,0%
Квінаприл	66,7%	38,1%
Раміприл	64,0%	52,0%



Таблиця 3

## Середня вартість лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту

Препарат	Форми випуску	Середня вартість упаковки	Вартість 1 таблетки	Схема прийому	Середня вартість лікування
«Енап», 10мг, KRKA	табл. №20	20,0 грн	1,0 грн	5 мг x 2 р/д	730 грн
«Лізиноприл-ратіофарм», 10мг, Teva	табл. №30	39,0 грн	1,3 грн	10 мг x 1 р/д	949 грн
«Аккупро», 10 мг, Pfizer	табл. №30	63,0 грн	2,1 грн	10 мг x 1 р/д	1533 грн
«Раміприл», 5мг, Microlabs	табл. №30	42,0 грн	1,4 грн	5 мг x 1 р/д	1022 грн

Таблиця 4

## Коефіцієнт ефективності витрат для еналаприлу, лізиноприлу, квінаприлу та раміприлу за параметрами ремоделювання лівого шлуночка

Препарат	Еф лікування одного хворого для ІММ	CER (грн) для ІММ	Еф лікування одного хворого для ВТСЛШ	CER (грн) для ВТСЛШ
Еналаприл	0,390	1871,8	0,311	2347,3
Лізиноприл	0,479	1981,2	0,490	1936,7
Квінаприл	0,667	2298,3	0,381	4023,6
Раміприл	0,640	1596,8	0,520	1965,4

Отже, за кількістю пацієнтів, в яких досягнуто позитивного клінічного ефекту щодо регресу гіпертрофії лівого шлуночка, найбільш ефективними лікарськими засобами, що вивчалися, є квінаприл та раміприл, але за параметрами ремоделювання (ВТСЛШ) виявлено більшу абсолютну ефективність при прийомі лізиноприлу та раміприлу.

За аналізу фармакоекономічних показників встановлено, що середня вартість курсу лікування квінаприлом перевищує вартість лікування еналаприлом у 2,1 раза, лізиноприлом – в 1,61 раза, раміприлом – в 1,5 раза (табл.3). При розрахунку фармакоекономічних витрат у групі, що лікувалась еналаприлом, навпаки, отримані найменші величини. Відповідно найбільшими були витрати в групі, яким призначався квінаприл (табл. 3).

При розрахунку показника «витрати-ефективність» відносно ІММЛШ у групі, що лікувалась раміприлом, були отримані найменші питомі величини. Відповідно найбільшими на одиницю ефективності були питомі витрати в групі осіб, яким призначався квінаприл. Відносно ВТСЛШ показник «витрати-ефективність» був найменшим та практично не відрізнявся при прийомі лізиноприлу та раміприлу, найбільшим – у квінаприлу. Враховуючи низьку клінічну ефективність еналаприлу порівняно з іншими інгібіторами АПФ, що включені в дослідження, його питома вага коефіцієнта фармакоекономічної ефективності досить висока, хоча вартість курсу лікування – найнижча (табл. 4).

Виходячи з проведеного дослідження, можна сказати, що при односпрямованих змінах параметрів ремоделювання лівого шлуночка на тлі призначення різних інгібіторів ангіотензинперетво-

рюючого ферменту при тривалому спостереженні за хворими на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет, отримані різні показники клінічної та фармакоекономічної ефективності. За даними клінічної ефективності щодо ІММ ЛШ у власному дослідженні, інгібітори АПФ можна розташувати у такому порядку: Еф квінаприл>Еф раміприл>Еф лізиноприл>Еф еналаприл. Відносно ВТСЛШ: Еф раміприл>Еф лізиноприл>Еф квінаприл>Еф еналаприл. За даними фармакоекономічного аналізу, можна зробити такі висновки: при схожій собівартості лікування раміприл є ефективнішим за квінаприл відносно ІММ ЛШ (CER раміприл > CER квінаприл). Щодо порівняння еналаприлу з лізиноприлом, то показники CER лізиноприлу перевищують аналогічні еналаприлу.

## Висновки

1. Еналаприл, лізиноприл, квінаприл та раміприл є ефективними засобами щодо регресу гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану із цукровим діабетом 2-го типу.

2. Незважаючи на вірогідну динаміку середніх показників, інгібітори АПФ мають відмінності у клінічній ефективності щодо параметрів ремоделювання лівого шлуночка: відносно індексу маси міокарда найкращий ефект встановлений у раміприлу та квінаприлу, а щодо відносної товщини стінок лівого шлуночка – у раміприлу та лізиноприлу.

3. Економічно найбільш доцільним для тривалого застосування з метою кардіопротекції у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу є призначення раміприлу.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективою подальших досліджень є оцінка ефек-

тивності використання інгібіторів АПФ відносно їх впливу та витрат у досягненні прогностично зумовлених результатів лікування, особливо таких жорстких «кінцевих точок», як загальна та серцево-судинна смертність, прогресування та виникнення ускладнень гіпертонічної хвороби.

### Література

1. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа-сфера, 2004. – 312 с.
2. Ташук В.К. Влияние тривалої терапії раміприлом та лосартаном на структурно-функціональні зміни міокарда у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / В.К. Ташук, Є.І. Шоріков, Д.В. Шорікова // Укр. кардіол. ж. – 2008. – № 4. – С. 63-67.
3. Фармакоэкономика / [Яковлева Л.В., Бездетко Н.В., Герасимова О.А. и др.], под ред. Л.В. Яковлевой. – Харьков: Изд-во НФаУ, 2007. – 108 с.
4. Шоріков Є.І. Антигіпертензивна активність інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та показники

фармакоэкономической эффективности / Є.І. Шоріков, Д.В. Шорікова, О.В. Гарвасюк // Арх. клін. мед. – 2009. – № 2 (15). – С. 78-80.

5. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Cardiovascular Disease (Expert Consensus Document) / J. Lopez-Sendon, K. Swedberg, J. McMurray [et al.] // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1454-1470.
6. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462-1536.
7. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryde'n, E. Standl, M. Bartnik [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 88-136.
8. Murilo F. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy / F. Murilo, B.B. Duncan, E.P. Luis // Cardiovasc. Ultrasound. – 2005. – Vol. 3. – P. 17.

## ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА: ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

*Е.И. Шориков, Д.В. Шорикова, А.В. Андрусак*

**Резюме.** Целью проведенного исследования было определение влияния эналаприла, лизиноприла, квинаприла и рамиприла на индекс массы миокарда и относительную толщину стенок левого желудочка, а также изучение фармакоэкономического эффекта кардиопротекции. Для реализации данной цели было обследовано 293 больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа, использованы общеклинические методы и методики фармакоэкономического анализа. Установлено, что изучаемые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента влияют на параметры ремоделирования левого желудочка, но имеют различную клиническую эффективность. Наиболее выраженным было влияние квинаприла и рамиприла на индекс массы миокарда. Наиболее оптимальным препаратом с позиции стоимость/эффективность при длительном лечении оказался рамиприл.

**Ключевые слова:** ингибиторы АПФ, гипертрофия левого желудочка, фармакоэкономическая эффективность.

## INFLUENCE OF INHIBITORS OF THE ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME ON THE ECHOCARDIOGRAPHIC INDICES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS OF TYPE 2: THERAPEUTIC AND PHARMACOECONOMIC EFFICIENCY

*E.I. Shorikov, D.V. Shorikova, O.V. Adrusiak*

**Abstract.** The purpose of the research carried by the authors was to establish the influence of enalapril, lizinopril, quinapril and ramipril on myocardial mass index, relative thickness of the wall of the left ventricle as well as a study of the pharmacoeconomic effect of cardioprotection. To realize this goal 293 patients with arterial hypertension and diabetes mellitus of type 2 were examined, clinical methods and the methods of a pharmacoeconomic analysis were used. It has been established that the mentioned inhibitors of the angiotensin converting enzyme influence on the parameters of remodelling of the left ventricle, but they have different clinical effectiveness. In relation to the index of the myocardial mass the effect of quinapril and ramipril was the most marked one. The most optimal agent from the point of view of the cost/effectiveness with a prolonged treatment turned out to be ramipril.

**Key words:** ACE-inhibitors, left ventricle hypertrophy, pharmacoeconomic efficacy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 209-212

Надійшла до редакції 15.04.2013 року

УДК 616.248-085.234:577.122

Г.І. Шумко

## ОКИСНЮВАЛЬНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ ТА СИСТЕМА ГЛУТАТІОНУ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ФАКОВІТОМ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Вивчали вплив факовіту (Ф) на інтенсивність окиснювальної модифікації білків (ОМБ) та систему глутатіону. Встановлено, що в осіб молодого віку, хворих на бронхіальну астму (БА), після застосування факовіту упродовж місяця на тлі базисної терапії спостерігалось значне зниження інтенсивності ОМБ плазми крові, особливо за рахунок зниження вмісту у крові альдегідо- та кетонпохідних динітрофенілгідрозонів (АКДФГ) основного характеру (ОХ), підвищився в еритроцитах вміст відновленого глутатіону (ВГ), а та-

кож знизилась активність глутатіонзалежних ферментів. Після проведення лише базисної терапії досліджувані показники достовірно не змінювалися, що свідчить про доцільність включення факовіту в комплекс лікування хворих на БА.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, молодий вік, окиснювальна модифікація білків, глутатіонова система, факовіт.

**Вступ.** Останніми роками в роботах вітчизняних та зарубіжних учених отримані чисельні дані про важливу роль ОМБ у розвитку багатьох захворювань, зокрема БА [2, 3, 5, 6]. Захист від пошкоджувальної дії активних форм кисню (АФК) та вільних радикалів забезпечують протирадикальні захисні системи. Особливе місце в цій системі посідає глутатіон та ферменти його обміну, які відіграють важливу роль у функціонуванні всіх ланок системи детоксикації та захисті клітин від окиснювального стресу [1]. Тому, на сучасному етапі досить актуальним є включення до комплексу лікування БА препаратів з антиоксидантними властивостями, зокрема факовіту. Факовіт – це препарат, який складається з двох типів таблеток. Перший тип – це шлунковорозчинна таблетка, яка містить у своєму складі наступні інгредієнти: глутамінової кислоти – 0,2 г; гліцину – 0,1 г; піридоксину гідрохлориду – 0,025 г та допоміжні речовини. Другий тип – це кишковорозчинна таблетка, яка містить L-цистеїну – 0,2 г; аскорбінової кислоти – 0,175 г та допоміжні речовини. Фармакологічна активність даного препарату зумовлена його антиоксидантними властивостями і нормалізуючим впливом на глутатіон- і піридоксальзалежні процеси в організмі.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив факовіту на окиснювальну модифікацію білків та глутатіонову систему в осіб молодого віку, хворих на бронхіальну астму.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведені в 74 осіб хворих на БА atopічну та змішану з переважанням atopії у період легкого загострення, віком від 15 до 21 року. Контрольну групу склали 14 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку, в яких на момент обстеження не спостерігалось гострих та загострення хронічних захворювань, алергологічний анамнез не був обтяженим. Обстежені хворі, залежно від діагнозу, розподілені на групи: I група (36 осіб) – хворі на БА з інтермітуючим перебігом, II група (38 осіб) – хворі на БА з персистувальним легким перебігом.

Ступінь ОМБ оцінювали за рівнем альдегідо- та кетонпохідних динітрофенілгідрозонів нейтрального характеру (АКДФГ НХ) (E<sub>370</sub>, нм), а також вмісту АКДФГ ОХ (E<sub>430</sub>, нм) у плазмі крові за методом О.Є. Дубініної та співавт. (1995) у модифікації І.Ф. Мешишена (1998) [4]. Вміст у плазмі крові ВГ визначали за методом О.В. Травіної (1955) у модифікації І.Ф. Мешишена, І.В. Петрової (1983). Активність глутатіонредуктази (КФ 1.6.4.2.) (ГР) та глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9.) (ГП) плазми крові вивчали за методом І.Ф. Мешишена (1982) та розраховували на 1г гемоглобіну (Hb).

Дослідження, проведені з використанням методу “випадок-контроль”, відповідають біоетичним аспектам медичних досліджень. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили методом варіаційної статистики з визначенням середньої величини (M), середньої похибки (m), з наступною оцінкою вірогідності відмінностей за допомогою критерію Стьюдента (у динаміці лікування – з поправкою Бонферроні) з використанням програми Excel, Statistica. Критичний рівень значимості при перевірці статистичних даних приймати за  $p < 0,05$  (у динаміці лікування –  $p < 0,008$ ).

Залежно від проведеної терапії, пацієнтів розподілено на підгрупи: підгрупа “а” (19 осіб), які отримували базисну терапію (БТ) (інгалаційні  $\beta_2$ -адреноміметики короткої дії (сальбутамол) за необхідності, інгалаційні протизапальні препарати (кромони) при БА I ступеня – курсом 15 днів, при БА II ступеня – інгалаційні глюкокортикоїди на постійній основі (будесонід)) та підгрупа “б” (19 осіб), які на тлі БТ отримували Ф. До комплексу традиційного лікування осіб молодого віку, хворих на БА I ступеня включали Ф по 1 кишковорозчинній та 1 шлунковорозчинній таблетці 2 рази на день під час їжі упродовж 15 днів, а хворим на БА II ступеня – упродовж 20 днів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз отриманих результатів дослідження свід-

Таблиця 1

## Показники окиснювальної модифікації білків та глутатіонової системи у практично здорових та хворих на БА I ступеня осіб молодого віку в динаміці лікування (M±m)

Показники, од. вимірювання	Практично здорові (n=14)	Групи обстежених осіб			
		Підгрупа "а" до лікування (n=9)	Підгрупа "а" після лікування (n=9)	Підгрупа "б" до лікування (n=9)	Підгрупа "б" після лікування (n=9)
АКДНФГ ОХ, о.о.а./г білка	14,8±0,62	17,44±0,52 p<0,008	16,31±0,64 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	17,52±0,22 p<0,001	15,37±0,07 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
АКДНФГ НХ, ммоль/г білка	1,72±0,02	2,41±0,08 p<0,001	2,26±0,11 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	2,48±0,05 p<0,001	1,97±0,03 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,01
ВГ ммоль/л	0,99±0,03	0,67±0,01 p<0,001	0,71±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,01	0,7±0,01 p<0,001	0,95±0,01 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
ГП, нмоль ВГ за 1хв на 1г Нб	152,22±1,46	176,01±6,52 p<0,008	170,63±2,19 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	173,76±3,75 p<0,001	157,29±3,43 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,008 p <sub>2</sub> <0,008
ГР, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> за 1хв на 1г Нб	2,07±0,03	2,29±0,04 p<0,001	2,26±0,04 p<0,008 p <sub>1</sub> >0,05	2,29±0,03 p<0,001	2,09±0,03 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,008

Примітка. 1. p – вірогідність різниці показників порівняно з групою практично здорових осіб; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність різниці показників до та після лікування у відповідних підгрупах; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність різниці показників порівняно з хворими після базисної терапії

Таблиця 2

## Показники окиснювальної модифікації білків та глутатіонової системи у практично здорових та хворих на БА II ступеня осіб молодого віку в динаміці лікування (M±m)

Показники, од. вимірювання	Практично здорові (n=14)	Групи обстежених осіб			
		Підгрупа "а" до лікування (n=10)	Підгрупа "а" після лікування (n=10)	Підгрупа "б" до лікування (n=10)	Підгрупа "б" після лікування (n=10)
АКДНФГ ОХ, о.о.а./г білка	14,8±0,62	18,58±0,37 p<0,001	17,69±0,46 p<0,008 p <sub>1</sub> >0,05	18,67±0,96 p<0,008	15,49±0,08 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,008 p <sub>2</sub> <0,001
АКДНФГ НХ, ммоль/г білка	1,72±0,02	2,6±0,1 p<0,001	2,47±0,06 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	2,63±0,11 p<0,001	2,07±0,04 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
ВГ ммоль/л	0,99±0,03	0,65±0,01 p<0,001	0,68±0,01 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,01	0,65±0,01 p<0,001	0,85±0,02 p<0,008 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
ГП, нмоль ВГ за 1хв на 1г Нб	152,22±1,46	181,19±3,06 p<0,001	176,89±3,21 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	184,51±4,85 p<0,001	163,36±2,44 p<0,008 p <sub>1</sub> <0,008 p <sub>2</sub> <0,008
ГР, мкмоль НАДФН <sub>2</sub> за 1хв на 1г Нб	2,07±0,03	2,34±0,03 p<0,001	2,3±0,04 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	2,32±0,03 p<0,001	2,16±0,03 p>0,01 p <sub>1</sub> <0,008 p <sub>2</sub> >0,01

Примітка. 1. p – вірогідність різниці показників порівняно з групою практично здорових осіб; 2. p<sub>1</sub> – вірогідність різниці показників до та після лікування у відповідних підгрупах; 3. p<sub>2</sub> – вірогідність різниці показників порівняно з хворими після базисної терапії

чить, що у всіх обстежених пацієнтів показники вмісту продуктів ОМБ у плазмі крові значно перевищують показники в ПЗО цього ж віку (табл. 1, 2). Так, рівень АКДНФГ НХ у пацієнтів I та II груп був вірогідно вищим, ніж у ПЗО відповідно на 41,3 % та 48,8 % ( $p < 0,001$ ). Рівень АКДНФГ ОХ у пацієнтів I та II груп також був вірогідно вищим порівняно з групою ПЗО відповідно на 18,3 % та 26,6 % ( $p < 0,001$ ). Зростання вмісту в крові продуктів ОМБ у хворих на БА може бути раннім критерієм пошкодження тканин, зокрема плазматичних мембран клітин, АФК [2, 5].

Поряд із підвищенням ОМБ у наших пацієнтів відбувалося пригнічення глутатіонової ланки антиоксидантної системи захисту (див. табл. 1, 2). На це вказує вірогідно нижчий вміст ВГ у крові хворих всіх груп обстежених: відповідно на 30,3 % та 33,3 % ( $p < 0,001$ ) у I та II групах відносно показників у ПЗО. Також встановлено підвищення активності окремих глутатіонзалежних ферментів: ГП та ГР у пацієнтів II групи – відповідно на 20,3 % та 13,04 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з ПЗО. В осіб I групи активність ГП та ГР була більшою за вікову норму на 13,5 % ( $p < 0,01$ ) та 11,1 % ( $p < 0,001$ ) відповідно.

Встановлено, що у хворих на БА молодого віку в процесі запропонованого нами лікування спостерігалось вірогідне пригнічення процесів ОМБ та покращання функціонування системи ВГ. Аналіз показників ОМБ та глутатіонової системи в осіб молодого віку, хворих на БА I ступеня, у динаміці лікування наведено в таблиці 1, а у хворих на БА II ступеня – у таблиці 2.

В осіб I групи вміст у крові АКДНФГ ОХ у всіх підгрупах вірогідно не відрізнявся від нормальних величин у динаміці лікування. Так, у підгрупі "б" даний показник знизився на 12,3 % ( $p < 0,001$ ) у динаміці лікування, що на 5,8 % ( $p > 0,05$ ) істотніше порівняно з БТ, після проведення якої даний показник хоча вірогідно не відрізнявся від нормальних величин, але ще перевищував їх на 10,2 % ( $p > 0,05$ ). Рівень АКДНФГ НХ вірогідно знижувався на 20,6 % ( $p < 0,001$ ) у динаміці лікування підгрупи "б". При застосуванні тільки БТ даний показник знизився лише на 6,2 % ( $p > 0,05$ ).

Дещо нижчу ефективність лікування можна було спостерігати в II групі обстежених пацієнтів. Так, рівень АКДНФГ НХ у даній групі не досяг нормальних величин ні в одній із підгруп, хоча встановлено вірогідне зниження даного показника в осіб підгрупи "б" на 21,3 % ( $p < 0,001$ ) у динаміці лікування, що на 16,3 % ( $p < 0,001$ ) ефективніше порівняно з проведеною БТ. Рівень АКДНФГ ОХ у динаміці лікування вірогідно не відрізнявся від нормальних величин у даній групі підгрупи "б", де відбулося вірогідне зниження показника на 17,0 % ( $p < 0,005$ ), що на 12,2 % ( $p < 0,001$ ) істотніше, порівняно з БТ.

Рівень ВГ після проведеної БТ хоча дещо підвищився, але відрізнявся від норми в I та II групах пацієнтів відповідно на 28,3 % та 31,3 %

( $p < 0,001$ ). Найкращий лікувальний ефект спостерігався в осіб I групи підгрупи "б", де рівень ВГ вірогідно підвищився в динаміці лікування на 29,7 % ( $p < 0,001$ ) істотніше порівняно з БТ і не відрізнявся від вікової норми. У II групі осіб підгруп "б" рівень ВГ хоча вірогідно зріс у динаміці лікування на 30,8 % ( $p < 0,001$ ), але ще був нижчим за вікову норму на 14,1 % ( $p < 0,001$ ).

Щодо глутатіонзалежних ферментів, то в I групі обстежених активність ГП та ГР знизилася в динаміці лікування та вірогідно не відрізнялася від вікової норми в підгрупі "б" ( $p > 0,05$ ). У підгрупі "а" після проведення лише БТ вірогідного зниження активностей ферментів не відбулося.

У II групі обстежених ефект від проведеного лікування був дещо меншим. Так, активність ГП у динаміці лікування хоча і вірогідно знизилася в підгрупі "б" на 11,5 % ( $p < 0,005$ ), але ще відрізнялася від вікової норми. Разом з тим лікування, проведене в підгрупі "б", на 9,1 % ( $p < 0,005$ ) краще знижувало активність ГП порівняно з БТ, після проведення якої даний показник перевищував вікову норму на 16,2 % ( $p < 0,001$ ).

### Висновки

1. В осіб молодого віку, хворих на бронхіальну астму, спостерігається значне підвищення інтенсивності окиснювальної модифікації білків плазми крові, особливо за рахунок альдегідо- та кетоніоподібних динітрофенілгідрозонів основного характеру.

2. Включення до комплексної терапії осіб молодого віку, хворих на бронхіальну астму, факівіту забезпечує кращий лікувальний ефект, знижуючи інтенсивність процесів окиснювальної модифікації білків у плазмі крові та покращуючи функціонування системи глутатіону.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним є подальше розширення досліджень щодо особливостей функціонування різних патогенетичних ланок БА під впливом антиоксидантів, що дозволить виявити нові механізми дії даної групи препаратів та є цікавим у плані підвищення ефективності базисного лікування.

### Література

1. Бессонова Л.О. Роль системы глутатиона в антиоксидантной защите при сочетанной патологии гипоксического генеза / Л.О. Бессонова, Н.В. Верлан, Л.С. Колесниченко // Сибир. мед. ж. (г. Иркутск). – 2008. – Т. 81, № 6. – С. 19-21.
2. Горячкина Н.М. Значение показателей оксидативного стресса у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей / Н.М. Горячкина, С.Д. Чжоу, Ц. Ли // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2010. – № 38. – С. 12-15.
3. Колпакова А.Ф. Особенности окислительно-восстановительного статуса больных различными клинико-патогенетическими вариантами бронхиальной астмы и начальной стадией хронической обструктивной болезни легких / А.Ф. Колпакова, А.Н. Латышева, Н.Г. Максимов // Сибир. мед. обозрение. – 2010. – Т. 61, № 1. – С. 19-22.
4. Мецишен І.Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І.Ф. Мецишен // Бук.мед.вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156-158.

5. Activities of antioxidant enzymes in relation to oxidative and nitrosative challenges in childhood asthma / E. Fabian, P. Pölöskey, L. Kósa [et al.] // J. Asthma. – 2011. – Vol. 48, № 4. – P. 351-357.
6. Dozor A.J. The role of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma / A.J. Dozor // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2010. – Vol. 1203. – P. 133-137.

## ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ И СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ФАКОВИТОМ

*Г.И. Шумко*

**Резюме.** Изучалось влияние факовита на окислительную модификацию белков и глутатионовую систему. Установлено, что у лиц молодого возраста, больных бронхиальной астмой, после применения на фоне базисной терапии факовита наблюдается значительное снижение интенсивности окислительной модификации белков плазмы крови, особенно за счет альдегидо- и кетонпроизводных динитрофенилгидразонов основного характера, повышается содержание восстановленного глутатиона, а также снижается активность глутатионзависимых ферментов. После проведения только базисной терапии исследуемые показатели достоверно не изменялись, это говорит о целесообразности включения факовита в комплекс лечения бронхиальной астмы.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, молодой возраст, окислительная модификация белков, глутатионовая система, факовит.

## THE EFFECT OF FAKOVIT ON THE OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS AND GLUTATHIONE SYSTEM OF PERSONS OF YOUNG AGE AFFLICTED WITH BRONCHIAL ASTHMA

*G.I. Shumko*

**Abstract.** The effect of Fakovit on the oxidative modification of proteins and the glutathione system has been studied. It has been established that a considerable decrease of the intensity of the oxidative modification of blood plasma proteins is observed following the use of Fakovit against a background of basic therapy, especially at the expense of aldehyde- and ketone-derivative dinitrophenylhydrazones (AKDPH) of the basic character (BC) in persons of young age afflicted with bronchial asthma, the content of reduced glutathione (RG) has increased in the erythrocytes and the activity of glutathione – dependent enzymes has decreased. Upon carrying out only basic therapy the parameters under study did not change significantly, being indicative of the expediency of including Fakovit in a treatment complex of patients with bronchial asthma.

**Key words:** bronchial asthma, young age, oxidative protein modification, glutathione system, Fakovit.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 213-216

Надійшла до редакції 25.04.2013 року

© Г.І. Шумко, 2013

УДК 616.12-008.331.1:159.9.07

*О.О. Яковлева, О.В. Кириченко*

## ГІПЕРТОНІЧНА ХВОРОБА ЯК ПРЕДИКТОР КОГНІТИВНОГО ЗНИЖЕННЯ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**Резюме.** У статті викладені результати дослідження швидкості реакції за методикою Шульте при різних стадіях гіпертонічної хвороби та їх порівняння з даними групи контролю. Встановлено вірогідне уповільнення швидкості реакції в гіпертензивних пацієнтів.

**Ключові слова:** стадії гіпертонічної хвороби, таблиці Шульте, швидкість реакції.

**Вступ.** Патогенез ураження головного мозку при гіпертонічній хворобі (ГХ) є складним та багатограничним і носить судинно-опосередкований характер. ГХ негативно впливає на судинно-мозкову ауторегуляцію, яка є особливою артеріол головного мозку і дозволяє підтримувати стабільну мозкову перфузію при коливаннях

системного тиску від 60 до 150 мм рт. ст. [9]. ГХ зміщує ці межі в бік більш високого тиску, роблячи головний мозок (ГМ) більш уразливим до зниження перфузійного тиску [8].

В артеріальних судинах головного мозку ГХ індукує процеси гіпертрофії та ремоделювання, які характеризуються зменшенням внутрішнього

© О.О. Яковлева, О.В. Кириченко, 2013

діаметра судин [8]. При цьому виникає комплекс деструктивних, адаптивних і репаративних реакцій, які залучають судини різного калібру [3, 6].

Ремоделювання серцево-судинної системи є незмінним атрибутом ГХ, будучи, з одного боку, ускладненням АГ, а з іншого, – важливим механізмом, відповідальним за зміну судинного резерву та авторегуляції церебрального кровообігу, за розвиток атеросклерозу [6].

При ішемічних і гіпоксичних ураженнях мозку відбуваються комплексні функціонально-метаболичні порушення, в яких провідну роль відіграє зниження енергетичного забезпечення нейронів [2, 5, 7].

Таким чином, структурні та функціональні зміни стінки церебральних судин, що виникають у відповідь на стійке підвищення артеріального тиску, сприяють, з одного боку, адаптації судинного русла до нових умов кровообігу, а з іншого, – підтримують формування стійких патологічних зв'язків, сприяючи додатковому пошкодженню тканини ГМ [6, 7].

**Мета дослідження.** Вивчити вплив ГХ на когнітивні функції, як інтегральний показник роботи головного мозку, при використанні нейропсихологічного тестування за методикою таблиці Шульте.

**Матеріал і методи.** Проспективне рандомізоване відкрите дослідження проведено на базі кардіологічної клініки Вінницького медичного клінічного центру Центрального регіону протягом 2010-2012 рр. У дослідження включені хворі на ГХ I-III стадій, віком 40-65 років, з наявністю інформованої згоди. Критеріями виключення із дослідження були вторинні гіпертензії, психічні захворювання, гостра та підгостра фаза порушення мозкового кровообігу, серцева недостатність ІІБ стадії, тяжкий цукровий діабет, онкологічні захворювання, тяжка соматична патологія.

Діагноз ГХ верифікований згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008) та ESH (2009 р.) [10]. Обстеження пацієнтів включало оцінку соматичного та неврологічного статусів, а також нейропсихологічне тестування. Тест «Таблиці Шульте» використовували для визначення стійкості уваги та динаміки працездатності. Методика тесту полягає в наступному: пацієнту по черзі пропонуються п'ять таблиць, на яких у довільному порядку розташовані числа від 1 до 25. Випробуваний відшукує, показує і називає числа в порядку їх зростання. Проба повторюється з п'ятьма різними таблицями. Наступні таблиці пред'являються без всяких інструкцій. Даний тест є простим у виконанні, а також в обробці та інтерпретації результатів. Основним показником є час виконання в секундах. За результатами виконання кожної таблиці може бути побудована "крива виснаження (стомлюваності)", що відображає стійкість уваги та працездатність у динаміці [1].

Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою стандартних методів варіа-

ційного аналізу із застосуванням пакета програм "SPSS 17.0" (SPSS Inc, Chicago). Результати представлені у вигляді "середнє значення (M) ± похибка (m)". Для оцінки міжгрупової різниці застосовували параметричний t-критерій Стьюдента. Достовірність відмінностей у групах була прийнята при рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Серед 113 хворих було 74 (65,5 %) чоловіки та 39 (34,5 %) жінок. Вік обстежених осіб знаходився в межах від 41 до 67 років (у середньому  $58,2 \pm 7,7$  року). Тривалість ГХ у середньому становила  $12,79 \pm 1,13$  року. Регулярну антигіпертензивну терапію протягом останніх трьох місяців отримували 71 (62,5 %) пацієнт.

Показники швидкості, отримані при виконанні завдань, продемонстрували уповільнення реакції при ГХ (рис.). Графіки тривалості виконання завдань схожі за будовою та розташуванням у системі координат. Крива тривалості виконання завдань у хворих розташована вище, ніж у практично здорових осіб за рахунок уповільнення їх швидкості реакції. На відшукування цифр на першій таблиці тесту хворі на ГХ витрачають на  $12,76 \pm 0,04$  с більше ніж практично здорові особи ( $p < 0,01$ ). Пацієнти із ГХ потребують на 36,4 % більше часу для виконання завдання на другій таблиці тесту Шульте порівняно з особами контрольної групи. Завдання на третій таблиці тесту практично здорові також виконують швидше на  $11,91 \pm 0,07$  с. Для відшукування цифр на четвертій таблиці хворі на ГХ витрачають у середньому  $46,64 \pm 1,47$  с, що достовірно переважає зазначений показник у практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ), а саме  $34,86 \pm 2,01$  с. Тривалість виконання завдання на останній 5-й таблиці особами з групи контролю становить  $35,92 \pm 1,28$  с, що достовірно менше даного показника у хворих на ГХ ( $p < 0,01$ ). У цілому при порівнянні сумарного часу, витраченого на усі п'ять завдань, виявлено, що особи з досліджуваної групи витрачають на 34,2 % більше часу ніж особи контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Різниця між мінімальним та максимальним показниками тестування в пацієнтів з основної групи становить  $1,28 \pm 0,02$  с, що достовірно менше 15 с ( $p < 0,01$ ), і свідчить про відсутність психологічного виснаження.

З метою більш детальної швидкості реакції, за даними нейропсихологічного тестування таблицями Шульте, проведено порівняння результатів залежно від стадії ГХ (табл.). Міжгрупові різниця показників стала очевидною ще з виконання першого завдання: хворі на ГХ II та III стадіями витрачали на  $13,24 \pm 0,2$  с та  $13,64 \pm 0,1$  с відповідно більше, ніж особи контрольної групи ( $p < 0,01$ ). Результати тестування за таблицями Шульте контрольної групи та хворих на ГХ не виявили статистично достовірної відмінності ( $p < 0,5$ ). При відшукуванні цифр на другій таблиці показники, отримані в практично здорових



Рис. Результати тестування при використанні таблиць Шульте

Примітка. 1. \* –  $p < 0,05$  порівняно з даними групи контролю; 2. \*\* –  $p < 0,01$  порівняно з даними групи контролю

Таблиця

Результати тестування за таблицями Шульте в залежності від стадії ГХ (M±m)

Показники тестування Шульте	Групи хворих в залежності від стадії ГХ			
	Група контролю (n=34)	Хворі на ГХ I ст. (n=5)	Хворі на ГХ II ст. (n=81)	Хворі на ГХ III ст. (n=27)
Таблиця № 1, с	34,48±2,42	33,67±2,33	47,72±2,09**	48,12±3,79**
Таблиця № 2, с	35,12±2,01	32,33±2,96	48,61±1,83**	48,47±3,80*
Таблиця № 3, с	35,09±1,98	38,00±5,29	47,02±1,93*	48,53±3,57*
Таблиця № 4, с	34,86±1,23	36,00±4,16	47,11±1,78*	46,94±3,01**
Таблиця № 5, с	35,92±0,96	38,67±4,7	47,89±1,64*	50,29±3,28**
EP, с	35,09±0,40	35,73±4,5	47,67±1,72*	48,47±3,71*

Примітка. 1. \* –  $p < 0,05$  порівняно з даними групи контролю; 2. \*\* –  $p < 0,01$  порівняно з даними групи контролю

осіб, становили на 27,75 % та 27,54 % менше порівняно з такими від пацієнтів із II та III стадіями ГХ відповідно ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ). Хворі на ГХ II стадією виконали завдання на третій таблиці в середньому на 11,93±0,09 с повільніше, ніж практично здорові особи ( $p < 0,05$ ). Тривалість виконання завдання по четвертій таблиці хворими на ГХ III стадії становила в середньому 46,94±3,01 с та не відрізнялася від показника хворих на ГХ II стадії і була достовірно вищою за даний показник групи контролю ( $p < 0,01$ ). Така сама різниця в часі, витраченому на відшукування цифр, спостерігалась і при виконанні завдання на останній таблиці.

Отримані результати свідчать про формування когнітивного зниження при ГХ, що націлює на його своєчасну діагностику і необхідність активної фармакологічної корекції.

**Висновки**

1. Гіпертонічна хвороба є предиктором когнітивного зниження, що виявляється в уповільненні швидкості реакції, оціненої методикою Шульте, порівняно з практично здоровими особами ( $p < 0,05$ ).

2. Починаючи з II стадії гіпертонічної хвороби, результати тестування таблицями Шульте характеризуються вірогідною різницею із групою

контролю, що може пояснюватися прогресуванням ендотеліальної дисфункції, як патогенетичним компонентом гіпертонічної хвороби.

**Перспективи подальших досліджень** полягають в оцінці впливу антигіпертензивної терапії на тлі лікарських засобів із додатковим церебропротекторним ефектом на динаміку когнітивних функцій.

**Література**

1. Альманах психологических тестов. – М.: КСП, 1996. – (2-е – изд.) – 397[1] с.
2. Болдырева А.А. Экспериментальные аспекты ишемии мозга и окислительного стресса / А.А. Болдырева, С.Л. Стволинский, Т.Н. Федорова; В кн.: Очерки ангионеврологии; [под ред. З.А. Суслиной]. – М.: Атмосфера, 2005. – С. 41-49.
3. Болезнь Бинсвангера и проблема сосудистой деменции: к столетию первого описания / Н.В. Верещагин, Л.А. Калашникова, Т.С. Гулевская [и др.] – Ж. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1995. – № 1. – С. 98-103.
4. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия / О.А. Гомазков. – М.: ИКАР, 2011. – 178 [1] с.
5. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства при дисметаболических и сосудистых поражениях головного мозга / И.В. Дамулин, Л.М. Антоненко; [метод. пособие]. – М., 2008. – 40 с.
6. Скворцова В.И. Артериальная гипертония и цереброваскулярные нарушения / В.И. Скворцова, К.В. Соколов, Н.А. Шамалов // Ж. неврол. и психиатрии. – 2006. – № 10. – С. 68-76.



7. Чуканова Е.И. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). Профилактика инсульта и сосудистой деменции / Е.И. Чуканова, Б.Э. Ходжамжаров, А.С. Чуканова // Рус. мед. ж. – 2012. – № 10. – С. 517-522.
8. Chillon J.M. Autoregulation: arterial and intracranial pressure. In: Edvinsson L, Krause DN, eds. Cerebral Blood Flow and Metabolism / J.M. Chillon, G.L. Baum-bach. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. – P. 395-412.
9. Novak V. The Relationship Between Blood Pressure and Cognitive Function / Vera Novak, Ihab Hajjar // Nature Reviews Cardiology. – 2010. – Vol. 7, № 12. – P. 686-698.
10. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task. Force document / G. Manciaa, S. Laurentb, E. Agabiti-Roseic [et al.] // J. of Hypertension. – 2009. – Vol. 27 (11). – P. 2121-2158.

## ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ КАК ПРЕДИКТОР КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ

*О.А. Яковлева, О.В. Кириченко*

**Резюме.** В статье изложены результаты исследования скорости реакции по методике Шульте при различных стадиях гипертонической болезни и их сравнение с данными группы контроля. Установлено достоверное замедление скорости реакции у гипертонических пациентов.

**Ключевые слова:** стадии гипертонической болезни, таблицы Шульте, скорость реакции.

## ESSENTIAL HYPERTENSION AS A PREDICTOR OF COGNITIVE DECLINE

*О.А. Yakovleva, O.V. Kyrychenko*

**Abstract.** The paper presents the results of a study of the reaction rate based on the method of Schulte at different stages of hypertension and their comparison with the data of the control group. A significant slowing down of the speed of the reaction has been established in hypertensive patients.

**Key words:** hypertension stage, Schulte tables, reaction rate.

M.I. Pyrohov national medical University (Vinnytsia)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 216-219

Надійшла до редакції 29.04.2013 року

## ЗМІСТ

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

<b>Бодяка В.Ю., Іващук О.І., Давиденко І.С., Боднар Л.В., Петров В.І.</b> ВПЛИВ ВНУТРІШНОЧЕРЕВНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ПІСЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПОШИРЕНОГО ПЕРИТОНІТУ .....	3
<b>Герман А.О.</b> ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, ТИРЕОТРОПНА ФУНКЦІЯ ГПОФЗА ТА РІВЕНЬ КОРТИЗОЛУ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНОЇ ФОРМИ.....	6
<b>Гречко Д.І.</b> ОСОБЛИВОСТІ СТРОМАЛЬНО-ПАРЕНХІМАТОЗНИХ ПЕРЕБУДОВ ПЕЧІНКИ ПЛОДІВ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ, ЗУМОВЛЕНІЙ ЗАТРИМКОЮ РОЗВИТКУ ХОРІАЛЬНИХ ВОРСИНОК .....	8
<b>Дегтярєва Л.А.</b> ВЗАИМОСВЯЗЬ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГРУПП КРОВИ АВ0 У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ХРОНИЧЕСКОГО ВЕРХУШЕЧНОГО ПЕРИОДОНТИТА .....	12
<b>Довганич О.В.</b> СИНГЛЕТНО-КИСНЕВА ТЕРАПІЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ .....	15
<b>Задорожна Б.В.</b> КЛІНІЧНО-ДОПЛЕРОГРАФІЧНІ ЗІСТАВЛЕННЯ ПРИ СУДИННОМУ СИНДРОМІ ВІДДАЛЕНОГО ПЕРІОДУ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ .....	19
<b>Каспрук Н.А., Сидорчук Л.І., Левицька С.А., Михалко А.Ю., Яковець К.І., Довбуш Н.М., Сидорчук А.С., Іфтодій О.А., Сидорчук І.Й.</b> ПРОВІДНІ ЗБУДНИКИ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ ТА ЇХ ІМУНОСУПРЕСИВНІ ВЛАСТИВОСТІ .....	22
<b>Колоскова О.К., Микалюк Л.В., Білоус Т.М., Ортеменка Є.П.</b> ПОКАЗНИКИ КОНДЕНСАТУ ВИДИХУВАНОВОГО ПОВІТРЯ У ДІТЕЙ ЗА ЕОЗИНОФІЛЬНОГО ФЕНОТИПУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ.....	27
<b>Коханюк Ю.В.</b> АЛЕЛЬНИЙ СТАН ГЕНА ГЛУТАТІОН S-ТРАНСФЕРАЗИ КЛАСУ М1 У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ ІЗ / БЕЗ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ .....	31
<b>Кривецький В.В., Марчук Ф.Д., Кривецький І.В.</b> РОЗВИТОК ТА СТАНОВЛЕННЯ МЕЗОНЕФРИЧНИХ ТА ПАРАМЕЗОНЕФРИЧНИХ ПРОТОК У РАНЬОМУ ОНТОГЕНЕЗІ ЛЮДИНИ .....	36
<b>Кузняк Н.Б., Навольський Н.М., Калинчук А.І., Годованець О.І.</b> СПІВВІДНОШЕННЯ ОРТОДОНТИЧНОГО СТАТУСУ ДО ФОРМ ОБЛИЧЧЯ У ДІТЕЙ.....	38
<b>Левицька С.А.</b> ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ, ФАКТОРІВ І МЕХАНІЗМІВ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ В НАВКОЛОНОСОВИХ ПАЗУХАХ У ДІТЕЙ.....	41
<b>Левицька С.А.</b> РОЛЬ АСОЦІАЦІЙ МІКРООРГАНІЗМІВ У РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В НАВКОЛОНОСОВИХ ПАЗУХАХ У ДІТЕЙ .....	45
<b>Леженко Г.О., Пащикова О.Є.</b> СТАН ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ТА РЕЦИДИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ .....	48
<b>Малишевська І.В.</b> ДОБОВІ ЗМІНИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В УМОВАХ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ .....	53
<b>Мороз А.В.</b> ВПЛИВ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ОЖИРІННЯ НА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ОСТЕОАРТРОЗУ.....	57
<b>Москалюк В.Д., Соколенко М.О., Соколенко А.А., Сидорчук А.С., Голяр О.І.</b> АНАЛІЗ КЛІНІЧНО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ТА ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ.....	61
<b>Платонова О.М.</b> ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ ІЗ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ.....	65
<b>Слівінська-Курчак Х.Б.</b> ФАКТОРИ ЛЕТАЛЬНОГО ПРОГНОЗУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ДИХАЛЬНИМИ РОЗЛАДАМИ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ПРОВЕДЕННЯ ПРОЛОНГОВАНОЇ ШТУЧНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ .....	69

<i>Смоляр Н.І., Лещук С.Є.</i> ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КАРІЄСУ ТИМЧАСОВИХ ЗУБІВ У ДІТЕЙ ІЗ БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ .....	72
<i>Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Попелюк Н.О., Гінгуляк М.Г.</i> КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ В ДІТЕЙ .....	75
<i>Ташук В.К., Полянська О.С., Бачинська І.В., Іванчук П.Р.</i> РЕЄСТР ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА В ПІВНІЧНІЙ БУКОВИНІ - МОТИВАЦІЯ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОГО РОЗПОДІЛУ .....	79
<i>Шухтин В.В., Гоженко А.И., Левицкий А.П., Шухтина И.Н.</i> ДЕРМАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ КВЕРТУЛИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИММУНОДЕФИЦИТЕ .....	83
<i>Ященко Ю.Б., Буряк О.Г., Шкробанець І.Д., Павлюкович Н.Д.</i> ПОКАЗНИКИ ЗМІНИ АКТИВНОСТІ НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ГОСТРОМУ УШКОДЖЕННІ ЛЕГЕНЬ .....	87

### **НАУКОВІ ОГЛЯДИ**

<i>Батіг В.М., Остафійчук М.О., Проданчук А.І.</i> ПАТОЛОГІЯ ТКАНИН ПАРОДОНТА ПРИ СИСТЕМНОМУ ОСТЕОПОРОЗІ .....	90
<i>Бодня К.І., Кадельник Л.О.</i> СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХРОНІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ .....	94

### **СОЦІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

<i>Бідучак А.С., Шкробанець І.Д., Леонець С.І.</i> ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРОБ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ В УКРАЇНІ Й ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ .....	100
<i>Сорокман Т.В., Шкробанець І.Д., Швигар Л.В., Макарова О.В.</i> ОЦІНКА СОЦІАЛЬНО-ГІГІЄНИЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ УРОДЖЕНИХ ВАД НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ .....	103

### **ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ**

<i>Баблюк Л.А., Островський М.М.</i> МЕТОДИКА ПРОВЕДЕННЯ ЕЛЕКТИВНОГО КУРСУ З ФТИЗИАТРІЇ .....	106
<i>Ванджура Я.Л.</i> ПРОФЕСІЙНЕ СТАНОВЛЕННЯ СТУДЕНТА-МЕДИКА ТА ЗРОСТАННЯ ЙОГО КОМПЕТЕНТНОСТІ В УМОВАХ НАВЧАЛЬНО-ПРАКТИЧНОГО ЦЕНТРУ .....	108

### **МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

<i>Нагірняк В.М.</i> РОЗРАХУНОК ТЕРМАЛЬНОЇ ДОЗИ В ЦИЛІНДРИЧНІЙ ГЕОМЕТРІЇ ПІД ЧАС ПОВЕРХНЕВОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ ШИЇ .....	111
--	-----

### **ЮВІЛЕЇ**

<b>БЕЗРУКОВ ЛЕОНІД ОЛЕКСІЙОВИЧ</b> (до 75-річчя з дня народження) .....	115
<b>ЛЯШУК ПЕТРО МЕФОДІЙОВИЧ</b> (до 80-річчя від дня народження) .....	117

### **МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ «КОМОРБІДНІСТЬ У КЛІНІЦІ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ: ФАКТОРИ РИЗИКУ, МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА ВЗАЄМООБТЯЖЕННЯ, ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ» (10-11 ЖОВТНЯ 2013 РОКУ, М. ЧЕРНІВЦІ)**

<i>Акентьєва М.С.</i> ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ .....	119
<i>Бєліков О.Б., Роцук О.І.</i> МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА ВЗАЄМООБТЯЖЕННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГАСТРИТІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАЛЕВИМИ ПРОТЕЗАМИ .....	122
<i>Білецький С.В., Ковальчук Л.Ю., Петринич О.А., Казанцева Т.В.</i> ПОКАЗНИКИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ВМІСТ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ У КРОВІ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ .....	125

<b>Бойко Т.Й., Сорочан О.В., Стойкевич М.В., Толстикова Т.М.</b> ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ «ГЕПАДИФ» У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ НЕСПЕЦИФІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШЕЧНИКУ В ПОЄДНАННІ ІЗ ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ .....	129
<b>Вовченко М.Н.</b> ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОДЕ ПЕРИМЕНОПАУЗЫ .....	133
<b>Гоженко А.І., Філінець Н.Д.</b> ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ДІЯЛЬНОСТІ НИРОК ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФЛОКАЛІНУ ТА ЕНАЛАПРИЛУ .....	138
<b>Гребеник М.В., Микуляк В.Р., Зоря Л.В.</b> ДИНАМІКА РІВНЯ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА НА ФОНІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ L-АРГІНІНУ .....	142
<b>Дудка Т.В., Хухліна О.С., Дудка І.В., Гайдичук В.С., Андрусяк О.В.</b> ЗАСТОСУВАННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ ТА НУКЛЕІНАТУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ІЗ СУПРОВІДНИМ ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ.....	144
<b>Залявська О.В., Хухліна О.С., Воєвідка О.С., Каушанська О.В.</b> ВПЛИВ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНА ГІСТОСУМІСНОСТІ HLA-B27 НА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ РЕАКТИВНОГО АРТРИТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІСЛОНЕФРИТ У ФАЗІ ЗАГОСТРЕННЯ.....	149
<b>Глащук Т.О.</b> ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОЇ РИТМІКИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМИ ФОРМАМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ .....	153
<b>Исаева А.С.</b> ПРОГЕСТЕРОН И УРОВЕНЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ .....	156
<b>Катеренчук І.П., Погребняк О.О.</b> ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ВАЗОРЕГУЛЮЮЧОЮ ФУНКЦІЄЮ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІУ ТА ГЕМОДИНАМІЧНИМИ І МЕТАБОЛІЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, ПОЄДНАНУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ .....	160
<b>М'якінькова Л.О.</b> ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИАРИТМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ .....	164
<b>Несен А.О., Чернишов В.А., Тверетінов О.Б., Грунченко М.М., Шкапо В.Л., Чирва О.В.</b> ПРОВЕДЕННЯ РУТИННОЇ ОЦІНКИ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ ТА РОЗРАХУНКУ ІНДЕКСУ CHARLSON ПРИ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТІ І КОМОРБІДНОСТІ.....	169
<b>Павлюкович Н.Д., Трефаненко І.В., Павлюкович О.В.</b> БІЛКОВИЙ ТА ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНОГО НЕКАЛЬКУЛЬОЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ: ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ КВЕРЦЕТИНУ .....	172
<b>Петринич О.А.</b> ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ ІНСУЛІНЕМІЇ .....	176
<b>Ступницька Г.Я., Федів О.І.</b> ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ОЖИРІННЯ ТА ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС .....	180
<b>Теслюк Р.С.</b> ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН МОНОАМІНОКСИДАЗНОЇ АКТИВНОСТІ У ВАГІТНИХ З НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЮ АСТЕНІЄЮ, ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ РЕСПІРАТОРНИХ РОЗЛАДІВ ТА НАЯВНОСТІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ.....	183
<b>Фадеев Г.Д., Несен А.А., Чирва О.В.</b> КОМОРБІДНОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА .....	187
<b>Хухліна О.С., Мандрик О.Є., Гайдичук В.С., Антонів А.А.</b> ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ТА ІНТЕНСИВНОСТІ ФІБРОЗООУТВОРЕННЯ У ПЕЧІНЦІ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ЗА КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ.....	191
<b>Хухліна О.С., Нечіпай Ж.А., Воєвідка О.С.</b> ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ ГАСТРОПАТІЇ .....	195

<b>Чернишов В.А., Несен А.О.</b> ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ТА ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ: ВІКОВІ АСПЕКТИ.....	199
<b>Шаплавський М.В., Бойчук Т.М., Гуцул О.В., Слободян В.З., Буждиган В.В.</b> ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПАРАМЕТРІВ ЕЛЕКТРОМАГНЕТИЗМУ КРОВІ.....	204
<b>Шіфріс І.М.</b> ВПЛИВ ТИПУ СУДИННОГО ДОСТУПУ НА КОМОРБІДНІСТЬ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК V Д СТАДІЇ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ЛІКУВАННЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ .....	206
<b>Шоріков Є.І., Шорікова Д.В., Андрусяк О.В.</b> ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ НА ЕХОКАРДІОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ: ТЕРАПЕВТИЧНА ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ .....	209
<b>Шумко Г.І.</b> ОКИСНЮВАЛЬНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ ТА СИСТЕМА ГЛУТАТІОНУ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ У ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ФАКОВІТОМ.....	213
<b>Яковлєва О.О., Кириченко О.В.</b> ГІПЕРТОНІЧНА ХВОРОБА ЯК ПРЕДИКТОР КОГНІТИВНОГО ЗНИЖЕННЯ.....	216

## CONTENTS

**ORIGINAL RESEARCHES**

<b>Bodyaka V.Yu., Ivashchuk O.I., Davydenko I.S., Bodnar L.V., Petrov V.I.</b> THE IMPACT OF INTRAABDOMINAL HYPERTENSION ON PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF ANIMAL INTERNAL ORGANS AFTER SIMULATING AND SURGICAL TREATMENT OF ACUTE GENERAL PERITONITIS.....	3
<b>Herman A.A.</b> FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE THYROID GLAND, THE THYROTROPIC FUNCTION OF THE HYPOPHYSIS AND THE LEVEL OF CORTISOL IN PATIENTS WITH NEW-ONSET PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON THE CLINICAL FORMS.....	6
<b>Grechko D.I.</b> FEATURES OF STROMAL-PARENCHYMATOUS CHANGES OF FETAL LIVER IN PLACENTAL INSUFFICIENCY, CAUSED BY A DELAY OF THE DEVELOPMENT OF CHORIONIC VILLI.....	8
<b>Degtiarivova L.A.</b> RELATIONSHIP OF THE DISTRIBUTION OF THE AB0 BLOOD GROUPS IN PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC APICAL PERIODONTITIS .....	12
<b>Dovganych O.V.</b> SINGLET-OXYGEN THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS.....	15
<b>Zadorozhna B.V.</b> CLINICODOPLEROGRAPHIC COMPARISONS OF VASCULAR SYNDROME OF A REMOTE PERIOD OF TRAUMATIC BRAIN INJURY .....	19
<b>Kaspruck N.A., Sydorчук L.I., Levytska S.A., Michalko A.Yu., Yakovec K.I., Dovbusch N.M., Sydorчук A.S., Iftodiy O.A., Sydorчук I.Y.</b> THE PROMINENT PATHOGENS OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND THEIR IMMUNE-DEPRESSIVE PROPERTIES .....	22
<b>Koloskova O.K., Mikaluk L.V., Bilous T.M., Ortemenka Ye.P.</b> INDICES OF EXHALED BREATH CONDENSATE IN CHILDREN WITH EOSINOPHILIC PHENOTYPE OF BRONCHIAL ASTHMA.....	27
<b>Kokhaniuk Iu.V.</b> THE ALLELIC STATUS OF THE GENE OF GLUTATHIONE S-TRANSFERASE M1 CLASS IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH / WITHOUT DIABETES MELLITUS OF TYPE 2 .....	31
<b>Kryvetskyi V.V., Marchuk F.D., Kryvetskyi I.V.</b> THE DEVELOPMENT AND FORMATION OF THE MESONEPHRIC AND PARAMESONEPHRIC DUCTS IN EARLY HUMAN ONTOGENESIS .....	36
<b>Kuzniak N.B., Navolskyi N.M., Kalynchuk A.I., Hodovanets O.I.</b> A CORRELATION OF THE ORTHODONTIC STATUS TO THE SHAPES OF THE FACE IN CHILDREN.....	38
<b>Levytska S.A.</b> THE INDICATORS OF SYSTEMIC IMMUNITY, THE FACTORS AND MECHANISMS OF NONSPECIFIC RESISTANCE DEPENDING ON CHRONIC INFLAMMATION OF THE PARANASAL SINUSES IN CHILDREN .....	41
<b>Levytska S.A.</b> THE ROLE OF THE ASSOCIATION OF MICROORGANISMS IN THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATION IN THE PARANASAL SINUSES IN CHILDREN.....	45
<b>Lezhenko H.O., Pashkova O.Ye.</b> THE STATE OF THE ENDOTHELIAL FUNCTION IN CHILDREN WITH CHRONIC AND RECURRENT BRONCHOPULMONARY DISEASES OF THE BRONCHOPULMONARY SYSTEM.....	48
<b>Malyshevska I.V.</b> THE DIURNAL CHANGES OF BLOOD PRESSURE IN THE COMBINED COURSE OF STABLE ANGINA PECTORIS AND METABOLIC SYNDROME .....	53
<b>Moroz A.V.</b> THE INFLUENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY ON THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF OSTEOARTHRISIS.....	57
<b>Moskaliuk V.D., Sokolenko M.O., Sokolenko A.A., Sydorчук A.S., Holiar O.I.</b> ANALYSIS OF THE CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND A THERAPEUTIC APPROACH OF HIV-INFECTION IN THE INFANT POPULATION OF THE CHERNIVTSI REGION .....	61

<i>Platonova O.M.</i> THE SPECIFIC CHARACTERISTICS OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN CHILDREN WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME .....	65
<i>Slivins'ka-Kurchak Kh.B.</i> FACTORS OF FATAL PROGNOSIS IN NEWBORNS WITH RESPIRATORY DISORDERS, REQUIRING PROLONGED MECHANICAL LUNG VENTILATION .....	69
<i>Smolar N.I., Leshchuk S.Ye.</i> FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF CARIES OF PRIMARY TEETH IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA .....	72
<i>Sorokman T.V., Sokolnyk S.V., Popeliuk N.O., Hinhuliak N.G.</i> CLINICAL PECULIARITIES OF THE COURSE OF PEPTIC ULCER IN CHILDREN.....	75
<i>Tashchuk V.K., Polyanska O.S., Bachinska I.V., Ivanchuk P.R.</i> REGISTER OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION OF NORTHERN BUCOVINA – INFLUENCE OF NEUROHUMORAL DISTRIBUTION .....	79
<i>Shukhtin V.V., Gozhenko A.I., Lyevitsky A.P., Shukhtina I.N.</i> A DERMATOPROTECTIVE ACTION OF QUERTULIN IN EXPERIMENTAL IMMUNODEFICIENCY .....	83
<i>Yashchenko Yu.B., Buriak O.G., Shkrobanets` I.D., Pavliukovych N.D.</i> INDICES OF A CHANGE IN THE ACTIVITY OF NEUTROPHIL PERIPHERAL BLOOD IN NEWBORN WITH ACUTE LUNG INJURY .....	87

### **SCIENTIFIC REVIEWS**

<i>Batig V.M., Ostafijchuk M.O., Prodanchuk A.I.</i> PATHOLOGY OF THE PERIODONTAL TISSUE WITH SYSTEMIC OSTEOPOROSIS .....	90
<i>Bodnia K.I., Kadelnyk L.O.</i> CURRENT STATUS OF THE PROBLEM OF CHRONIC DERMATOSES .....	94

### **SOCIOLOGICAL INVESTIGATIONS**

<i>Biduchak A.S., Shkrobanets I.D., Leonets S.I.</i> EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF THE DISEASES OF CARDIO-VASCULAR SYSTEM IN UKRAINE AND THE CHERNIVTSI REGION .....	100
<i>Sorokman T.V., Shkrobanets I.D., Shvygar L.V., Makarova E.V.</i> ESTIMATION OF SOCIO-HYGIENIC RISK FACTORS OF THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL DEFECTS OF THE NERVOUS SYSTEM IN CHILDREN .....	103

### **PROBLEMS OF TEACHING**

<i>Babliuk L.A., Ostrovskiy M.M.</i> METHODOLOGY OF ELECTIVE COURSES IN PHTHISIOLOGY.....	106
<i>Vandzhura Y.L.</i> PROFESSIONAL MOULDING OF A MEDICAL STUDENT AND A GROWTH OF HIS COMPETENCE UNDER THE CONDITIONS OF THE EDUCATIONAL-PRACTICAL CENTER .....	108

### **RESEARCH METHODS**

<i>Nahirniak V.M.</i> A CALCULATION OF A THERMAL DOSE IN CYLINDRICAL GEOMETRY DURING SUPERFICIAL HYPERTHEMIA OF THE NECK.....	111
---	-----

### **JUBILEES**

<b>BEZRUKOV LEONID OLEKSIHOVYCH (for his 75<sup>th</sup> anniversary)</b> .....	115
<b>PETRO MEFODIHOVYCH LIASHUK (for his 80<sup>th</sup> anniversary)</b> .....	117

**RESEARCH RECORDS OF THE CONFERENCE “COMORBIDITY IN THE CLINICAL PICTURE OF INTERNAL MEDICINE: RISK FACTORS, DEVELOPMENT AND MUTUAL AGGRAVATION MECHANISMS, FEATURES OF CHEMOTHERAPY” (OCTOBER 10-11, 2013, CHERNIVTSI)**

<b>Akentieva M.S.</b> OPTIMIZATION OF THE TREATMENT FOR PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY AND ACCOMPANYING OBESITY .....	119
<b>Belicov O.B., Roshchuk O.I.</b> DEVELOPMENTAL MECHANISMS AND MUTUAL AGGRAVATION OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES IN CASE OF CHRONIC GASTRITIS IN PATIENTS WITH METAL DENTURES .....	122
<b>Bilets'kyi S.V., Koval'chuk L.Ya., Petrynych O.A., Kazanseva T.V.</b> INDICES OF PROOXIDANT – ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS AND THE CONTENT OF MONOXIDE – NITROGEN IN THE BLOOD OF PATIENTS, SAFFERING FROM ESSENTIAL HYPERTENSION COMBINED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE .....	125
<b>Boiko T.I., Sorochan O.V., Stoikeych M.V., Tolstykova T.M.</b> EFFICIENCY OF "HEPADIF" PREPARATION IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES WITH HEPATOBILIARY PATHOLOGY .....	129
<b>Vovchenko M.N.</b> CLINICAL MANIFESTATIONS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN WOMEN DURING PERIMENOPAUSE.....	133
<b>Gozhenko A.I., Filipets N.D.</b> MODIFICATIONS OF RENAL FUNCTION INDICES UNDER CONDITIONS OF A COMBINED ADMINISTRATION OF FLOCALIN .....	138
<b>Grebenuk M.V., Mykulyak V.R., Zorja L.V.</b> DYNAMICS OF LEVEL OF NITRIC OXIDE PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ON BACKGROUND OF COMPLEX TREATMENT WITH APPLICATION OF L - ARGININE .....	142
<b>Dudka T.V., Khukhlina O.S., Dudka I.V., Haidychuk V.S., Andrusiak O.V.</b> APPLICATION OF URSODEOXYCHOLIC ACID AND NUCLEINATE FOR PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH ACCOMPANYING CHRONIC NON-STONE CHOLECYSTITIS .....	144
<b>Zaliavska O.V., Khuhlina O.S., Voievidka O.S., Kaushanska O.V.</b> THE EFFECT OF HISTOCOMPATIBILITY ANTIGEN HLA-B27 EXPRESSION ON THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF REACTIVE ARTHRITIS IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS AT THE ACUTE PHASE.....	149
<b>Hashchuk T.O.</b> THE PECULIARITIES OF THE DIURNAL RHYTHMICS OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH ACUTE FORMS OF ISCHEMIC HEART DESEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION .....	153
<b>Isayeva G.S.</b> PROGESTERONE AND THE LEVEL OF NITRIC OXIDE METHABOLITES IN PERIMENOPAUSAL WOMEN .....	156
<b>Katerenchuk I.P., Pogrebniak E.A.</b> THE FEATURES OF INTERACTIONS BETWEEN THE VASOREGULATING FUNCTION OF THE VASCULAR ENDOTHELIUM AND HAEMODYNAMIC AND METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE ASSOCIATED WITH TYPE II DIABETES MELLITUS.....	160
<b>Miakinkova L.O.</b> ANTIARRHYTHMIC DRUGS: PECULIARITIES OF USAGE.....	164
<b>Nesen A.A., Chernyshov V.A., Tveretinov A.B., Hrunchenko M.N., Shcapo V.L., Chirva O.V.</b> A ROUTINE ESTIMATION OF CARDIOVASCULAR RISK AND CHARLSON INDEX CALCULATION IN DIABETES MELLITUS AND COMORBIDITY .....	169
<b>Pavliukovych N.D., Trefanenko I.V., Pavliukovych O.V.</b> PROTEIN AND LIPID BLOOD PROFILE IN A COMBINED COURSE OF ISCHEMIC HEART DISEASE AND CHRONIC NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS: THERAPEUTIC POSSIBILITIES OF QUERCETIN .....	172
<b>Petrynych O.A.</b> SPECIFIC CHARACTERISTICS OF METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND COMBINED WITH DIABETES MELLITUS OF TYPE 2, DEPENDING ON INSULINEMIA LEVEL.....	176
<b>Stupnytska G.Ya., Fediv O.I.</b> CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, OBESITY AND OXIDATIVE STRESS .....	180



<b><i>Tesliuk R.S.</i></b> PECULIARITIES OF CHANGES OF THE MONOAMINEOXIDASE ACTIVITY IN GRAVIDAS WITH NEUROCIRCULATORY ASTHENIA, DEPENDING ON THE TYPE OF RESPIRATORY DISTRESSES AND THE PRESENCE OF A PLACENTAL DYSFUNCTION.....	183
<b><i>Fadiencko G.D., Nesen A.A., Chirva O.V.</i></b> COMORBIDITY OF FUNCTIONAL DISORDERS OF THE DIGESTIVE SYSTEM AND NEUROCIRCULATORY DYSTONIA IN THE YOUNG .....	187
<b><i>Khukhlina O.S., Mandryk A.Ye., Haidychuk V.S., Antoniv A.A.</i></b> FEATURES OF PATHOMORPHOLOGIC CHANGES AND THE INTENSITY OF LIVER FIBROGENESIS OF PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS WITH A COMORBID COURSE AND THE 2ND STAGE OF ESSENTIAL HYPERTENSION.....	191
<b><i>Khukhlina O.S., Nechipai Zh.A., Voievodka O.S.</i></b> PATHOGENETIC BASIS OF COMPLEX TREATMENT OF DIABETES GASTROPATHY .....	195
<b><i>Chernyshov V.A., Nesen A.A.</i></b> ATRIAL FIBRILLATION IN COMORBIDITY OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE: AGE-RELATED ASPECTS .....	199
<b><i>Shaplavskiy M.V., Boichuk T.M., Gutsul O.V., Slobodian V.Z., Buzhdygan V.V.</i></b> FUNCTIONAL INTERRELATION BETWEEN THE PARAMETERS OF BLOOD ELECTROMAGNETISM .....	204
<b><i>Shifris I.M.</i></b> THE INFLUENCE OF VASCULAR ACCESS TYPE ON COMORBIDITY OF THE PATIENTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE OF STAGE V Д, UNDERGOING HEMODIALYSIS TREATMENT .....	206
<b><i>Shorikov E.I., Shorikova D.V., Adrusiak O.V.</i></b> INFLUENCE OF INHIBITORS OF THE ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME ON THE ECHOCARDIOGRAPHIC INDICES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS OF TYPE 2: THERAPEUTIC AND PHARMACOECONOMIC EFFICIENCY .....	209
<b><i>Shumko G.I.</i></b> THE EFFECT OF FAKOVIT ON THE OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS AND GLUTATHIONE SYSTEM OF PERSONS OF YOUNG AGE AFFLICTED WITH BRONCHIAL ASTHMA .....	213
<b><i>Yakovleva O.A., Kyrychenko O.V.</i></b> ESSENTIAL HYPERTENSION AS A PREDICTOR OF COGNITIVE DECLINE .....	216